



**UNIVERSIDAD
ANDRÉS BELLO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ASIGNATURA DE PERIODONCIA**

**EFICACIA CLÍNICA Y
MICROBIOLÓGICA DE LA
AZITROMICINA COMO TERAPIA
ADJUNTA DEL TRATAMIENTO
PERIODONTAL NO QUIRÚRGICO**

Trabajo de Investigación para optar al Título de Cirujano-Dentista

Alumnas:
Licenciada Katarina Loyola Z.
Licenciada Pamela Olivares M.

Tutor Principal:
Dra. Mariely Navarrete R.

Tutor Asociado:
Dr. Héctor Oñate N.

VIÑA DEL MAR – CHILE

NOVIEMBRE – 2016

ÍNDICE

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
1. Periodontitis crónica (PC)	3
1.1. Etiología y patogénesis	4
2. Tratamiento etiológico no quirúrgico	6
3. Antibioterapia	9
3.1. Tetraciclinas	10
3.2. Nitroimidazoles	11
3.3. Betalactámicos	11
3.4. Macrólidos	12
3.4.1. Azitromicina	12
3.4.1.1. <i>Mecanismos de acción antibacteriano</i>	14
3.4.1.2. <i>Farmacocinética</i>	15
3.4.1.3. <i>Actividad inmunomoduladora</i>	17
4. Métodos diagnósticos microbiológicos para EP	21
4.1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).....	22
4.1.1. Electroforesis en gel.....	22
5. Periodontopatógenos	22
5.1. <i>Porphyromonas gingivalis</i>	23
5.1.1. Factores de virulencia	23
5.1.1.1. <i>Enzimas proteolíticas (Gingipaínas)</i>	23
5.1.1.2. <i>Lipopolisacárido</i>	23
5.1.1.3. <i>Fimbria</i>	23
5.1.1.4. <i>Polisacáridos capsulares</i>	24
5.2. <i>Treponema denticola</i>	24
5.2.1. Factores de virulencia	24
5.2.1.1. <i>Dentisilina</i>	24
5.2.1.2. <i>Lipooligosacárido</i>	24

5.2.1.3.	<i>Flagelo</i>	24
5.2.1.4.	<i>Proteína de adhesión Msp</i>	25
5.2.1.5.	<i>Vesículas de cubierta externa</i>	25
5.3.	<i>Tannerella forsythia</i>	25
5.3.1.	Factores de virulencia	25
5.3.1.1.	<i>Proteasa PrtH</i>	25
5.3.1.2.	<i>Karilisina</i>	25
5.4.	<i>Fusobacterium nucleatum (Fn)</i>	26
III.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	27
IV.	OBJETIVOS	27
1.	Objetivo General	27
2.	Objetivos Específicos	27
V.	MATERIAL Y METODOLOGÍA	29
1.	Diseño de la investigación	29
2.	Población de referencia	29
3.	Muestra	29
3.1.	Definición de la muestra	29
3.2.	Tamaño muestral	29
3.3.	Selección de la muestra	31
3.3.1.	Criterios de inclusión	31
3.3.2.	Criterios de exclusión	31
3.3.3.	Aleatorización	33
4.	Nómina de variables	33
4.1.	Variables clínicas y microbiológicas	33
4.2.	Variables universales	34
4.3.	Definición conceptual y operacionalización de las variables.	35
4.3.1.	Profundidad de sondaje (PS)	35
4.3.2.	Nivel de inserción clínica (NIC).....	35
4.3.3.	Índice de bioflora O'Leary (IB).....	35
4.3.4.	Índice de sangrado (IS).....	36
4.3.5.	Movilidad dentaria (MD).....	36

4.3.6.	Supuración.....	37
4.3.7.	Compromiso de furca	37
4.3.8.	Periodontopatógenos	37
4.3.9.	Número de tipos de periodontopatógenos	38
4.3.10.	Edad	39
4.3.11.	Género.....	39
5.	Estandarización y calibración	39
6.	Recolección de datos e instrumento	40
7.	Intervención	43
8.	Análisis de datos	46
9.	Implicancias éticas, bioseguridad y otros	46
VI.	RESULTADOS	50
VII.	DISCUSIÓN	67
VIII.	CONCLUSIÓN	76
IX.	SUGERENCIAS	78
X.	RESUMEN.....	79
XI.	BIBLIOGRAFÍA	81
XII.	ANEXOS.....	91
1.	Anexo I	91
2.	Anexo II	94
3.	Anexo III	105
4.	Anexo IV	108

COLABORADORES

- Dra. Mariely Navarrete, Jefe de Cátedra Periodoncia y Directora de Postgrado Peridodoncia e Implantología, Universidad Andrés Bello, Facultad de Odontología, Sede Viña del Mar.
- Dr. Hector Oñate, Cirujano Dentista, Secretario Comité de Ética, Docente Cátedra de Periodoncia, Universidad Andrés Bello, Facultad de Odontología, Sede Viña del Mar.
- Dr. Alfredo Cueto, Jefe del Departamento de Salud Pública de Universidad Andrés Bello, Facultad de Odontología, Sede Viña del Mar.
- Juan Antonio Galindo, Sociólogo e Investigador, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso.
- Joel Gutiérrez, Bioquímico, Laboratorio de Microbiología, Universidad Andrés Bello, Facultad de Odontología, Sede Santiago.

AGRADECIMIENTOS

Dedicado a mis padres, quienes me han acompañado durante toda esta etapa universitaria, su apoyo sin duda ha sido un pilar fundamental para mí, sobre todo en los momentos más difíciles de ésta, a mi nana, Lola, por siempre haber confiado en mi y haber sido una de mis primeras pacientes, a mi compañera de tesis, gracias Pame por ser una excelente amiga durante toda la carrera y haber hecho más grato este camino, y a la Dra. Mariely Navarrete cuya dedicación permitió hacer posible este último proceso.

Katarina Loyola Zambrano

AGRADECIMIENTOS

Dedicado a mis padres que me apoyaron durante todo mi camino universitario, por su compañía y paciencia que siempre me han entregado y ser mis pacientes favoritos. Gracias papá por a pesar de la distancia debido a tu trabajo durante mi vida de estudiante, siempre estuviste presente con tu guía y amor. A mi mamá por siempre acompañarme en mis largas jornadas de estudio, brindándome su apoyo incondicional y cariño. A Javier por acompañarme en el final de esta etapa, siempre teniendo fé en mí, entregándome motivación y amor. A mi compañera de tesis y amiga Kata que gracias por confiar en mí y realizar juntas este último desafío. Y finalmente a la Dra. Mariely Navarrete por encomendarnos este trabajo del cual aprendimos mucho en lo profesional y personal.

Pamela Olivares Muñoz

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP), considerada la segunda patología oral más frecuente en Chile después de la caries dental ⁽²⁶⁾, se caracteriza por la destrucción de los tejidos de soporte que rodean al diente ⁽²²⁾. El factor etiológico primario es la bioflora, es por esto que el principal objetivo de la terapia periodontal convencional, considerada el tratamiento *gold standard* de dicha enfermedad ⁽¹³⁾, consiste en su remoción ^(22, 45).

El tratamiento convencional presenta ciertas limitaciones, razón por la que se han comenzado a utilizar los antibióticos sistémicos a modo de terapia adjunta, demostrando exitosos resultados ^(1, 2, 3, 6, 7, 15). Dentro de la variedad de antibióticos administrados en periodoncia para el tratamiento de la periodontitis crónica (PC), los más utilizados son la amoxicilina junto al metronidazol, los cuales se indican por regímenes de 7 a 14 días, sin embargo, en los últimos años surge la azitromicina, antimicrobiano que de ser utilizado como terapia complementaria en periodoncia podría generar múltiples beneficios para los pacientes, debido a que presenta propiedades farmacológicas favorables, tales como antiinflamación e inmunomodulación ^(8, 16), un amplio espectro contra microorganismos Gram negativos ^(8, 11, 16), baja incidencia de efectos adversos ⁽¹¹⁾, además de poseer una posología de 3 a 5 días máximos en una dosis diaria. No obstante, a pesar de sus ventajas, la evidencia científica actual aún no es

concluyente en cuanto a su eficacia como coadyuvante del tratamiento periodontal convencional.

Finalmente, considerando que no existen estudios realizados en Chile sobre dicho tema, todo lo expuesto motiva al desarrollo de esta investigación, la cual pretende evaluar el efecto de la administración sistémica de azitromicina como complemento al tratamiento periodontal no quirúrgico, comparado con el tratamiento periodontal no quirúrgico más placebo, en lo que concierne a los posibles cambios en los parámetros clínicos y microbiológicos en pacientes adultos con periodontitis crónica.

II. MARCO TEÓRICO

1. Periodontitis crónica (PC)

La PC corresponde a una enfermedad inmunoinflamatoria multifactorial, ^(14, 87, 89) que afecta a los tejidos de soporte del diente ^(14, 20, 46, 47, 55, 56) y que es causada por patógenos periodontales específicos que residen en la bioflora subgingival ^(7, 11, 14, 31, 33). Como consecuencia del desafío bacteriano, el hospedero genera una respuesta inflamatoria de defensa, ^(31, 40) que involucra una infiltración celular, ^(10, 11) con producción local de cantidades excesivas de citoquinas proinflamatorias ⁽⁵⁵⁾, además de la activación conjunta de proteasas, elastasas, colagenasas y metaloproteinasas de la matriz (MMPs) ^(32, 55), siendo considerada la MMP-8 aquella que más contribuye a la destrucción del tejido periodontal ⁽¹¹⁾.

El establecimiento de la periodontitis, produce la pérdida de soporte dentario mediante la destrucción del tejido gingival, ligamento periodontal y reabsorción alveolar ^(76, 79), pudiendo ser evidenciado clínicamente mediante inflamación gingival, supuración, sangrado y aumento de profundidad al sondaje, además de migración apical de los tejidos periodontales, provocando exposición radicular y formación de sacos periodontales ^(14, 15, 40, 79, 89) que en casos severos, puede ocasionar la pérdida de la dentición ^(14, 76, 79, 89).

1.1. Etiología y patogénesis

Dentro de la patogénesis de la EP, es esencial la presencia de microorganismos periodontopatógenos en la bioflora subgingival ^(1, 3, 14, 22), ya que se consideran responsables del inicio del proceso inflamatorio ^(11, 31, 32, 40), sin embargo, éstos no bastan para provocar el desarrollo de la enfermedad, factores del hospedero, ambientales, genéticos y sistémicos ^(14, 34), también tendrán una influencia sobre la respuesta inmune del sujeto, siendo ésta quien finalmente gatillará la destrucción de los tejidos de soporte del diente ^(31, 54), considerándose entonces la periodontitis una entidad multifactorial ^(14, 87, 89).

Respecto a la etiología, el microbioma se define como el conjunto de microorganismos comensales, simbiotes y patógenos, que se ubican en un determinado nicho del cuerpo humano ⁽⁴⁸⁾, siendo considerados determinantes tanto de la salud como de la enfermedad ^(53, 56). En cuanto al microbioma oral, éste se encuentra compuesto por más de 700 especies bacterianas diferentes ^(20, 45, 51, 53, 55, 56), pero aproximadamente sólo la mitad de ellas compone la bioflora subgingival ⁽⁵⁵⁾, la cual, se caracteriza por contener mayoritariamente microorganismos anaerobios Gram negativos ^(49, 52) y frecuentemente, desencadenar el desarrollo de la EP ⁽⁴⁹⁾.

La bioflora consiste en una compleja comunidad de bacterias ^(20, 23, 42, 47, 56), que tienen la capacidad de adherirse entre sí, a estructuras dentarias y tejidos blandos de la mucosa oral ^(18, 42, 56). Según su localización, se puede clasificar en

supragingival y subgingival ⁽⁴⁹⁾, siendo esta última ubicación el nicho principal donde habitan los periodontopatógenos ⁽⁴⁹⁾. Las bacterias de la bioflora, se encuentran inmersas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares ^(17, 42) y construyen una compleja red de información denominada *Quorum Sensing* ^(3, 39), mecanismo de comunicación molecular entre células bacterianas dentro de las biofloras ^(3, 39), que mediante la generación de señales químicas, eléctricas ⁽³⁹⁾ y regulación de genes ⁽³⁾, les permite adoptar distintas propiedades, tales como reaccionar o adaptarse al medio ambiente ⁽³⁹⁾, generar protección tanto frente a los mecanismos de defensa del hospedero, como a sustancias antimicrobianas naturales y sintéticas presentes en la saliva o fluido crevicular gingival ^(21, 33). Por otra parte, actividades microbianas como el crecimiento celular, adquisición de nutrientes, acumulación de desechos o secreciones, mecanismos de motilidad y síntesis de exopolisacáridos, también pueden influir en las características de la bioflora ⁽¹⁸⁾.

Si bien PC es una infección polimicrobiana ^(3, 7, 15, 32, 46, 56), se han descrito tres periodontopatógenos estrechamente vinculados a esta enfermedad, que corresponden a las bacterias Gram negativas anaerobias estrictas: *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), *Treponema denticola* (*Td*) y *Tannerella forsythia* (*Tf*) ^(9, 15, 32). Estos microorganismos, considerados colonizadores tardíos de la bioflora ⁽⁴⁶⁾, han sido implicados en el inicio y progresión de la periodontitis ^(19, 32) al ser detectados en altas proporciones en sitios de enfermedad ⁽²⁵⁾, además de ser asociada su presencia a un mayor sangrado y profundidad de sondaje ⁽²⁵⁾.

En un estado de salud periodontal, existe una constante presencia de microorganismos en los tejidos de soporte dental ⁽⁵⁴⁾, razón por la cual, las células epiteliales gingivales siempre presentan un pequeño infiltrado inflamatorio ⁽⁵⁴⁾, que tiene como objetivo limitar la invasión bacteriana ⁽⁵⁵⁾, para así mantener un equilibrio hospedero-bacteria que no genere destrucción tisular ^(42, 54), sin embargo, cuando hay presencia crónica de periodontopatógenos en la bioflora subgingival, que provoca la difusión de sus productos bacterianos y toxinas hacia el epitelio de unión ⁽⁴⁰⁾, se establece una respuesta inmunoinflamatoria, donde células epiteliales gingivales junto a fibroblastos secretan citoquinas proinflamatorias, produciéndose una infiltración tanto de neutrófilos como macrófagos, hacia al sitio de infección ^(10, 55). A su vez, linfocitos B y T migran también hacia el sitio en cuestión para secretar inmunoglobulinas (Ig), con el fin de generar una respuesta antígeno-específica ⁽⁵⁵⁾. Finalmente, cuando el intento del hospedero por suprimir los niveles de la infección fracasa, la continúa respuesta inmunoinflamatoria de los tejidos periodontales, provoca en consecuencia, su propia destrucción ^(40, 42, 47, 54, 55).

2. Tratamiento etiológico no quirúrgico

La terapia periodontal no quirúrgica (TPNQ) se basa principalmente en el desbridamiento mecánico, el cual, consiste en la remoción de cálculo y bioflora dental, tanto supragingival como subgingival ^(15, 29, 45, 64). Esto se lleva a cabo a través de un destartraje con ultrasonido ^(15, 29) y pulido radicular (PR) mediante

instrumentación manual con curetas ⁽²⁹⁾. Además, el propio paciente según las indicaciones otorgadas por el tratante, será el responsable de la desorganización de la bioflora supragingival, mediante la utilización de los elementos de higiene adecuados para él ⁽⁴⁵⁾.

Los objetivos del tratamiento no quirúrgico están enfocados en reducir la infección, resolver la inflamación, lograr ganancia de inserción clínica y prevenir destrucción periodontal adicional ^(1, 11, 23, 25), lo que puede ser comprobado tanto microbiológica como clínicamente, mediante la disminución de la proporción de periodontopatógenos ^(11, 30, 31, 58, 61), sangrado y profundidad al sondaje ^(1, 15, 20, 25, 29).

El PR es considerado el *gold standard* del tratamiento periodontal ^(15, 40). Tiene como objetivo eliminar el cemento contaminado por lipopolisacáridos (LPS) y toxinas bacterianas, junto al cálculo subgingival ^(45, 63), logrando una superficie biocompatible que permita la reparación periodontal ⁽⁵⁹⁾, mediante la formación de una unión epitelial larga ^(62, 63). Los buenos resultados microbiológicos que se obtienen, se basan en que genera un cambio beneficioso en el microbioma subgingival ^(25, 32, 45), ya que luego del tratamiento, los primeros colonizadores corresponden a microorganismos relacionados con la salud periodontal ^(22, 25, 30, 45), mientras que aquellos del complejo rojo y naranja, asociados tanto al inicio como a la progresión de la periodontitis ^(19, 32), colonizan además de tardíamente, en menores proporciones ⁽²⁵⁾. No obstante, si bien se logra disminuir la carga

bacteriana ^(32, 59), permitiendo evidenciar mejorías en los parámetros clínicos periodontales ^(30, 45, 61), frecuentemente se logra sólo en un corto plazo, ya que no se consigue mantener un microbioma subgingival compatible con la salud ^(1, 22, 25, 30, 59). A lo mencionado, también existen ciertas limitaciones en cuanto a la instrumentación, ya que no siempre se logra el acceso en caso de sacos periodontales muy profundos, compromisos de furcas, piezas dentales en mal posición y defectos intraóseos ^(5, 20, 29, 61). Además, se debe tener en consideración que bacterias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) y *Pg*, son difíciles de eliminar sólo mediante el desbridamiento mecánico ^(2, 31), debido a que presentan la capacidad de invadir túbulos dentinarios y hueso alveolar ^(1, 23, 60, 61), lo que favorece su permanencia en células epiteliales del crévice, multiplicación y posterior recolonización a sacos periodontales adyacentes ^(2, 31). Sumado a lo anterior, recientemente se ha indicado que dichos patógenos no sólo residen en sitios periodontales, sino también en la lengua, mucosa, saliva y amígdalas ⁽²⁹⁾, pudiendo persistir en la cavidad oral. Esto último, es aún más evidente en pacientes que presenten factores de riesgo, como diabetes mellitus no controlada o tabaquismo, ya que generan una respuesta alterada ante el tratamiento, impidiendo también el éxito del desbridamiento mecánico ^(29, 30).

Debido a la etiología infecciosa de la periodontitis y a las limitaciones de la terapia mecánica periodontal, se ha comenzado a utilizar la antibioterapia sistémica como un tratamiento coadyuvante ^(11, 15, 20, 30), utilizando antibióticos que

afectan principalmente a bacterias Gram negativas, como lo son la mayoría de los periodontopatógenos ^(19, 45). Se suele emplear en pacientes que padecen PC severa y también en periodontitis agresiva ^(11, 15, 23, 25, 60), ya que se logran efectos mejores y más duraderos ^(15, 24), al permitir la eliminación de aquellos patógenos que no pudieron ser removidos previamente ^(22, 59). Además, se ha demostrado que la combinación de ambas terapias, genera beneficios tanto microbiológicos como clínicos ^(22, 23, 33), logrando una mayor reducción de la profundidad de sondaje, disminución de sangrado a la instrumentación y ganancia de inserción clínica periodontal ^(23, 33).

3. Antibioterapia

Los coadyuvantes antimicrobianos pueden ser utilizados de manera local o sistémica. En cuanto a la aplicación local, existe controversia con respecto a si su uso brindaría un beneficio adicional, el cual ocurriría en situaciones muy restringidas, por lo que varios autores han cuestionado si estos beneficios son clínicamente relevantes, e incluso si son estadísticamente significativos ⁽²⁷⁾. Además de ser una técnica laboriosa, su restringido campo de acción en el saco periodontal, aumenta el riesgo de recidiva ^(20, 27).

Por otra parte, la administración sistémica de antibióticos consigue una adecuada distribución en los tejidos periodontales, lo cual sucede por trasudado a partir del suero, donde luego atraviesa el epitelio crevicular y llega al sitio en cuestión ⁽⁶⁵⁾, logrando eliminar especies bacterianas inaccesibles para la terapia

mecánica convencional ⁽⁷⁾. La utilización de la vía sistémica, posibilita tratar múltiples sacos periodontales simultáneamente, y alcanzar otros lugares de la cavidad bucal que también pueden funcionar como reservorios de bacterias, evitando de esta forma la recolonización por parte de los periodontopatógenos ^(5, 20, 25, 27, 65). Es por esto, que en los últimos años se ha podido demostrar la utilidad de la administración sistémica de antimicrobianos, ya que se ha observado que pueden brindar efectos positivos, tanto clínicos como microbiológicos, en la terapia periodontal ^(1, 2, 3, 6, 7, 15, 70).

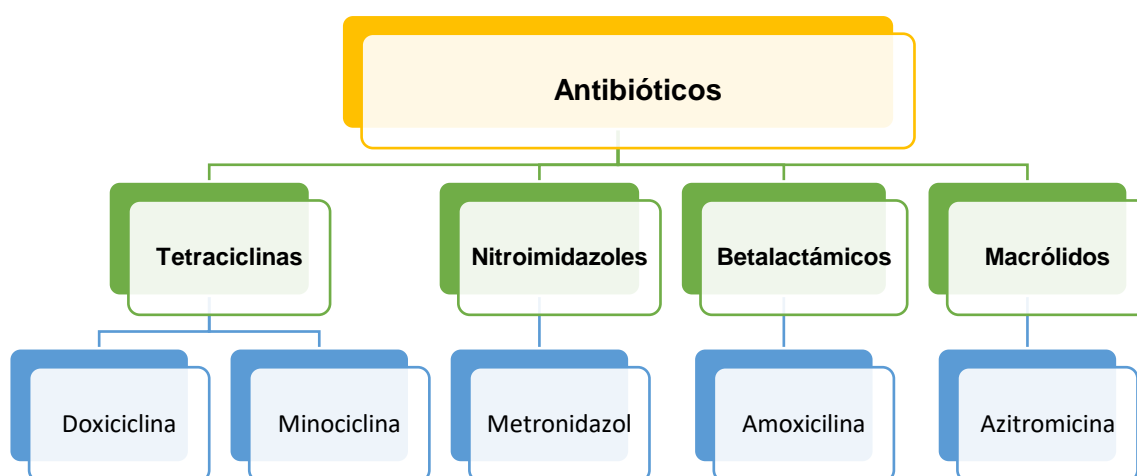


Figura 1: Clasificación de antibióticos más utilizados en periodoncia

3.1. Tetraciclinas

Constituye un grupo de agentes de amplio espectro, eficaces contra especies Gram negativas ^(5, 27, 68). Tiene un mecanismo de acción bacteriostático y alcanza concentraciones en el fluido crevicular gingival de 2 a 10 veces mayores que las

séricas ^(4, 5). Dentro de sus propiedades, se encuentra la capacidad de eliminar radicales libres de oxígeno, además de la inhibición de colagenasas, MMPs, quimiotaxis de neutrófilos ^(4, 5, 68), reabsorción ósea y promoción de la unión de fibroblastos a la superficie del diente ⁽⁵⁾.

Dentro de este grupo, la doxiciclina y la minociclina son las más usadas en el tratamiento de la periodontitis ⁽⁴⁾.

3.2. Nitroimidazoles

Son agentes antimicrobianos sintéticos con efectos bactericidas contra microorganismos anaerobios Gram positivos o Gram negativos ⁽⁴⁾. En la actualidad, metronidazol es el principal representante de este grupo, el cual alcanza fácilmente concentraciones antibacterianas eficaces en el tejido gingival y el fluido crevicular ⁽⁵⁾, pero con concentraciones ligeramente menor en este último que en el plasma ⁽⁴⁾.

3.3. Betalactámicos

La amoxicilina, es uno de los exponentes más utilizados en varios campos y en periodoncia no es la excepción. Es un antibiótico con actividad bacteriolítica inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicanos de la pared celular bacteriana ^(4,5). Sus características farmacocinéticas le permiten conseguir concentraciones en el fluido crevicular similares a las alcanzadas en suero, lo que a su vez, le permite tener una actividad antimicrobiana alta para todos los patógenos periodontales ^(4, 5).

La combinación de amoxicilina 500mg con metronidazol 500mg ^(5, 25), es la terapia sistémica adjunta usualmente recomendada en enfermedades periodontales asociadas a *Aa* y *Pg* ⁽⁴⁾. Sin embargo, a pesar de sus beneficios clínicos, presenta la desventaja de requerir una administración durante 7 – 14 días para ser completado el tratamiento, en 3 – 4 dosis por día, aumentando la probabilidad de incumplimiento de la terapia por parte del paciente ^(1, 4, 5, 25, 27).

3.4 Macrólidos

Serie de antibióticos que se caracterizan por la existencia de un anillo lactónico macrocíclico ⁽²²⁾. Este grupo ha aumentado el número de agentes debido a la mejora en el espectro de acción, el incremento de su tolerancia a los ácidos gástricos y la disminución de efectos adversos e interacciones farmacológicas ⁽²²⁾. Poseen una alta distribución en todo el organismo, y debido a su liposolubilidad, alcanzan mayores concentraciones en gran parte de los tejidos y líquidos orgánicos ⁽²²⁾.

3.4.1. Azitromicina

La azitromicina es un análogo semisintético de la eritromicina, que consta de un átomo de nitrógeno adicional que ha sido insertado en el anillo lactónico macrocíclico ^(6, 42, 66), lo que se traduce en un mayor espectro, mejores características farmacocinéticas, y menor toxicidad ^(4, 6, 42, 66). Debido a esto, es utilizada para el tratamiento de una gran gama de infecciones del tracto respiratorio superior, oído medio y transmisión sexual, entre otras, siendo también eficaz contra los periodontopatógenos más comunes ^(4, 42). En relación a

esto último, los resultados de estudios microbiológicos *in vitro* demostraron que la azitromicina es muy eficaz contra *Pg* y *Aa* (1, 23, 67, 70). En un modelo de estudio *in vitro* de una bioflora con tres cepas diferentes de *Pg*, el antibiótico redujo significativamente la viabilidad de la bioflora, incluso en concentraciones menores a la concentración mínima inhibitoria (MIC). Esto demostró la eficacia específica de azitromicina frente a *Pg* y contra poblaciones microbianas dentro del entorno protegido de una bioflora (1, 6, 23).

La versatilidad que presentan los macrólidos va más allá de sus propiedades antibióticas, se ha demostrado que poseen propiedades inmunomoduladoras y efectos antiinflamatorios tanto *in vivo* como *in vitro* (4, 5, 6, 23, 42). Esta característica ha sido útil en el tratamiento de enfermedades no asociadas a bacterias, como asma severa, panbronquiolitis difusa, enfermedad pulmonar crónica obstructiva y, más recientemente, fibrosis quística y bronquiectasia (6, 67). Estudios sugieren que su eficacia se debe a los efectos inmunomoduladores sobre la respuesta inmune innata y adaptativa, modulando la producción de citoquinas y mediadores proinflamatorios (4, 6, 23, 70).

Otra característica de la azitromicina, es poseer un amplio espectro antimicrobiano, con actividad *in vitro* contra microorganismos Gram negativos aerobios y anaerobios (1, 2, 4, 6, 23, 70). Además, presenta propiedades de gran interés para la periodoncia, como larga vida media, y poseer concentraciones más altas en los tejidos periodontales que en el suero (2, 5, 6, 7, 15, 43).

La azitromicina es capaz de concentrarse en neutrófilos, donde persiste durante 3 a 4 semanas después de la última dosis ^(1, 6, 70), macrófagos y fibroblastos ^(4, 5, 6, 23, 43), células centrales en la patogénesis de EP, por lo que se podría exponer un triple papel en el tratamiento y resolución de ésta. Además, debido a su actividad quimiotáctica, el medicamento se transporta junto con los neutrófilos estimulados a migrar al sitio de la infección ^(5, 6, 43, 67).

3.4.1.1. *Mecanismos de acción antibacteriano*

En contraste a los otros antibióticos macrocíclicos, este fármaco no inhibe la formación de enlaces peptídicos de la cadena naciente, sino que bloquea la translocación del transportador de aminoácido ^(23, 43, 69). Por otro lado, su basicidad conduce a una penetración más rápida de las membranas externas y a una entrada más eficaz en la bacteria, mejorando así la actividad frente a bacterias Gram negativas ⁽⁴³⁾, por lo tanto, en lugar de causar la lisis celular por disrupción de la membrana celular, la azitromicina gana acceso en la célula, y causa su muerte mediante la interrupción de la síntesis de proteína ^(23, 69). Adicionalmente, se ha observado que puede causar la pérdida parcial o completa de la motilidad bacteriana mediante la reducción del número de flagelos en las bacterias, la cual, no sólo resulta en reducción de la virulencia de las bacterias, sino también en la destrucción y fagocitosis con mayor facilidad ⁽⁴⁴⁾. Por otra parte, la resistencia bacteriana a azitromicina se produce por cambio del sitio diana de unión a través de la metilación de los nucleótidos de ARNr o mutación de alguno de sus componentes ribosomales y también por actividad de flujo de salida de la

bomba, disminuyendo de ese modo la acumulación intrabacterial del fármaco (23, 43, 66).

3.4.1.2. *Farmacocinética*

Actualmente se conoce su gran volumen de distribución, logrando altas y prolongadas concentraciones tisulares, además de ser eficientemente liberada en los sitios de infección (1, 2, 7, 43, 70). En comparación con eritromicina, la azitromicina es más estable en medios ácidos y tiene una vida media más larga, permitiendo tratamientos con dosis de una vez al día, o incluso, de una dosis única, pero siendo escasamente metabolizada y sin generar metabolitos activos (43, 66). Las concentraciones de azitromicina en los tejidos son hasta 100 veces mayores que las del plasma (2, 23, 43), lo que se asocia a la alta acumulación de fármaco al interior de las células, particularmente en fagocitos, cuyas concentraciones son al menos 200 veces mayores en el espacio intracelular que en el extracelular (1, 43). Lo anterior, se debe a su naturaleza lipofílica, la cual le permite penetrar en las células y conseguir una acumulación celular alta, particularmente en lisosomas de fagocitos, provocando que la acumulación específica de este antibiótico se produzca en los sitios de inflamación (23, 43, 70). En relación a lo último, las células retienen más de un 80% de azitromicina, y la liberan de forma lenta, por lo que la acumulación intracelular y la retención, cuentan para su larga vida media (43).

La azitromicina es liberada, en gran parte, por los polimorfonucleares (PMN) al espacio extracelular, donde se ejerce su actividad antibacteriana. Del

mismo modo, se acumula en un grado menor en otras células, como fibroblastos, linfocitos, hepatocitos y células epiteliales. Los fibroblastos, debido a su amplia distribución, se han propuesto como un reservorio potencial, capaces de liberar el fármaco lentamente, o traspasarlo a los fagocitos cercanos para el transporte activo al sitio de la infección ^(1, 6, 23, 43, 44).

La absorción por vía oral es rápida, pero presenta relativamente baja biodisponibilidad oral, entre 17% y 37%, debido fundamentalmente a una absorción incompleta. La unión a proteínas plasmáticas también es baja, aproximadamente un 30%, a consecuencia de la extensa distribución en la mayoría de los líquidos y tejidos del organismo, a excepción del líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones son mínimas ⁽⁴³⁾. En este contexto, la vida media plasmática que exhibe azitromicina, es alrededor de 40 a 70 horas para formulaciones ⁽⁴⁴⁾, el clearance es notablemente alto de 50 Litros/hora, y el volumen de distribución (Vd) es de aproximadamente 30 Litros/kilogramo, por lo que las bajas concentraciones plasmáticas, son consecuencia de su rápida distribución desde la sangre al tejido, y no de su eliminación ⁽⁴³⁾.

La azitromicina se elimina de forma inalterada, principalmente por las heces, tanto por excreción biliar como por secreción intestinal. Sólo alrededor de un 6% de la dosis oral se recupera sin cambios en la orina ⁽⁴³⁾. La biotransformación hepática es baja, y debido a esto, la farmacocinética del fármaco no se ve afectada de manera significativa ni por insuficiencia renal ni

hepática, leve o moderada, por lo tanto, modificaciones de la dosis no parecen ser necesarias en pacientes que sufren de estas condiciones ⁽⁴³⁾. Cabe destacar, que la azitromicina no se metaboliza por un inhibidor de citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por lo tanto, no interactúa con muchos fármacos de uso común que son metabolizados por esta vía ^(43, 69).

3.4.1.3. *Actividad inmunomoduladora*

Dentro de sus mecanismos biológicos se encuentran funciones como modulación de la inmunidad innata y producción de citoquinas, regulación de inflamación y efectos en la inmunidad adaptativa ^(6, 23, 43). En las células epiteliales, la azitromicina mantiene la integridad y resistencia transepitelial, en conjunto con una reorganización de las moléculas de adhesión. Si bien estas observaciones sugieren que el antibiótico puede alterar la expresión de dichas moléculas, lo que conduce a un efecto directo sobre la infiltración celular, la respuesta también podría ser indirecta, a través de los efectos inhibidores sobre citoquinas y otros agentes quimiotácticos ^(43, 44).

El aumento de la integridad celular es también acompañado por la secreción reducida de mucina, transducción de señales alterada, y expresión atenuada de mediadores inflamatorios, tales como interleuquina (IL) 6, IL-8, MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-10 y MMP-13, además de disminuir el metabolismo de lípidos y las vías del ciclo celular ^(44, 67, 70). Por otro lado, también es capaz de promover la liberación de citoquinas antiinflamatorias ^{(23,}

⁴³). Los efectos inhibitorios agudos de la azitromicina incluyen regulación de la producción de quimioquinas de neutrófilos, mientras que en los tardíos, se encuentran la atenuación de la respuesta oxidativa de neutrófilos, la disminución de la producción de mieloperoxidasa (MPO), el aumento de apoptosis de neutrófilos, la atenuación de quimioquinas y las respuestas quimiotácticas de neutrófilos, mediante la inhibición de factores de transcripción ^(43, 44). La azitromicina, también inhibe la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) al suprimir la expresión de las enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y COX-2, disminuye el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), y tiene la capacidad de modular la diferenciación de macrófagos, promoviendo la transformación de monocitos a éstos, que a su vez favorecen la expresión de un fenotipo de macrófagos con características secretoras de citoquinas antiinflamatorias ^(6, 43, 44). Además, *in vitro* mejora significativamente la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos y de células epiteliales a través de los macrófagos ^(23, 43). Con respecto a la función de los linfocitos, en estudios recientes se ha visto que los niveles de infiltración de linfocitos T citotóxicos (CD8+) se muestran reducidos en pacientes tratados con este antibiótico, debido al aumento en la apoptosis que éstos sufren y por la mayor presencia de linfocitos T helper (CD4+) ^(23, 43).

En relación a las células *natural killer* (NK), la azitromicina inhibe la función citotóxica a través de una supresión de la regulación de la expresión de perforinas ⁽⁴³⁾. También se ha visto que este antibiótico puede actuar como un

atenuante de la diferenciación osteoclástica o de su actividad, reduciendo la reabsorción ósea inflamatoria vista en periodontitis ⁽²³⁾.

Dentro de sus ventajas, es importante agregar que debido a su larga vida media, se puede administrar de manera muy simple, una vez al día durante tres días consecutivos para una dosis de 500mg. Este breve régimen de dosificación mejora el cumplimiento por parte del paciente, lo que significa resultados superiores en comparación a otros antibióticos que poseen un régimen de administración más prolongado ^(1, 6, 7, 70).

Las reacciones adversas son relativamente infrecuentes, ocurren a nivel gastrointestinal, como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea ^(4, 5, 43). Por otro lado, presenta interacciones con algunos medicamentos, como antiácidos que contengan aluminio o magnesio ya que se reduce su absorción, warfarina y digoxina, debido a la posibilidad de potenciar su efecto ⁽⁴³⁾. Aunque los macrólidos tienen una advertencia en cuanto a la potencial prolongación del intervalo QT cardiaco, que corresponde al tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el electrocardiograma, hasta hace poco sólo un mínimo de casos de prolongación del intervalo QT ha sido informado en pacientes tratados con azitromicina, principalmente en pacientes con más factores de riesgo cardiovascular y, por lo tanto, mayor susceptibilidad a efectos adversos cardiacos ^(43, 44).

En relación a periodontitis, durante los últimos veinte años diversos estudios han informado efectos beneficiosos de la azitromicina en el tratamiento como coadyuvante, mejorando los parámetros clínicos periodontales ^(1, 2, 3, 6, 7, 15), como reducciones en la profundidad de los sacos periodontales ^(1, 23). A través de estudios microbiológicos, se ha indicado que este antibiótico es muy eficaz contra bacterias asociadas al desarrollo de esta patología, entre las que se encuentran *Pg* y *Aa* ^(1, 23, 67, 70). Su mecanismo de acción combina actividad antibacteriana, inmunomoduladora y efectos de inhibición de la bioflora, asociado con la acumulación prolongada del fármaco en los tejidos inflamados ^(1, 6, 43, 44, 70). Debido a las excelentes características farmacológicas, surge la idea de que la azitromicina debe constituir un antibiótico con potencial aplicación en periodoncia, ya que podría ser clínica y bacteriológicamente útil para el tratamiento de PC ^(6, 43, 44, 70).

Tabla n° 1: Cuadro comparativo de terapias antibióticas

Azitromicina	Amoxicilina + Metronidazol
Posología: 500 mg cada 24 horas por 3 días	Posología: Amoxicilina 500 mg cada 8 horas por 7 días Metronidazol 500 mg cada 12 horas por 7 días
Menores efectos adversos	Mayores efectos adversos
Posee propiedades inmunomoduladoras y efectos antiinflamatorios	No posee propiedades inmunomoduladoras y efectos antiinflamatorios

4. Métodos diagnósticos microbiológicos para EP

La realización del diagnóstico de EP, generalmente se efectúa mediante examinación periodontal directa y radiográfica. Debido al progreso de la tecnología, existen nuevos métodos como test de susceptibilidad genética, biopsias del tejido gingival y determinación tanto de la bioflora subgingival como del fluido crevicular gingival, que tienen como función, individualizar el estudio y posterior tratamiento de cada paciente con periodontitis ^(25, 34).

Los métodos diagnósticos microbiológicos para EP, se basan en el hallazgo de periodontopatógenos, debido a que si bien las bacterias no son el único factor que influye en la instauración de esta patología, sí son necesarias para que el proceso de inflamación se inicie y perpetúe ^(19, 32). Además, la identificación de estos microorganismos podría ser de utilidad para determinar la naturaleza y severidad de la infección periodontal ⁽³⁴⁾, permitiendo de este modo, realizar tratamientos más específicos en cada paciente ⁽²⁵⁾.

Tabla n°2: Clasificación métodos de diagnósticos utilizados en periodoncia

Métodos de Diagnósticos Microbiológicos	
Técnicas Visuales	Microscopía de campo oscuro y de contraste de fase
Cultivos Bacterianos	
Métodos Inmunológicos	Microscopía de inmunofluorescencia Test de aglutinación al látex Citometría de flujo ELISA Inmunoensayo de partículas Inmunoensayo de membranas
Métodos Enzimáticos	BANA-test
Métodos de Biología Molecular	Sondas de ácidos nucleicos Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

4.1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Corresponde a una reacción enzimática *in vitro* que copia y amplifica una secuencia específica de ácido desoxirribonucleico (ADN) ⁽⁵⁷⁾. Los productos de PCR denominados amplicones, pueden ser utilizados como moldes para realizar nuevamente este proceso ⁽³⁶⁾, por lo que se logra aumentar de forma exponencial el número de copias de ADN en cada ciclo ^(36, 57), haciendo de este método uno de lo que posee mayor sensibilidad, además de ser relativamente simple y rápido ^(36, 57). Si bien es útil para la detección de periodontopatógenos, no consigue identificar serotipos ni susceptibilidad a antibióticos, por lo que se ha establecido no ser de gran utilidad para monitorizar clínicamente el efecto de un tratamiento periodontal ⁽³⁶⁾.

4.1.1. Electroforesis en gel

La electroforesis es un método que separa macromoléculas, en este caso, ácidos nucleicos, según su tamaño y carga eléctrica ^(71, 72, 74). Dentro de sus usos se encuentra la posibilidad de realizar un diagnóstico genético de los amplicones conseguidos con PCR ⁽⁷²⁾. Para ello, se emplea un gel de agarosa, en el cual se colocará la muestra de ADN a examinar ⁽⁷¹⁾. Debido a que cada fragmento de material genético presenta un distinto campo eléctrico y peso molecular ⁽⁷³⁾, al someter la matriz de gel a un campo eléctrico, éstos migran a distintas velocidades ⁽⁷³⁾, quedando ubicados los más pequeños cerca del ánodo ⁽⁷⁴⁾.

5. Periodontopatógenos

5.1. *Porphyromonas gingivalis*

Pg es una bacteria cocobacilo, Gram negativa, asacarolítica, anaerobia (32, 54, 75, 84), considerada un colonizador tardío de la bioflora oral (79, 87) y que se encuentra estrechamente asociada a PC (32, 75, 77, 84). *Pg* invade localmente los tejidos de soporte dental y evade los mecanismos de defensa del hospedero, generando una desregulación tanto de la respuesta inmune innata como de la inflamación (32, 46, 84).

5.1.1. Factores de virulencia

5.1.1.1. *Enzimas proteolíticas (Gingipaínas)*

Presentan la capacidad de inactivar citoquinas antiinflamatorias, aumentar la expresión de aquellas proinflamatorias, disminuir la acción antibacteriana de los neutrófilos, favorecer la adhesión a células epiteliales y producir la apoptosis de queratinocitos gingivales (75, 77).

5.1.1.2. *Lipopolisacárido*

Induce la liberación de citoquinas proinflamatorias (75, 84), y alerta al hospedero de la presencia bacteriana, permitiendo que éste desencadene una respuesta inmune específica (75, 84).

5.1.1.3. *Fimbria*

Corresponde a una estructura filamentosa en la superficie de *Pg* (75) que actúa interactuando con los tejidos periodontales, permitiendo su invasión (77, 84).

5.1.1.4. *Polisacáridos capsulares*

Participa en el reconocimiento e interacción con el hospedero ⁽⁷⁵⁾.

5.2. *Treponema denticola*

Corresponde a una espiroqueta anaerobia, Gram negativa ⁽⁷⁹⁾, comensal de la cavidad oral, específicamente de la bioflora subgingival ⁽⁷⁸⁾, que tiende a habitar los sacos periodontales más profundos ^(78, 79) y a aumentar en cantidad cuando se instaura la periodontitis. Presenta la capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero al desregular la activación y migración de los neutrófilos ⁽⁷⁸⁾.

5.2.1. Factores de virulencia

5.2.1.1. *Dentisilina*

Proteasa ubicada en la superficie celular ^(78, 79), que interrumpe las vías de modulación de la señal intercelular del hospedero, presenta un efecto citopático en los tejidos e interactúa con la fimbria de *Pg*, participando en la coagregación bacteriana ⁽⁷⁸⁾.

5.2.1.2. *Lipooligosacárido*

Se ubica en la membrana externa de la pared celular bacteriana ⁽⁷⁹⁾ e induce la osteoclastogénesis, al incrementar la expresión de RANKL y PGE1 ⁽⁷⁹⁾.

5.2.1.3. *Flagelo*

Permite invadir tejidos y responder ante cambios ambientales ⁽⁷⁹⁾, además de ofrecer protección ante los anticuerpos específicos del hospedero ⁽⁷⁸⁾.

5.2.1.4. *Proteína de adhesión Msp*

Produce un efecto de citotoxicidad al formar poros en las membranas celulares ⁽⁷⁹⁾.

5.2.1.5. *Vesículas de cubierta externa*

Permiten invadir más fácilmente los tejidos periodontales, mediar la agregación bacteriana y modular la respuesta inmune del hospedero ^(78, 79).

5.3. *Tannerella forsythia*

Bacteria Gram negativa, asacarolítica, anaerobia ^(16, 80, 83), que habita principalmente en la bioflora subgingival ^(80, 83). Es de difícil cultivo y lento crecimiento ⁽⁸²⁾, por lo que sus factores de virulencia no han sido ampliamente investigados ^(16, 80, 81, 83), conociéndose principalmente la actividad de sólo 2 proteasas ⁽⁷⁶⁾.

5.3.1. Factores de virulencia

5.3.1.1. *Proteasa PrtH*

Induce la desinserción de células epiteliales, presenta actividad hemolítica e inhibe la producción de IL-8 en fibroblastos ^(76, 80, 81, 82).

5.3.1.2. *Karilisina*

Facilita la invasión periodontal al genera la solubilidad de *Tf*⁽⁸⁰⁾ e inhibir todas las vías del complemento ^(76, 80, 83).

5.4. *Fusobacterium nucleatum (Fn)*

Es un bacilo anaerobio, Gram negativo ^(85, 86, 88, 89), correspondiente a una de las especies más abundantes de la cavidad oral ^(85, 86) y a la más prevalente en Chile ⁽⁸⁸⁾. Se ha asociado a PC ^(85, 86), debido a que su prevalencia aumenta con la severidad de la enfermedad, progresión de la inflamación y profundidad de sacos periodontales ^(12, 85). Es un colonizador secundario ⁽⁸⁷⁾, que presenta un rol importante en la formación y maduración de la bioflora oral ^(12, 85, 88), es capaz de coagregarse a diferentes especies microbianas ^(85, 88), estimular a las células epiteliales a secretar tanto citoquinas proinflamatorias como MMPs ^(12, 85), y unirse a fibroblastos, monocitos, células epiteliales, endoteliales ⁽⁸⁵⁾, entre otras, para lograr invadir los tejidos periodontales al suprimir los mecanismos de defensa del hospedero ^(85, 86).

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La administración sistémica de azitromicina como terapia adjunta al tratamiento periodontal no quirúrgico, genera mejores resultados tanto clínicos como microbiológicos, en comparación con el tratamiento periodontal no quirúrgico convencional, en pacientes con periodontitis crónica.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo General

- Evaluar el efecto de azitromicina sistémica, como complemento al tratamiento periodontal no quirúrgico, en los parámetros clínicos y microbiológicos periodontales.

2. Objetivos Específicos

- Comparar el grupo de intervención y el grupo control, según edad y género.
- Contrastar las variables clínicas del grupo control al inicio del estudio, al mes y a los tres meses.
- Contrastar las variables clínicas del grupo experimental al inicio del estudio, al mes y a los tres meses.

- Comparar las variables clínicas entre el grupo control y experimental, antes de la terapia, al mes y tres meses después del tratamiento periodontal no quirúrgico.
- Confrontar las variables microbiológicas entre el grupo control y el grupo experimental, antes y a los tres meses después del tratamiento periodontal no quirúrgico.

V. MATERIAL Y METODOLOGÍA

1. Diseño de la investigación

Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego.

2. Población de referencia

Pacientes ingresados a la Unidad de Diagnóstico de la Facultad de Odontología (UDFO), sede Viña del Mar de la Universidad Andrés Bello (UNAB), durante el año 2016.

3. Muestra

3.1. Definición de la muestra

Pacientes mayores de 18 años, ingresados durante el año 2016 a la UDFO, sede Viña del Mar de la UNAB, con diagnóstico de periodontitis crónica moderada o severa, que cumplan tanto con los criterios de inclusión como de exclusión y accedan de manera voluntaria a participar del presente trabajo de investigación.

3.2. Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para la conformación de los grupos control e intervención, se consideraron las varianzas de la diferencia de profundidad de sondaje (PS) como valores fijos, los cuales fueron basados en los resultados descritos por Sampaio y cols, 2011 ⁽⁹⁰⁾.

Se utilizó la siguiente fórmula:

$$n \geq \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 [\sigma_1^2 + \sigma_2^2]}{\delta^2}$$

Dónde:

α : Es el nivel de significancia.

$Z_{\alpha/2}$: Es un percentil de la distribución de probabilidad normal estándar que acumula el $100 \cdot (\alpha/2)\%$ de la población, cuando $\alpha=0,05$ implica que $Z_{0,025} = 1,96$.

σ_1^2 : Es la varianza de la diferencia de PS antes y después de la intervención en el grupo control.

σ_2^2 : Es la varianza de la diferencia de PS antes y después de la intervención en el grupo de intervención.

$\delta = \mu_1 - \mu_2$: Es el error de estimación de la diferencia de dos medias a nivel poblacional entre los grupos de intervención y control.

β : Es el error tipo II que se utilizó en el estudio, donde $1 - \beta$ es el nivel de potencia de la comparación entre ambas medias.

$Z_{1-\beta}$: Es un percentil de la distribución normal estándar que acumula el $100 \cdot (1 - \beta)\%$ de la población, cuando $\beta=0,2$ implica que $Z_{0,8}=0,842$.

Considerando lo anterior y utilizando un nivel de significancia del 5%, una potencia estadística del 80% y un error de estimación de 1 mm, se obtuvo como

mínimo 7 pacientes por cada grupo, dando un total de 14 sujetos mínimos a estudiar, sin embargo, con el objetivo de asegurar lograr una muestra representativa al final de la investigación, se incluyeron 20 pacientes con el fin de compensar el abandono de pacientes ocurrido durante los 3 meses del estudio, correspondiente a 2, quedando la muestra finalmente compuesta por 18 pacientes.

3.3. Selección de la muestra

Se llevó a cabo según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

3.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes ≥ 18 años.
- Pacientes ASA I o ASA II compatibles con procedimientos de anestesia local.
- Presentar al menos 10 dientes naturales, excluyendo terceros molares semierupcionados.
- Presentar al menos 6 sitios con profundidad de sondaje (PS) ≥ 5 mm y nivel de inserción clínica (NIC) ≥ 4 mm.

3.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con trastornos de la hemostasia.
- Pacientes que consuman algún medicamento asociado a alteraciones gingivales como: Anticonvulsivantes (Fenitoína), Bloqueadores de los canales de calcio (Nifedipino), Drogas inmunosupresoras (Ciclosporinas).

- Pacientes con enfermedades sistémicas que afecten la respuesta inmunoinflamatoria.
- Pacientes en tratamiento con antiácidos de forma regular por gastritis crónica y/o automedicación con antiácidos.
- Pacientes en tratamiento con fármacos como: warfarina, digoxina y ácido acetilsalicílico.
- Historia previa de alergia a los anestésicos locales.
- Pacientes que presenten aparatología ortodóntica.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento periodontal.
- Embarazo.
- Portadores de prótesis valvulares o fallas en válvulas cardíacas, con riesgo de endocarditis.
- Pacientes incapacitados psíquica e intelectualmente para participar, según ley 20.584, título II, párrafo 8°, artículo 28.
- Pacientes fumadores pesados, es decir, que fumen más de 10 cigarros diarios.
- Pacientes que presenten alergia a azitromicina.
- Pacientes con intolerancia a la lactosa.

Una vez cumplidos los criterios de inclusión y exclusión, se les solicitó a los pacientes la firma voluntaria del consentimiento informado (Ver Anexo I).

3.3.3. Aleatorización

Con el objetivo de mantener el doble ciego, los envases que contenían azitromicina y placebo, presentaban las mismas características en cuanto a tamaño y color. Sólo el investigador principal, Dra. Mariely Navarrete (MN), quien realizó la aleatorización mediante la utilización del programa Epidat 4.0, tuvo conocimiento sobre el contenido de los recipientes y el grupo al cual pertenece el paciente en estudio, por lo tanto, ella fue la encargada de rotular los envases con nombre, logrando de esta manera que tesisistas y participantes del estudio desconozcan su contenido hasta una vez terminada la investigación.

4. Nómina de variables

4.1. Variables clínicas y microbiológicas

Variable	Valor de la variable	Tipo de variable	Escala de medición
Profundidad de sondaje (PS)	Unidades de milímetro [0 – ∞[Cuantitativa	Continua Razón
Nivel de inserción clínica (NIC)	Unidades de milímetro [0 – ∞[Cuantitativa	Continua Razón
Índice de bioflora (IB)	Porcentaje [0 – 100]	Cuantitativa	Continua Razón
Índice de sangrado (IS)	Porcentaje [0 – 100]	Cuantitativa	Continua Razón
Movilidad dentaria (MD)	Grado 1	Cualitativa	Tricotómica Nominal
	Grado 2		

	Grado 3		
Supuración	Presente	Cualitativa	Dicotómica Nominal
	Ausente		
Compromiso de furca	Clase I	Cualitativa	Tricotómica Nominal
	Clase II		
	Clase III		
<i>Porphyromonas gingivalis (Pg)</i>	Presente	Cualitativa	Dicotómica Nominal
	Ausente		
<i>Treponema denticola (Td)</i>	Presente	Cualitativa	Dicotómica Nominal
	Ausente		
<i>Tannerella forsythia (Tf)</i>	Presente	Cualitativa	Dicotómica Nominal
	Ausente		
<i>Fusobacterium nucleatum (Fn)</i>	Presente	Cualitativa	Dicotómica Nominal
	Ausente		
Número de tipos de periodontopatógenos	0	Cuantitativa	Discreta Razón
	1		
	2		
	3		
	4		

4.2. Variables universales

Variable	Valor de la variable	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Años]0 – 100[Cuantitativa	Continua Razón
Género	Femenino	Cualitativa	Dicotómica Nominal
	Masculino		

4.3. Definición conceptual y operacionalización de las variables.

4.3.1. Profundidad de sondaje (PS)

Distancia en milímetros desde el margen gingival (MG) hasta la punta de la sonda insertada hasta la porción más apical del saco periodontal. Se obtuvo midiendo con una sonda periodontal Carolina del Norte (Hu-Friedy® Manufacturing Inc., Chicago, IL, USA), desde el fondo del saco hasta el MG, en posición paralela al eje vertical del diente, con una presión no mayor a 0,25 Newton (N). Se realizó el sondaje en sentido circular por toda la superficie de cada diente, consignándose los 6 sitios más profundos por diente (mesiobucal, bucal, distobucal, distolingual, lingual y mesiolingual).

4.3.2. Nivel de inserción clínica (NIC)

Distancia medida en milímetros desde el límite amelocementario (LAC) hasta la punta de la sonda insertada hasta la porción más apical del saco periodontal. Se obtuvo utilizando una sonda periodontal Carolina del Norte (Hu-Friedy® Manufacturing Inc., Chicago, IL, USA), en posición paralela al eje vertical del diente, con una presión no mayor a 0,25 N.

4.3.3. Índice de bioflora O'Leary (IB)

Corresponde al porcentaje de superficies dentarias con tinción, mediante el uso de reveladores de bioflora. Para la obtención del índice se disolvió una pastilla reveladora CURAPROX en un vaso plástico con agua y con una mota de algodón se aplicó esta solución en todas las superficies de los dientes,

consignándose sólo aquellas superficies teñidas. El resultado numérico, se obtuvo mediante el coeficiente entre superficies con tinción y superficies totales, que corresponde al número de dientes presentes por 4, multiplicado por 100.

4.3.4. Índice de sangrado (IS)

Porcentaje de superficies que sangran al sondaje. Se registró durante la medición de PS, con una sonda periodontal Carolina del Norte (Hu-Friedy® Manufacturing Inc., Chicago, IL, USA) y se consideró positiva si se produce a partir de 20 segundos después del sondaje. El cálculo se realizó dividiendo las superficies que sangran por las superficies totales, que corresponde al número de dientes presentes multiplicado por 4, y multiplicando este valor por 100.

4.3.5. Movilidad dentaria (MD)

Es el desplazamiento del diente en su alvéolo, visible al ojo humano, en cualquier sentido del espacio, debido a la presencia del ligamento periodontal que impide el íntimo contacto entre ambas estructuras. Se midió clínicamente utilizando dos instrumentos rígidos y aplicando presión a la pieza dentaria.

Se clasificó según:

- **Grado 1:** Desplazamiento en sentido vestíbulo-palatino o lingual.
- **Grado 2:** Grado 1 + desplazamiento en sentido mesio-distal.
- **Grado 3:** Grado 1 y 2 + desplazamiento en sentido vertical.

4.3.6. Supuración

Exudado purulento rico en neutrófilos, que aparece en relación al crévice de manera espontánea o al realizar el sondaje. Se consignó como presente o ausente.

4.3.7. Compromiso de furca

Se refiere a la destrucción de los tejidos periodontales, por el avance de la enfermedad periodontal alrededor de dientes multirradiculares, comprometiendo las áreas interradiculares, de bifurcaciones y trifurcaciones, es decir, donde las raíces se separan. Se midió utilizando una sonda periodontal Nabers (Hu-Friedy® Manufacturing Inc., Chicago, IL, USA).

Su clasificación fue:

- **Clase I:** Lesión incipiente que al ser medida con una sonda Nabers no se extiende más de 3mm al interior de la furca, sin dar imagen radiográfica.
- **Clase II:** Lesión que al ser medida con una sonda Nabers, se extiende más de 3mm al interior de la furca, pero no la sobrepasa completamente.
- **Clase III:** Lesión que pasa de un lado a otro, en la cual puede penetrar completamente una sonda entre las raíces y a través de toda la furcación.

4.3.8. Periodontopatógenos

Se consideró presencia de periodontopatógenos, cuando al exponer el gel de agarosa de la electroforesis a luz ultravioleta, se observó en el carril que posee

la muestra de bioflora subgingival del paciente, una banda en el sitio de las 197 pares de bases (pb) para *Pg*, 316 pares de bases para *Td*, 745 para *Tf* y 167 para *Fn*.

4.3.9. Número de tipos de periodontopatógenos (NTP)

Suma de periodontopatógenos (*Pg*, *Tf*, *Td*, *Fn*) pesquisados en el proceso de PCR de cada paciente.

Su clasificación fue:

- **0:** Ausencia de periodontopatógenos considerados presentes durante el proceso de PCR.
- **1:** Presencia de uno de los periodontopatógenos analizados durante el proceso de PCR.
- **2:** Presencia de dos de los periodontopatógenos analizados durante el proceso de PCR.
- **3:** Presencia de tres de los periodontopatógenos analizados durante el proceso de PCR.
- **4:** Presencia de todos los periodontopatógenos analizados durante el proceso de PCR.

4.3.10. Edad

Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo, medido en años. Se obtuvo esta información por medio de una pregunta, donde el sujeto expresó su edad en años cumplidos hasta la fecha.

4.3.11. Género

Forma de agrupación de los seres vivos, según características que pueden compartir varios de ellos entre sí. Se consignó como femenino o masculino.

5. Estandarización y calibración

A modo de estandarización, la recogida de datos se realizó utilizando siempre instrumentales e insumos con las mismas marcas comerciales, en un único sillón, bajo la misma iluminación y por un único examinador, Katarina Loyola en el caso de los datos clínicos y Pamela Olivares en cuanto a aquellos microbiológicos, mientras que el completo proceso de PCR fue realizado por Joel Gutierrez, bioquímico perteneciente al laboratorio de microbiología, sede Santiago de la Universidad Andrés Bello.

Se realizó una calibración interexaminador, donde el único examinador clínico, Katarina Loyola, fue calibrado por un especialista en periodoncia (Dr. Iván Godoy B.) registrando los datos obtenidos en una ficha de calibración (Anexo III). Para esto, se evaluaron un mínimo de 10 sujetos, en los cuales se midió un sitio de un diente perteneciente a cada cuadrante, seleccionados aleatoriamente.

Posteriormente, los resultados fueron analizados mediante el coeficiente de concordancia de Lin, obteniendo como resultado una concordancia sustancial entre las mediciones de ambos examinadores, tanto en la variable PS como LAC-MG, obteniendo un valor de 0,96 y 0,95, respectivamente.

6. Recolección de datos e instrumento

Previo a la recolección de datos, a todos los sujetos pertenecientes al estudio se les solicitó una radiografía panorámica con fines diagnósticos. Posteriormente, se realizó el examen periodontal consignando las variables estipuladas en una ficha clínica diseñada especialmente para el estudio (Anexo II). En una siguiente sesión, mediante la utilización de conos de papel estériles número 40, se tomó una muestra de bioflora subgingival a partir del sitio con mayor pérdida de inserción, dentro de aquellos que presenten $PS \geq 5\text{mm}$, y se efectuó una instrucción de higiene oral. La recolección de muestras microbiológicas se basó en un protocolo que es utilizado en la Universidad de Chile (Ref: Mercé Alsina, Laboratorios DENTAID, 1998). Formato corregido/prof.Marta Gajardo/Mayo/08. Modificado por Dra. Mariely Navarrete/Mayo/09. Previo a la recolección de bioflora subgingival, se limpió la zona con una gasa estéril con el fin de eliminar aquella supragingival. Luego, con una pinza de examen se tomó un cono de papel y se posicionó su punta en el crévice del sitio de estudio durante 20 segundos, con el fin de asegurar la absorción del fluido crevicular y bioflora subgingival. Cada muestra biológica obtenida se almacenó en un tubo *Eppendorf* con 1 ml de

agua destilada y se transportó en una nevera con hielo a una temperatura de 4°C aproximadamente, dentro de un tiempo que no excedió las 3 horas, para ser luego almacenadas temporalmente a -80°C, hasta su traslado a Santiago, donde se llevó a cabo la técnica de PCR. El tiempo ocurrido entre la toma de muestra y la extracción de ADN, no superó las 48 horas, con el fin de evitar el deterioro del material biológico.

Para realizar la extracción de ADN bacteriano, se transportó el cono de papel con la muestra a un nuevo tubo *Eppendorf* estéril, sin incluir el agua destilada, para luego añadir 560 microlitro (μL) de tampón T.E. (Tris EDTA), 30 μL de detergente aniónico SDS, y 10 μL de solución precipitante de proteínas (proteínasa K). Con el fin de obtener una mezcla homogénea, se efectuó un repipeteo del contenido del tubo y luego se incubó en estufa a 37°C durante 60 minutos. Posteriormente, se agregó 600 μL de cloroformo alcohol isoamílico fenol y se centrifugó a 13.400 revoluciones por minuto (rpm) por 7 minutos. Se transfirieron 400 μL de la fase acuosa a un nuevo tubo *Eppendorf* estéril, al cual se le agregaron 40 μL de acetato de sodio 3 molar (M) y 1.000 μL de etanol absoluto, descartando el resto del centrifugado. Se llevó a -20°C por 20 minutos y luego se centrifugó a 13.000 rpm por 20 minutos. Finalmente, se descartó el sobredanante y se efectuó la resuspensión del ADN con 30 μL de agua estéril libre de nucleasas, para luego refrigerar por 10 minutos a 4°C y guardar a -20°C hasta la realización de PCR.

Para la detección de los periodontopatógenos, se amplificó un fragmento del gen 16S rDNA, utilizando el partidador de secuencia *forward* 5' TAA TAC CGA ATG TGC TCA TTT ACA T 3', *reverse* 5'TAC AAG AAG CAT TCC CTC TTC TTC TTA 3' para *Treponema denticola*, *forward* 5'TAC AGG GGA ATA AAA TGA GAT ACG 3', *reverse* 5'ACG TCA TCC CCA CCT TCC TC 3' para *Tannerella forsythia*, *forward* 5'TGT AGA TGA CTG AAA ACC 3', *reverse* 5'ACG TCA TCC CCA CCT TCC TC 3' para *Porphyromonas gingivalis* y *forward* 5'GGA TTT ATT GGG CGT AAA GC 3', *reverse* 5'GGC ATT CCT ACA AAT ATC TAC GAA 3' para *Fusobacterium nucleatum*. Para la mezcla de reacción se usó el kit *Gotaq Green Master Mix*, el cual es una solución que contiene: taq DNA polimerasa, desoxinucleótidos a una concentración de 400 micromolar (μM), cloruro de magnesio a 3 milimolar (mM) de concentración y buffer a pH 8,5. Se utilizaron microtubos Eppendorf de 0,2 mL para un protocolo de 25 μL de volumen final en cada tubo de reacción. Se mezclaron 12,5 μL de *Gotaq Green Master Mix*, 0,5 μL de primer positivo directo, 0,5 μL de primer reverso, 6 μL de agua libre de nucleasas y 5,5 μL de ADN templado. Para homogenizar la muestra, se realizó un centrifugado en el programa *short spin*. Luego, se depositaron los tubos en el termociclador, el cual se programó con un ciclo de 94°C por 5 minutos, seguido de 36 ciclos de 94°C por 30 segundos, 57°C por 30 segundos y 72°C por 30 segundos, un ciclo de extensión de 72°C por 10 minutos, y finalmente un enfriamiento a 4°C, para conseguir el producto amplificado de PCR. Posteriormente, para observar los amplicones, se realizó electroforesis en gel de

agarosa al 1,3%. Para ello, se masaron 1,3 gramos (gr) de agarosa, se introdujeron en un matraz limpio y se agregaron 100mL de tampón de tris, acetato y edta (TAE). Luego, se llevó al microondas por ciclos de 30 segundos, hasta no observar gránulos de agarosa en la solución, se esperó a que disminuya la temperatura, sin dejar que la mezcla gelifique, para luego añadir 10 μ L de *Gel Red*. Posteriormente se vertió el contenido en la cámara de electroforesis hasta obtener una capa homogénea de 3mm aproximadamente, se esperó a que gelifique, se llenó la cámara con TAE hasta cubrir por completo el gel y se procedió a cargar los carriles con el producto de PCR. Se conectó la cámara a la fuente de poder, la que se programó a 100 voltios durante 50 minutos, para finalmente exponer el gel bajo un transiluminador para evidenciar las bandas cromosómicas amplificadas, capturando y documentando la imagen para su posterior análisis.

7. Intervención

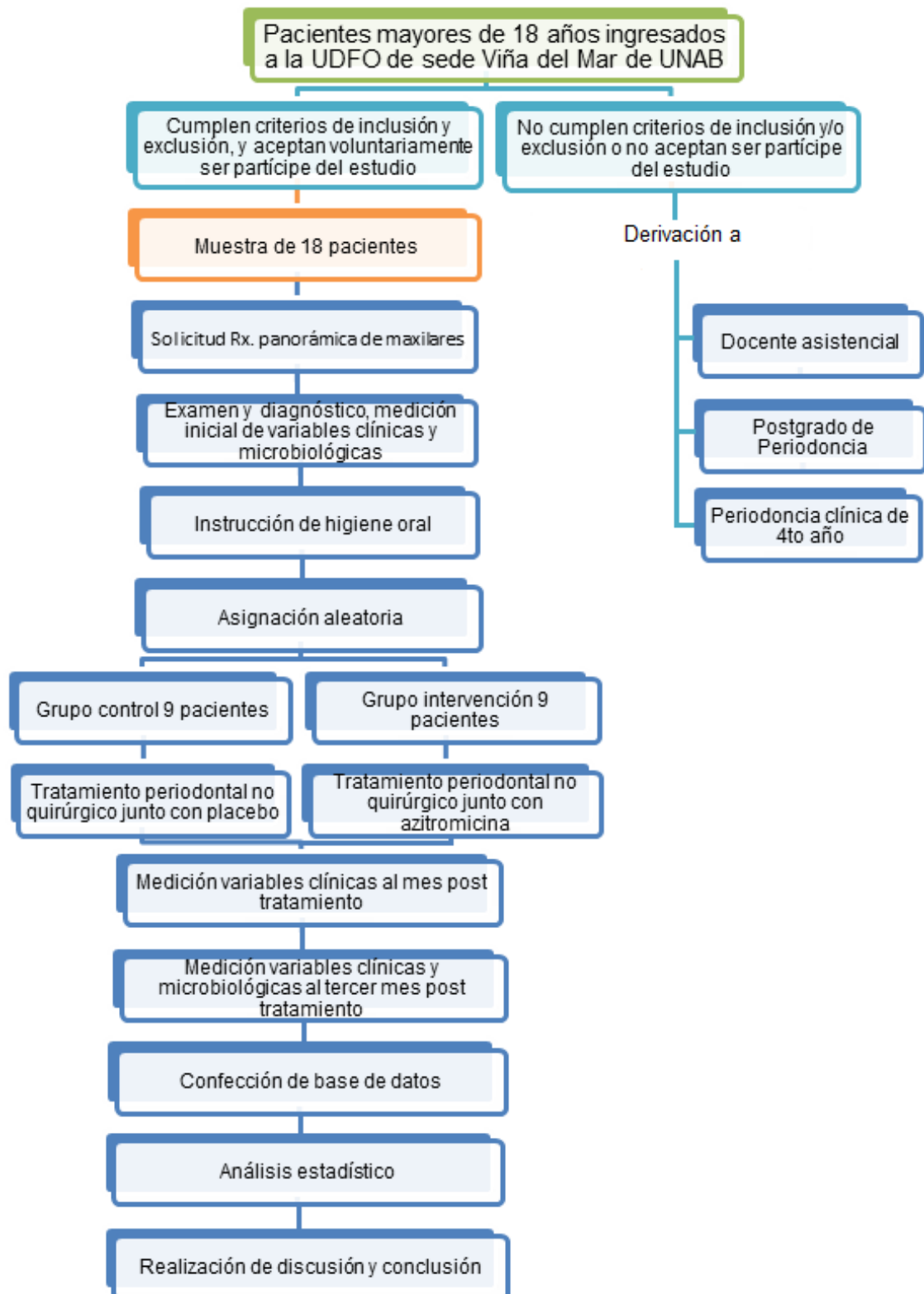
Una vez finalizada la recogida preliminar de todas las variables, se efectuó el tratamiento periodontal no quirúrgico, comenzando con destartraje supra y subgingival de boca completa, utilizando un piezo eléctrico (*DTE®*, *Guilin Woodpecker Medical Instrument Co., Ltd., Guilin, Guangxi, P. R. China*), seguido de pulido radicular en sitios que presenten $PS \geq 5\text{mm}$ y $NIC \geq 4\text{mm}$, empleando curetas Gracey (*Hu-Friedy® Manufacturing Inc., Chicago, IL, USA*). Esta terapia se realizó en todos los pacientes, tanto del grupo intervención como control, bajo

protocolo de tratamiento a boca completa, en 1 o 2 sesiones de trabajo, de 1 a 2 horas de duración, logrando el tratamiento dentro de 24 horas. Al término de la última sesión de tratamiento, se administró el antibiótico azitromicina (Azitromicina, Laboratorio Chile) o un placebo (Lactosa, Farmacia Galénica), dependiendo del grupo, intervención o control respectivamente, al que pertenecía el paciente. Para ambas terapias, el régimen de administración fue de 1 comprimido de 500mg vía oral por día, durante 3 días consecutivos.

Posteriormente, al primer y tercer mes de haber finalizado el tratamiento no quirúrgico, se realizó una nueva recolección de todas las variables clínicas medidas al comienzo del estudio, mientras que las variables microbiológicas volvieron a ser medidas al tercer mes post tratamiento a partir del mismo sitio utilizado en la primera toma de muestra.

Las actividades de intervención realizadas se resumen en el siguiente diagrama de flujo:

Diagrama de Flujo



8. Análisis de datos

El análisis de los datos se efectuó según los objetivos específicos de la investigación, utilizando el programa computacional SPSS. En primera instancia se realizó un análisis descriptivo en el cual se estudiaron las variables cualitativas mediante frecuencia, mientras que las cuantitativas se analizaron a través de promedio. Los resultados obtenidos en ambos casos fueron expresados en tablas de frecuencia. Para cada variable se realizó el test de normalidad de datos según la prueba Shapiro-Wilk, para así determinar si éstas son paramétricas ($p\text{-valor} > 0,05$) o no paramétricas ($p\text{-valor} < 0,05$). Posteriormente se llevó a cabo un análisis inferencial, donde para las variables cuantitativas se estableció el nivel de significancia estadística según la prueba t Student y Chi Cuadrado, mientras que para las variables cualitativas, se efectuó la prueba no paramétrica de McNemar.

Se consideraron significativos $p\text{-valores} < 0,05$, con el objetivo que el estudio presente un nivel de confianza del 95%.

9. Implicancias éticas, bioseguridad y otros

A cada paciente se le informó en detalle todo lo que conlleva realizar el trabajo de investigación, acorde con el nivel de comprensión de cada sujeto y se le entregó un consentimiento informado (Anexo I), en el que está especificado por escrito el objetivo del estudio, los procedimientos a realizar tanto para el grupo

control como para el grupo intervención, además de los costos y beneficios de participar.

El diseño junto al protocolo del presente estudio, se rigió en base a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología, sede Viña del Mar (Anexo IV). Por otro lado, para el correcto desarrollo de la investigación, se realizaron exámenes clínicos pertinentes siguiendo las normativas de bioseguridad vigentes en dicho establecimiento.

La toma de muestra a partir de la bioflora subgingival del paciente, consiste en una técnica totalmente inocua, rápida y sencilla, la cual, fue obtenida solamente a partir de un sitio periodontal. Una vez concluida la investigación, se destruyó todo el material extraído, consiguiendo su eliminación mediante las normas internacionales de manejo de muestras biológicas.

A todos los participantes se les entregó de manera gratuita los elementos necesarios para su adecuada higiene oral, enseñándoles la forma correcta de higienizar su boca. Además, se les dio a conocer el diagnóstico, plan de tratamiento y resultados obtenidos.

Respecto a los pacientes examinados que no cumplieron con los criterios de inclusión y/o exclusión del estudio, fueron derivados a la asignatura de Periodoncia Clínica de cuarto año, docente asistencial o Postgrado de

Periodoncia de la Universidad Andrés Bello según corresponda, con el fin de ser tratados periodontalmente.

En cuanto al uso de antibióticos sistémicos como tratamiento adyuvante, éste ha demostrado ser clínicamente más eficaz que el tratamiento periodontal asociado a placebo. La azitromicina por su parte, presenta un espectro de acción que involucra a bacterias Gram negativas aerobias y anaerobias, entre las cuales se encuentran los periodontopatógenos, posee una excelente absorción gastrointestinal, larga vida media y limitados efectos adversos. Debido entonces a sus propiedades, es que se podría convertir en una alternativa viable en periodoncia al actual régimen antibiótico adyuvante de amoxicilina con metronidazol.

Respecto al uso de placebo de lactosa, éste se caracteriza por ser del tipo puro o inactivo, es decir, corresponde a una sustancia inerte que no tiene acción farmacológica en el paciente, razón por la cual suele ser el tipo de placebo de elección en estudios de ensayos clínicos ⁽²⁸⁾. Siendo la lactosa un disacárido resultante de la unión de la glucosa y galactosa ⁽³⁵⁾, estos placebos corresponden a cápsulas con un polvo cristalino, blanco, inodoro y con un sabor ligeramente dulce ⁽³⁷⁾, cuyos efectos secundarios a su uso ocurren infrecuentemente, principalmente en pacientes que han ingerido cantidades excesivas de lactosa y/o presentan intolerancia a ésta, generando síntomas tales como dolor abdominal, flatulencia, diarrea, meteorismo, náuseas y vómitos ⁽³⁵⁾.

Cabe destacar que, a pesar de la baja prevalencia de reacciones adversas, tanto de placebo de lactosa como de azitromicina, se les advirtió a los pacientes acerca de los posibles efectos, indicándoles que frente a cualquier malestar atribuible al consumo de los comprimidos acudieran a las investigadoras, con el fin de detener la administración de éstos y ser apartados del estudio.

VI. RESULTADOS

Se evaluaron 36 pacientes adultos ingresados a la UDFO, sede Viña del Mar de la Universidad Andrés Bello, durante el año 2016, con diagnóstico de periodontitis crónica moderada o severa. De éstos, 16 no cumplían con los criterios de inclusión y/o exclusión, mientras que 2 se retiraron del estudio, quedando la muestra conformada por un total de 18 pacientes.

Es importante añadir que no se reportó ningún tipo de reacción adversa, en ninguno de los grupos de trabajo, durante los meses de investigación.

1. Comparación según género y edad del grupo de intervención y el grupo control

Tabla n°1: Variables universales Género y Edad, según Grupo de Control y Grupo de Intervención (Prueba Chi-cuadrado y Spearman)

Variables Universales					
Género				Edad	
Frecuencia (%)				Media	
Control		Intervención		Control	Intervención
F	M	F	M		
44,40%	55,60%	77,80%	22,20%	50,22	51,44
p - valor				p - valor	
0,858				0,187	

F: Femenino M: Masculino

Se observa para la edad y género, entre ambos grupos de estudio un p-valor > 0,05, por lo tanto, los grupos son comparables entre sí.

2. Contraste de las variables clínicas del grupo control al inicio del estudio, un mes y tres meses

Cabe destacar que para cada variable se realizaron los test de normalidad (Shapiro-Wilk), donde se determinó que las variables PS, NIC, IB e IS durante los tres períodos y NTP al inicio y tres meses corresponden a muestras paramétricas (p -valor $> 0,05$).

En contraste, según el test de normalidad (Shapiro-Wilk) las variables movilidad dentaria, compromiso de furca y supuración para los tres períodos resultaron ser no paramétricas (p -valor $< 0,05$).

Tabla n°2: Análisis descriptivo e inferencial de variables PS, NIC, IB e IS, según Grupo de Control (Prueba t Student)

Grupo Control	Períodos	Medias		P-valor
PS	Inicio - 1 mes	3	2,8	0,001*
	1 mes - 3 meses	2,8	2,9	0,242
	Inicio - 3 meses	3	2,9	0,016*
NIC	Inicio - 1 mes	2,9	2,6	0,002*
	1 mes - 3 meses	2,6	2,7	0,096
	Inicio - 3 meses	2,9	2,7	0,005*
IB	Inicio - 1 mes	83,1	57,6	0,000*
	1 mes - 3 meses	57,6	50	0,144
	Inicio - 3 meses	83,1	50	0,000*
IS	Inicio - 1 mes	55,6	24,8	0,001*
	1 mes - 3 meses	24,8	23,8	0,7
	Inicio - 3 meses	55,6	23,80	0,000*

* : Diferencia estadísticamente significativa

En relación a la tabla n° 2 en PS se observa una disminución de la media para el primer mes con respecto al periodo inicial, sin embargo, la

media del tercer mes aumenta levemente respecto al valor del primer mes, pero sigue levemente mas baja que en un inicio.

Acerca de la variable NIC se describe que la media del primer mes disminuye en relación al inicio (de 2,9 a 2,6), aunque se produce un leve aumento al tercer mes en comparación con el primer mes, donde este valor es más bajo que al inicio.

En la variable IB se destaca una importante disminución de la media desde el inicio al primer mes (de 83,1 a 57,6), en cambio, en la media del tercer mes sólo hubo una disminución de 7 puntos en relación al primero, pero a la vez este valor es notablemente más bajo que al inicio.

Respecto al IS se aprecia una importante baja de la media desde el inicio al primer mes (de 55,6 a 24,8), existiendo sólo una leve baja al tercer mes respecto al primero, pero al igual que en la variable IB, este valor esta por debajo al de un inicio.

Es importante señalar que en todas las variables (PS, NIC, IB e IS), hubo una disminución significativa en los periodos inicio-primer mes e inicio-tercer mes (p-valor < 0,05).

Tabla n°3: Análisis descriptivo e inferencial de variables Movilidad Dentaria, Compromiso de Furca y Supuración, según Grupo de Control (Prueba Mc Nemar)

Grupo Control		Períodos	f		P - valor
Movilidad Dentaria	Grado 1	Inicio - 1 mes	9	9	#
		1 mes - 3 meses	9	9	#
		Inicio - 3 mes	9	9	#
	Grado 2	Inicio - 1 mes	4	6	0,06
		1 mes - 3 meses	6	6	#
		Inicio - 3 mes	4	6	0,5
	Grado 3	Inicio - 1 mes	4	1	0,5
		1 mes - 3 meses	1	2	1
		Inicio - 3 mes	4	2	0,3
Compromiso de Furca	Clase I	Inicio - 1 mes	9	9	#
		1 mes - 3 meses	9	6	0,5
		Inicio - 3 mes	9	6	0,5
	Clase II	Inicio - 1 mes	4	3	1
		1 mes - 3 meses	3	1	0,5
		Inicio - 3 mes	4	1	0,5
	Clase III	Inicio - 1 mes	0	0	#
		1 mes - 3 meses	0	0	#
		Inicio - 3 mes	0	0	#
Supuración	Inicio - 1 mes	0	0	#	
	1 mes - 3 meses	0	0	#	
	Inicio - 3 mes	0	0	#	

#: No es posible calcular, debido a semejanza en los datos.

Con respecto a la tabla n°3 en la variable movilidad dentaria se advierte que los pacientes en su totalidad presentaron movilidad grado 1 en los tres periodos de estudio. Sin embargo, cabe destacar que la movilidad grado 2 aumentó en frecuencia desde el inicio al primer mes (de 4 a 6) para luego estabilizarse al tercer mes. En relación a la movilidad

grado 3 se produjo una disminución desde el inicio al primer mes (de 4 casos a 1), no obstante, al tercer mes se observa un leve aumento en comparación al primer mes, pero a pesar de ello este valor sigue siendo menor que un inicio.

Acerca de la variable compromiso de furca, cabe resaltar que la clase III estuvo ausente en la totalidad de pacientes en los tres periodos de estudio. En cuanto a la clase I se encontró en la totalidad de los pacientes al inicio, para luego disminuir en dos casos al tercer mes de la investigación. Respecto a la clase II se produjo una disminución leve desde el inicio al primer mes (de 4 a 3 casos) para finalmente disminuir a 1 al tercer mes.

En cuanto a la variable supuración, se observó ausente en la totalidad de los pacientes durante todo el periodo de estudio.

Es posible detectar que no hubo disminución significativa de movilidad dentaria y compromiso de furca, en ninguno de los periodos de estudio en este grupo (p-valor > 0,05).

Tabla n°4: Análisis descriptivo e inferencial de la variable Número de Tipos de Periodontopatógenos (NTP) del Grupo, según temporalidad (Prueba t Student)

NTP	Períodos	Medias	P- valor
Grupo Control	Inicio	2,56	0,1
	3 meses	2	

De acuerdo a la tabla n° 4 se puede observar al comparar las medias de ambos períodos, que hubo una leve disminución de la variable a los 3 meses.

Según lo sucedido en el grupo control, se aprecia que no hubo una diferencia significativa entre períodos (p-valor=0,1)

Tabla n°5: Análisis descriptivo e inferencial de variable Periodontopatógenos, según Grupo de Control

Periodontopatógenos		Períodos	f	P-valor
Grupo Control	<i>Pg</i>	Inicio	2	0,5
		3 meses	0	
	<i>Fn</i>	Inicio	8	1
		3 meses	7	
	<i>Td</i>	Inicio	5	0,38
		3 meses	2	
	<i>Tf</i>	Inicio	8	1
		3 meses	9	

De la tabla n° 5 se advierte la ausencia completa de *Pg* en el período de tres meses, teniendo en cuenta que en la fase inicial se presentaron 2 casos. En relación a *Fn*, se observa una leve disminución desde la etapa inicial a los tres meses. Cabe destacar que *Td* fue la que presentó una disminución mayor, de 5 casos a 2 al tercer mes. Finalmente para el caso de *Tf* ocurrió lo contrario, presentando en un inicio 8 casos y aumentando a 9 después de los tres meses.

Es importante señalar que en el grupo control no hubo diferencias significativas entre períodos.

3. Contraste de las variables clínicas del grupo intervención al inicio del estudio, un mes y tres meses

Para el análisis de variables descriptivas del grupo intervención, se determinaron las pruebas de normalidad mediante test Shapiro-Wilk. Las variables PS, NIC, IB e IS corresponden a muestras Paramétricas ($p > 0,05$), tanto al inicio, mes y tres meses. En cambio, las variables movilidad dentaria, compromiso de furca y supuración al inicio, mes y tres meses más la variable NTP al inicio y tres meses resultaron ser variables no paramétricas ($p\text{-valor} < 0,05$).

Tabla nº6: Análisis descriptivo e inferencial de variables PS, NIC, IB e IS, según Grupo de Intervención (Prueba t Student)

Grupo Intervención	Períodos	Medias		P-valor
PS	Inicio - 1 mes	2,9	2,5	0,006*
	1 mes - 3 meses	2,5	2,5	0,849
	Inicio - 3 meses	2,9	2,5	0,002*
NIC	Inicio - 1 mes	3	2,79	0,001*
	1 mes - 3 meses	2,79	2,87	0,088
	Inicio - 3 meses	3	2,87	0,004*
IB	Inicio - 1 mes	82,33	48,89	0,000*
	1 mes - 3 meses	48,89	32	0,003*
	Inicio - 3 meses	82,33	32	0,000*
IS	Inicio - 1 mes	46,2	15,4	0,000*
	1 mes - 3 meses	15,4	14,2	0,461
	Inicio - 3 meses	46,2	14,2	0,000*

* : Diferencia estadísticamente significativa.

De acuerdo a la tabla n°6 es posible señalar que en la variable PS se produjo una disminución de la media desde el inicio al primer mes (de 2,9 a 2,5), para luego mantenerse al tercer mes.

En relación a NIC, se observa una leve disminución de la media del inicio al primer mes (de 3 a 2,79), para luego producirse un pequeño aumento de ésta al tercer mes en comparación al primer mes, pero de igual forma se mantiene levemente más bajo que en un inicio.

Respecto a IB, se destaca una importante baja de la media desde el inicio al primer mes (de 82,33 a 48,89), para luego producirse una menor baja al tercer mes (32) al comparar con el primer mes. Cabe destacar, que el valor obtenido al tercer mes es notablemente menor a lo descrito al inicio.

Acerca de IS, se produjo una importante disminución de la media del inicio al primer mes (de 46,2 a 15,4), para luego presentar una leve baja al tercer mes respecto al primer mes.

Se advierte que en todas las variables (PS, NIC, IB e IS), hubo una disminución significativa en los periodos inicio-primer mes e inicio-tercer mes (p -valor $< 0,05$). Cabe destacar que la variable IB fue la única que presentó una disminución significativa en los tres periodos de estudio.

Tabla n°7: Análisis descriptivo e inferencial de variables Movilidad Dentaria, Compromiso de Furca y Supuración, según Grupo de Intervención (Prueba Mc Nemar)

Grupo Intervención		Períodos	f		P - valor
Movilidad Dentaria	Grado 1	Inicio - 1 mes	9	9	#
		1 mes - 3 meses	9	9	#
		Inicio - 3 mes	9	9	#
	Grado 2	Inicio - 1 mes	5	5	1
		1 mes - 3 meses	5	6	1
		Inicio - 3 mes	5	6	1
	Grado 3	Inicio - 1 mes	4	1	0,25
		1 mes - 3 meses	1	0	1
		Inicio - 3 mes	4	0	0,1
Compromiso de Furca	Clase I	Inicio - 1 mes	6	7	1
		1 mes - 3 meses	7	6	1
		Inicio - 3 mes	6	6	1
	Clase II	Inicio - 1 mes	3	2	1
		1 mes - 3 meses	2	2	1
		Inicio - 3 mes	3	2	1
	Clase III	Inicio - 1 mes	0	0	#
		1 mes - 3 meses	0	0	#
		Inicio - 3 mes	0	0	#
Supuración	Inicio - 1 mes	0	0	#	
	1 mes - 3 meses	0	0	#	
	Inicio - 3 mes	0	0	#	

#: No es posible calcular, debido a semejanza en los datos.

De acuerdo a la tabla n°7 en relación a la variable movilidad dentaria grado 1 se observó en la totalidad de los pacientes en los tres periodos de estudio. Respecto a la movilidad grado 2 se produjo un pequeño aumento al tercer mes en comparación con el inicio y el primer mes (6 casos frente

a 5), en cambio en la movilidad grado 3 hubo una reducción en su totalidad al tercer mes en comparación con el inicio.

Respecto a compromiso de furca, en su clasificación I, hubo un leve aumento desde el inicio al primer mes (de 6 a 7 casos) para finalmente disminuir al tercer mes al mismo valor del inicio. En cuanto a la clasificación II, tiende a una leve baja desde el inicio al primer mes, para luego mantenerse al tercer mes. En cambio, la clasificación III se observó ausente en los pacientes en todos los periodos de estudio.

Acerca de la variable supuración, se observó ausente en la totalidad de los pacientes durante todo el periodo de estudio.

Finalmente se advirtió que no hubo disminución significativa de MD y compromiso de furca en ninguno de los periodos de estudio (p-valor > 0,05).

Tabla n°8: Análisis descriptivo e inferencial de variable Número de Tipos de Periodontopatógenos (NTP), según Grupo de Intervención (Prueba t Student)

NTP	Períodos	Medias	P- valor
Grupo Intervención	Inicio	2,33	0,01*
	3 meses	1,11	

* : Diferencia estadísticamente significativa.

Según variable NTP destaca una disminución de la media desde el inicio al tercer mes (de 2,33 a 1,11).

Es importante recalcar que hubo una disminución significativa en grupo intervención para esta variable (p-valor= 0,01).

Tabla n°9: Análisis descriptivo e inferencial de variable Periodontopatógenos, según Grupo de Intervención

Periodontopatógenos		Períodos	f	P-valor
Grupo Intervención	<i>Pg</i>	Inicio	1	1
		3 meses	0	
	<i>Fn</i>	Inicio	6	0,38
		3 meses	3	
	<i>Td</i>	Inicio	6	0,03*
		3 meses	0	
	<i>Tf</i>	Inicio	8	1
		3 meses	7	

f : Frecuencia

* : Diferencia estadísticamente significativa

De acuerdo a la tabla n°9 se observa que *Pg* tuvo una disminución en su totalidad pasando de 1 caso a 0. Respecto a *Fn* hubo una reducción a la mitad (de 6 a 3 casos). Se destaca el caso de *Td*, el cual en un inicio presentó 6 casos, disminuyendo totalmente al tercer mes de estudio. Finalmente *Tf* presentó una leve disminución desde el inicio al tercer mes (de 8 a 7 casos).

Es importante mencionar que *Td* presentó una disminución significativa al tercer mes de estudio (p-valor= 0,03).

4. Comparar las variables clínicas entre el grupo control e intervención, antes de la terapia, al mes y tres meses después del tratamiento periodontal no quirúrgico

Tabla n°10: Análisis inferencial intergrupar para variables clínicas PS, NIC, IB e IS de Grupo Control y Grupo Intervención, según temporalidad (Prueba t Student)

Variables Clínicas	Períodos	Grupos	Medias	P- valor
PS	Inicio	Control	3	0,36
		Intervención	2,9	
	1 mes	Control	2,8	0,05*
		Intervención	2,5	
	3 meses	Control	2,9	0,04*
		Intervención	2,5	
NIC	Inicio	Control	2,9	0,49
		Intervención	3	
	1 mes	Control	2,6	0,45
		Intervención	2,79	
	3 meses	Control	2,7	0,48
		Intervención	2,87	
IB	Inicio	Control	83,1	0,39
		Intervención	82,33	
	1 mes	Control	57,6	0,04*
		Intervención	48,89	
	3 meses	Control	50	0,00*
		Intervención	32	
IS	Inicio	Control	55,6	0,22
		Intervención	46,2	
	1 mes	Control	24,8	0,01*
		Intervención	15,4	
	3 meses	Control	23,8	0,00*
		Intervención	14,2	

Según la tabla n° 10, se aprecia que PS presentó una disminución significativa al mes al comparar ambos grupos (p -valor= 0,05) y lo mismo se replicó al tercer mes (p -valor= 0,04). En contraste, en la variable NIC no se detecta ninguna diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. En relación a la variable IB hubo una disminución significativa del grupo intervención en comparación con el grupo control tanto al mes como al tercer mes de estudio, lo que también se reprodujo en la variable IS.

Tabla n°11: Análisis inferencial intergrupual para la variable clínica Movilidad Dentaria y Compromiso de Furca del Grupo Control y Grupo Intervención, según temporalidad (Prueba Chi cuadrado)

Variables Clínicas	Períodos	Grupos	f	P- valor	
Movilidad Dentaria	Grado 1	Inicio	Control	9	#
			Intervención	9	
		1 mes	Control	9	#
			Intervención	9	
		3 meses	Control	9	#
			Intervención	9	
	Grado 2	Inicio	Control	4	0,63
			Intervención	5	
		1 mes	Control	6	0,62
			Intervención	5	
		3 meses	Control	6	1
			Intervención	6	
	Grado 3	Inicio	Control	4	1
			Intervención	4	
		1 mes	Control	1	1
			Intervención	1	
		3 meses	Control	2	0,13
			Intervención	0	

Compromiso de Furca	Clase I	Inicio	Control	9	0,05*
			Intervención	6	
		1 mes	Control	9	0,1
			Intervención	7	
		3 meses	Control	7	0,59
			Intervención	6	
	Clase II	Inicio	Control	4	0,62
			Intervención	3	
		1 mes	Control	3	0,59
			Intervención	2	
		3 meses	Control	1	0,52
			Intervención	2	
	Clase III	Inicio	Control	0	#
			Intervención	0	
		1 mes	Control	0	#
Intervención			0		
3 meses		Control	0	#	
		Intervención	0		

f: Frecuencia

#: No es posible calcular, debido a semejanza en los datos.

Según tabla n°11 para la variable MD, se observa que no hubo diferencias significativas al comparar los grupos en ninguno de los periodos de estudio, al contrario de la variable compromiso de furca, donde en un inicio hubo una diferencia significativa entre ambos grupos, que se traduce en que el grupo control presentaba más lesiones de furca clase I en un comienzo. El resto de las clasificaciones de furca no presentaron diferencias significativas entre grupos durante todos los periodos de estudio.

5. Confrontar las variables microbiológicas entre el grupo control y grupo intervención, antes y tres meses después del tratamiento periodontal no quirúrgico

Tabla n°12: Análisis inferencial intergrupar de la variable Número de Tipos de Periodontopatógenos (NTP) del Grupo Control y Grupo Intervención, según temporalidad (Prueba t Student)

NTP	Períodos	Medias	P- valor
Inicio	Control	2,56	0,16
	Intervención	2,33	
3 meses	Control	2	0,08
	Intervención	1,11	

Según la tabla n°12 en relación a la variable NTP se observa que no hubo diferencias significativas al comparar ambos grupos al inicio y a los tres meses, sin embargo, cabe destacar que en el periodo 3 meses el p-valor fue cercano a 0,05, pudiendo haber una tendencia del grupo intervención a una mayor disminución que el grupo control.

Tabla n°13: Análisis inferencial intergrupar de la variable Periodontopatógenos del Grupo Control y Grupo Intervención, según temporalidad (Prueba Chi cuadrado)

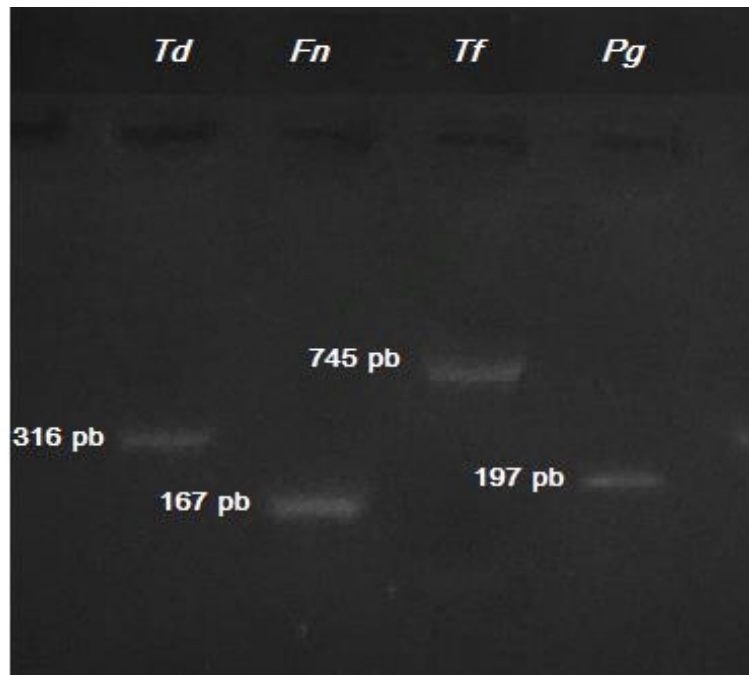
Periodontopatógenos		Grupos	f	P-valor
Inicio	<i>Pg</i>	Control	2	0,52
		Intervención	1	
	<i>Fn</i>	Control	8	0,25
		Intervención	6	
	<i>Td</i>	Control	5	0,62
		Intervención	6	
<i>Tf</i>	Control	8	1	
	Intervención	8		
3 meses	<i>Pg</i>	Control	0	#
		Intervención	0	
	<i>Fn</i>	Control	7	0,05*
		Intervención	3	
	<i>Td</i>	Control	2	0,13
		Intervención	0	
<i>Tf</i>	Control	9	0,13	
	Intervención	7		

f : Frecuencia * : Diferencia estadísticamente significativa

#: No es posible calcular, debido a semejanza en los datos.

Según tabla n°15 en relación a la variable periodontopatógenos no se describen diferencias significativas entre ambos grupos en las bacterias estudiadas tanto al inicio como al tercer mes, a excepción de *Fn* que al tercer mes se describe una disminución significativa en el grupo intervención respecto del grupo control.

Figura n° 1: Análisis de bandas cromosómicas de *Td*, *Fn*, *Tf* y *Pg* mediante técnica PCR convencional, con sus respectivos pesos moleculares expresados en pb



En figura n°1 se observan bandas positivas para *Pg*, *Fn*, *Td* y *Tf*, encontradas en las pares de bases 197, 167, 316 y 745 respectivamente.

VII. DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación, evaluó el efecto de la azitromicina sistémica como terapia adjunta al tratamiento periodontal no quirúrgico, en parámetros clínicos y microbiológicos, en 18 pacientes con periodontitis crónica generalizada, dentro de los cuales 12 eran moderadas y 6 severas.

El grupo intervención y el grupo control mostraron una distribución similar en cuanto edad (p-valor= 0,187) y género (p-valor= 0,858), demostrando que ambos grupos de trabajo fueron homogéneos y que dichas variables, no incidieron en los resultados posteriores.

En relación a las variables clínicas, se observó una disminución significativa de PS al primer mes, tanto en el grupo control (p-valor= 0,001) como en el grupo intervención (p-valor= 0,006), replicándose estos resultados en el periodo inicio-tres meses (p-valor< 0,05) y coincidiendo con lo obtenido por Sampaio y cols (2011)⁽⁹⁰⁾, quien también obtuvo bajas significativas en los grupos de estudio, sin embargo, al comparar esta disminución a partir de los 3 meses, ésta fue significativamente mejor en aquellos pacientes que consumieron azitromicina (p-valor<0,05), al igual que en el estudio realizado por Sayán y cols (2013)⁽²²⁾, por lo tanto, se puede inferir que dicho antimicrobiano podría otorgar un efecto adicional a la variable PS, al distribuirse en concentraciones altas en los tejidos periodontales ^(2, 5, 6, 7, 15, 43), pudiendo generar efecto antiinflamatorio ^(4, 5, 6, 23, 42) que en los tejidos gingivales provocará disminución de PS.

En cuanto a NIC, hubo una disminución significativa en el periodo inicio-primer mes en el grupo control (p-valor= 0,002) e intervención (p-valor= 0,001), al igual que en el periodo inicio-tres meses, donde se obtuvo p-valor=0,005 y p-valor=0,004 respectivamente, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor<0,05), lo que concuerda a lo señalado por Botero y cols (2012)⁽²⁹⁾, Feres y cols (2014)⁽²⁵⁾, entre otros investigadores ^(1, 11, 23), respecto a que la terapia mecánica convencional por si sola es exitosa a largo plazo para la mayoría de los pacientes, ya que, genera una superficie biocompatible que permite la reparación periodontal⁽⁵⁹⁾ y es por esto que sigue siendo el tratamiento *gold standard* ^(15, 40). Es de importancia señalar, que los resultados obtenidos en la variable NIC se contrastan con lo conseguido por Oteo y cols (2010)⁽⁹⁴⁾ y Sayán y cols (2013)⁽²²⁾, donde sólo hubo una disminución significativa en el grupo intervención, sin embargo, considerando que el tamaño muestral de dichos investigadores fue de 29 y 28 respectivamente, se puede inferir que de haber trabajado con un tamaño muestral mayor, se podrían establecer diferencias significativas entre los grupos de estudio, a favor del grupo intervención. Además, según Zhang y cols (2015)⁽⁷⁾, las diferencias en los resultados obtenidos también se pueden atribuir a los distintos criterios diagnósticos de enfermedad periodontal, ya que se ha demostrado que la azitromicina es más efectiva en pacientes con periodontitis crónica severa que en aquellos que presentan su forma moderada o leve ^(7, 11, 15, 23, 25, 60), por lo tanto, considerando que en el presente estudio se incluyeron periodontitis de dos severidades, donde hubo un

predominio de la modalidad moderada, se puede deducir que los resultados obtenidos podrían haber variado, generando una disminución significativa del grupo intervención frente al grupo control, si se hubiese trabajado con una muestra mayoritariamente de clasificación severa.

Acercas de la variable IS, al comparar ambos grupos de estudio se detectó una disminución significativa en el grupo intervención tanto al primer mes (p -valor=0,01) como al tercero (p -valor=0,00), coincidiendo con los datos obtenidos por Nakajima y cols (2016) ⁽¹⁵⁾, pero contrastando con los resultados conseguidos por Sampaio y cols ⁽⁹⁰⁾ y Sayan ⁽²²⁾, sin embargo, tomando en cuenta que IS es considerado un indicativo de inflamación ⁽⁴⁰⁾, los resultados pesquisados concuerdan con los también conseguidos en la variable PS, donde el rol antiinflamatorio de la azitromicina ^(4, 5, 6, 23, 42) permite una mejoría de estos parámetros.

Sobre la variable IB, ocurrió una disminución significativa en el grupo intervención respecto al grupo control durante el primer mes (p -valor=0,04) y tercer mes (p -valor=0,00) de estudio al comparar ambos grupos, no obstante, cabe destacar que la diferencia en los resultados obtenidos, no se puede atribuir a la administración de azitromicina, sino más bien podría deberse a la motivación personal del paciente por mantener una buena higiene oral ⁽⁹⁷⁾. Además, es importante señalar, que si bien ambos grupos tuvieron una reducción significativa

de esta variable, sigue siendo una higiene deficiente luego del tercer mes según lo establecido por O'Leary y cols (1972)⁽⁹²⁾.

Respecto a la variable Supuración, no se pesquisó en ningún paciente de los dos grupos durante el tiempo que duró la investigación, por lo que no se pudo analizar.

En lo que concierne a la variable MD, dentro de sus tres categorías no hubo una disminución significativa (p -valor $> 0,05$) en ningún periodo del estudio, comportándose ambos grupos de manera similar. Mientras la MD grado 1 se mantuvo constante, en el grado 2 se observó un aumento y en el grado 3 una disminución, probablemente ya que al ir mejorando esta última condición, se provocaba en consecuencia, la reclasificación de los dientes hacia un grado de movilidad inferior. Es importante destacar que en la actualidad existen muy pocas investigaciones que pesquisen MD, volviendo relevantes los hallazgos conseguidos en el presente estudio, donde la falta de diferencias significativas entre los grupos, avala que la sola terapia mecánica periodontal basta para generar mejorías en este parámetro al provocar una reorganización de los tejidos conectivos periodontales y suprimir la pérdida ósea ⁽²⁹⁾. Se debe también señalar, que MD no sólo es provocada por PC, ya que como bien lo describe Preshaw (2015)⁽⁴⁰⁾, también puede ser consecuencia de otra etiología, como por ejemplo, un trauma oclusal.

Referente a la variable Compromiso de furca, en ambos grupos no se obtuvieron disminuciones significativas (p -valor $> 0,05$) en ninguna de las 3 clasificaciones estudiadas dentro de los periodos analizados en la investigación, aunque sí se observa que los valores basales de la clasificación Clase I del grupo control fueron significativamente mayores (p -valor= $0,05$) en comparación con el grupo intervención, cuya diferencia podría deberse a la variabilidad de anatomía radicular y ausencias dentarias que presentaban los pacientes. En consecuencia, se torna compleja la confrontación de datos entre ambos grupos en dicha clasificación. Al igual que lo que ocurre con la variable MD, debido a la escasez de estudios en relación a la regeneración ósea tras la administración de azitromicina, es que no se pueden comparar los resultados obtenidos en cuanto a estos parámetros clínicos, pero sí se pueden considerar un aporte a la línea de investigación que vincula el tratamiento periodontal con el uso de antimicrobianos. Es de importancia señalar, que según Hirsch y cols (2012)⁽⁶⁾ y Preshaw (2014)⁽⁴⁰⁾, para poder analizar clínicamente la recuperación del soporte óseo se requieren estudios de investigación superiores a 6 meses, por lo que se puede deducir, que si se aumentara el tiempo de investigación, sí se podrían establecer diferencias más representativas entre los grupos.

En relación a las variables microbiológicas, a pesar del grupo intervención haber disminuido significativamente en cuanto a la variable NTP (p -valor= $0,01$) desde el inicio hasta los 3 meses, esta baja no fue relevante en comparación con el grupo control (p -valor= $0,08$), concordando con los estudios realizados por Han

y cols (2012)⁽¹¹⁾ y Sampaio y cols (2011)⁽⁹⁰⁾, pero contrastándose a Zhang y cols (2015)⁽⁷⁾, Oteo y cols (2010)⁽⁹⁴⁾ y Gandolfo (2015)⁽⁹⁵⁾, quienes en sus estudios sí establecen diferencias significativas. Es importante destacar, que la comparación con otras investigaciones es compleja, principalmente por las diferencias que existen en cuanto a la cantidad y tipo de bacterias estudiadas. No obstante, considerando que al tercer mes de estudio la diferencia entre ambos grupos fue cercana a p -valor=0,05 (p -valor=0,08), se infiere que si se realizan tomas de muestras con una mayor frecuencia y se aumenta el tiempo de investigación, se podría confirmar si existe una real tendencia a una mayor disminución de esta variable por parte del grupo intervención frente al grupo control, considerando la importante actividad antibacteriana que presenta la azitromicina, en cuyo espectro incluye a microorganismos Gram negativo ^(1,4,43).

En el análisis de *Pg*, tanto en el grupo control como intervención hubo una disminución no significativa (p -valor=0,5 y p -valor=1 respectivamente). Sin embargo, al inicio del estudio, en el grupo control dos pacientes presentaron *Pg* mientras que en el grupo intervención sólo uno, por lo que al tratarse de una cantidad muy pequeña, no se puede realizar una interpretación significativa de los datos, no obstante, considerando que la disminución fue total, se podría inferir que aumentando el número de muestra de pacientes que presenten *Pg* al inicio del estudio, se podría obtener un resultado más representativo, sobre todo considerando que se ha demostrado que la antibioterapia con azitromicina es altamente eficaz para *Pg* ^(6,7).

En cuanto a *Fn*, sumando los dos grupos de estudio, resultó ser el segundo periodontopatógeno con mayor frecuencia en la muestra, concordando con lo descrito por Karched y cols (2015)⁽⁸⁸⁾, quien señala que *Fn* es el patógeno periodontal más prevalente en Chile. En ambos grupos, hubo una disminución no significativa, obteniendo un p-valor=1 en los pacientes control y un p-valor= 0,38 en aquellos de intervención, sin embargo, al comparar ambos grupos, este último obtuvo una baja significativa (p-valor=0,05) frente al grupo control. Según los hallazgos conseguidos por Han y cols (2012)⁽¹¹⁾, la frecuencia de *Fn* en pacientes a los que se les ha administrado azitromicina disminuye significativamente al mes, pero luego comienza a incrementar hasta llegar a niveles basales a los 6 meses, esto debido a que *Fn* corresponde a una bacteria comensal de la cavidad oral, que a pesar de aumentar cuando está instaurada la enfermedad periodontal, sigue estando presente en un estado de salud ^(12, 85), ya que se trata de un microorganismo que cumple un rol importante en la formación y maduración de la bioflora oral ^(12, 85, 88), al ser un colonizador intermedio que funciona de nexo entre bacterias Gram positivas con Gram negativas, y que sólo al unirse a *Pg* o *Tf* desencadena la destrucción periodontal ^(12, 85). Esta última característica permite inferir que si se logran mantener los niveles bajos de *Fn*, se podría a la vez retardar la recolonización por parte de periodontopatógenos Gram negativos, evitando de esta forma la reactivación de la periodontitis.

Respecto a *Td*, a pesar que en el grupo intervención se obtuvo una disminución significativa (p-valor= 0,03), coincidiendo con lo obtenido por

Nakajima y cols (2016)⁽¹⁵⁾, ésta no fue relevante en comparación con el grupo control (p-valor=0,13). Lo anterior se puede explicar debido a que ambos grupos fueron tratados mediante TPNQ, llevando a los pacientes a parámetros clínicos compatibles con la salud, por ende, es ésta acción la responsable de la disminución de la frecuencia y no el efecto adicional de la azitromicina, ya que según Ramos y cols ⁽⁷⁹⁾, *Td* se encuentra en porcentajes muy bajos en pacientes periodontalmente sanos. Por otro lado, es importante señalar que al existir muy pocas investigaciones que incluyan a *Td* dentro del análisis microbiológico, los resultados obtenidos aportan a generar mayor conocimiento sobre el tema.

En relación a *Tf*, no se observó una disminución significativa en el grupo intervención al confrontarlo con el grupo control (p-valor=0,13), a diferencia de los resultados obtenidos por Nakajima y cols (2016)⁽¹⁵⁾, Oteo y cols (2010)⁽⁹⁴⁾ y Gandolfo (2015)⁽⁹⁵⁾. Sin embargo, a pesar de no haber obtenido una reducción significativa, para que *Tf* exprese su virulencia debe estar unida a *Pg* y *Td*, de lo contrario no se vuelve patógena ^(80, 96), por lo tanto, tomando en cuenta que a los tres meses hubo una total disminución de *Pg* y en *Td*, se observó una reducción en sus valores, se puede inferir que los paciente no presentarían progresión en su periodontitis, desde un punto de vista microbiológico.

Considerando la disminución significativa de periodontopatógenos ocurrida luego del tercer mes de estudio en el grupo intervención y al comparar ambos grupos de estudio, se acercó a una mayor disminución por parte del grupo

intervención, se puede deducir que la recolonización de patógenos periodontales podría ocurrir más tardíamente en pacientes que han consumido azitromicina, por lo tanto, un estudio microbiológico de los sacos periodontales en dicho momento, podría servir como indicador de riesgo de periodontitis, con el fin de poder determinar la planificación de terapia periodontal complementaria o el intervalo de tiempo necesario para las citas de mantenimiento.

VIII. CONCLUSIONES

- El tratamiento periodontal no quirúrgico con azitromicina sistémica, obtiene mejores resultados en cuanto parámetros clínicos PS, IB e IS, pero no así en las variables microbiológicas, a excepción de *Fn*.
- Los grupos de estudio fueron homogéneos y comparables en relación a género y edad.
- Tanto en el grupo control como en el grupo intervención hubo diferencias estadísticamente significativas en los períodos inicio-un mes e inicio-tres meses en relación a las variables PS, NIC, IS e IB, debido a la eficacia en los parámetros clínicos de la TPNQ por si sola.
- El grupo intervención obtuvo una disminución significativa en cuanto al grupo control en las variables PS e IS, debido a las características antiinflamatorias de la azitromicina.
- El grupo intervención obtuvo una disminución significativa en relación al grupo control en la variable IB, no atribuible al consumo de azitromicina, sino a la motivación de los pacientes.
- *Fn* fue el segundo periodontopatógeno más frecuente al inicio de la muestra, debido a ser un microorganismo que se encuentra tanto en salud como enfermedad periodontal.
- El grupo intervención obtuvo una disminución significativa de NTP al tercer mes de estudio, pudiendo inferirse que la recolonización de

periodontopatógenos podría ocurrir más tardíamente en pacientes que han consumido azitromicina.

- Un estudio microbiológico de los sacos periodontales al tercer mes de haber efectuado TPNQ podría servir como indicador de riesgo de periodontitis.
- Finalmente, el uso de azitromicina como complemento de TPNQ sigue siendo controversial, ya que dentro de los estudios analizados existen diferencias metodológicas, dificultando la comparación de los resultados y, por lo tanto, requiriendo la realización de nuevos estudios al respecto.

IX. SUGERENCIAS

Se sugiere para próximos estudios trabajar con un mayor tamaño muestral, incluir estudios imagenológicos con el fin de poder establecer diferencias a nivel óseo durante la duración del estudio, y aumentar la cantidad de sitios de toma de muestra para análisis de PCR por paciente, ya que de esta forma, se podría observar un cambio más completo de cada individuo a lo largo de la investigación. En adición, se propone realizar PCR de tiempo real en vez del convencional, con el objetivo de poder obtener resultados más exactos, y extender el período de estudio más allá de tres meses, para permitir así una evaluación a largo plazo de los resultados conseguidos.

X. RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de azitromicina sistémica, como complemento al tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ), en los parámetros clínicos y microbiológicos periodontales.

Material y método: Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego. La muestra fue de 18 pacientes diagnosticados con periodontitis crónica moderada o severa, 9 en grupo control (TPNQ más placebo) y 9 en grupo intervención (TPNQ más azitromicina). Se evaluaron variables universales, variables clínicas profundidad de sondaje (PS), nivel de inserción clínica (NIC), índice de bioflora (IB), índice de sangrado (IS), supuración (S), movilidad dentaria (MD) y compromiso de furca, además de las variables microbiológicas *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Treponema denticola* (Td) y *Tannerella forsythia* (Tf), a través de un examen clínico periodontal en conjunto con una toma de muestra de bioflora subgingival, la que fue analizada mediante PCR. Los datos se registraron en la ficha clínica y se analizaron a través del programa estadístico SPSS.

Resultados: Ambos grupos de estudio obtuvieron diferencias significativas en las variables PS, NIC, IS e IB (p-valor<0,05). Al analizar el grupo intervención por si solo, obtuvo una disminución significativa de la variable NTP al tercer mes de estudio (p-valor=0,01), y al compararlo con el grupo control, tuvo una disminución significativa en relación a las variables PS, IS, IB y Fn (p-valor<0,05).

Conclusión: El tratamiento periodontal no quirúrgico con azitromicina sistémica, obtiene mejores resultados en cuanto parámetros clínicos PS, IB e IS, pero no así en las variables microbiológicas, a excepción de *Fn*.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Chumpitaz Cerrate V, Sayan Sánchez C, Castro Rodríguez Y, Ruiz Ramírez E, Franco Quino C, Aguirre Siancas E, Rodríguez Vargas C, Tauquino Alvarez F, Eche Herrera J, Chuqui huaccha Granda V. Eficacia de la Azitromicina como terapia adjunta en el tratamiento de la periodontitis crónica. *Odontología Sanmarquina* 2014; 17(2): 82-85
2. Pin-Chuang L, Weiting H, Nidhi J, Walters J. Azithromycin concentrations in blood and gingival crevicular fluid after systemic administration. *National Institutes of Health. J Periodontol* 2011; 82(11): 1582-1586
3. Moreno Villagrana A, Gómez Clavel J. Terapia antibiótica en odontología de práctica general. *Revista ADM* 2012; 69(4): 168-175
4. Kapoor A, Malhotra R, Grover V, Grover D. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Dental Research Journal*. 2012;9(5):505-515
5. Patil V, Mali R, Mali A. Systemic anti-microbial agents used in periodontal therapy. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(2):162-168. doi:10.4103/0972-124X.113063
6. Hirsch R, Deng H, Laohachai M. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *Journal of Periodontal Research*. 2012; 47: 137-148.
7. Zhang Z, Zheng Y, Biean X. Clinical effect of azithromycin as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Periodontal Research*. 2015; 1-8
8. Emingil G, Han B, Özdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Baylas H, Sorsa T. The effect of azithromycin, as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2012; 47: 729-739.
9. Al-hebshi N, Shuga-Aldin H, Al-Sharabi A, Ghandour I. Subgingival periodontal pathogens associated with chronic periodontitis in Yemenis. *BMC Oral Health* 2014; 14-13

10. Laugisch O, Schacht M, Guentsch A, Kantyka T, Sroka A, Stennicke H, Pfister W, Sculean A, Potempa J, Eick S. Periodontal pathogens affect the level of protease inhibitors in gingival crevicular fluid. National Institutes of Health. Mol Oral Microbiol 2012; 27(1): 45-56
11. Han B, Emingil G, Özdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Baylas H, Sorsa T. Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. Journal of Periodontology. 2012; 83(12): 1480-1491.
12. Signat B, Roques C, Poulet P, Duffaut D. Role of *Fusobacterium nucleatum* in periodontal health and disease. Curr. Issues Mol. 2011;13:25-36.
13. Sanz I, Alonso B, Carasol M, Herrera D, Sanz M. Nonsurgical Treatment of Periodontitis. Journal of Evidence Based Dental Practice. 2012;12(3):76-86.
14. Moreno S, Contreras A. Mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea en la periodontitis: Revisión de la literatura. Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral. 2013; 6(3): 142-147.
15. Nakajima T, Okui T, Ito H, Nakajima M, Honda T, Shimada Y, Tabeta K, Akazawa K, Yamazaki K. Microbiological and clinical effects of sitafloxacin and azithromycin in periodontitis patients receiving supportive periodontal therapy. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016; doi:10.1128.
16. S Mishima E, Sharma A. *Tannerella forsythia* invasion in oral epithelial cells requires phosphoinositide 3-kinase activation and clathrin-mediated endocytosis. Microbiology. 2011;157:2382-2391.
17. Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi G, Coenye T, Donelli G, Hall-Stoodley L, Holá V, Imbert C, Kirketerp-Moller K, Lebeaux D, Oliver A, Ullmann A, Williams C. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. Clinical Microbiology and Infection. 2014; 21: S1-S25.

18. Haussler S, Fuqua C. Biofilms 2012: New Discoveries and Significant Wrinkles in a Dynamic Field. *Journal of Bacteriology*. 2013;195(13):2947-2958.
19. Muniz F, Oliveira C, Sousa Carvalho R, Moreira M, Moraes M, Martins R. Azithromycin: A new concept in adjuvant treatment of periodontitis. *European Journal of Pharmacology*. 2013;705(1-3):135-139.
20. Herrera D, Matesanz P, Bascones A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice* 2012; 10.1016/S1532-3382(12)70013-1
21. Chandki R, Banthia P, Banthia R. Biofilms: A microbial home. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2011; 15(2): 111-114.
22. Sayán C, Chumpitaz V. Tesis eficacia de la Azitromicina asociada al raspaje y alisado radicular para el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Odontología, 2013.
23. Gannon SC, Cantley MD, Haynes DR, Hirsch R, Bartold PM. Azithromycin suppresses human osteoclast formation and activity in vitro. *Journal of Cellular Physiology*, 2013. Volume 228, Issue 5, pages 1098-1107.
24. Soares G, Teles F, Starr J, Feres M, Patel M, Martin L, Teles R. Effects of azithromycin, metronidazole, amoxicillin, and metronidazole plus amoxicillin on an in vitro polymicrobial subgingival biofilm model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59(5): 2791-8.
25. Feres M, Figueiredo L, Soares G, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2014;67(1):131-186.
26. Ministerio de Salud. Guía Clínica Salud Oral Integral para Adultos de 60 años. Santiago: MINSAL, 2010.
27. Kapoor A, Malhotra R, Grover V, Grover D. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Dental Research Journal*. 2012;9(5):505-515.
28. Lam R, Hernández P. El placebo y el efecto placebo. *Revista cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter*. 2014;30(3):214-222.

29. Botero L, Botero A, Bedoya JS, Guzmán IC. Terapia periodontal no quirúrgica. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2012; 23(2): 334-342.
30. Fritoli A, Goncalves C, Faveri M, Figueiredo L, Pérez-Chaparro P, Fermiano D, Feres M. The effect of systemic antibiotics administered during the active phase of non-surgical periodontal therapy or after the healing phase: a systematic review. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(3):249-254.
31. Lai P, Walters J. Azithromycin kills invasive *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in gingival epithelial cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(3):1347-1351.
32. Costalonga M, Herzberg M. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology Letters*. 2014;162:22-38.
33. Cruz E, Ramirez J, Contreras A. La moxifloxacina como coadyuvante en el tratamiento de las periodontitis. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*. 2014;7(3):200-208.
34. Gaertig C, Niemann K, Berthold J, Giel L, Leitschuh N, Boehm C, Roussak L, Vetter K, Kuhlmeier D. Development of a point-of-care-device for fast detection of periodontal pathogens. *BMC Oral Health*. 2015:1-8.
35. Izquierdo E, Carabaño I, Pelayo F. Situación actual de la intolerancia a la lactosa en la infancia. *Revista pediatría de atención primaria*. 2011;13:271-278.
36. Frías M, Uria V, Carasol M. Métodos de diagnóstico microbiológico en la enfermedad periodontal. *Cient dent*. 2009;6(2):20-37.
37. Rollán A, Vial C, Quesada S, Espinoza K, Hatton M. Diagnóstico de intolerancia a la lactosa en adultos: rendimiento comparativo de la clínica, test de hidrógeno espirado y test genético. *Rev med Chile*. 2012;140(9):1101-1108.
38. Herráez A. *Biología molecular e ingeniería genética*, Madrid, España: Editorial ELSEVIER, 2012.
39. Zhang W, Li C. Exploiting Quorum Sensing Interfering Strategies in Gram-Negative Bacteria for the Enhancement of Environmental Applications. *Frontiers in Microbiology*. 2016;6(1535):1-15.

40. Preshaw P. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. *BMC Oral Health*. 2015;15(1):1-11.
41. Bartold P, Van Dyke T. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology* 2000.2013;62(1):203-217.
42. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/Metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 2010; 23(3): 196-203
43. Parnham M, Erakovic Haber v, Giamarellos-Bourboulis E, Perletti G, Verleden G, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacology and Therapeutics* 2014; 143(2): 225-245.
44. Bartold P, du Bois A, Gannon S, Haynes D, Hirsch R. Antibacterial and immunomodulatory properties of azithromycin treatment implications for periodontitis. *Inflammopharmacol*. 2013;21(4):321-338.
45. García M. Antibióticos en la terapia periodontal. *Revista mexicana de odontología*. 2013; 4(3): 114-119.
46. Ardila C, Ariza A, Guzmán I. Coexistence of *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* and *Treponema denticola* in the red bacterial complex in chronic periodontitis subjects. *Int. J. Odontostomat*. 2014;8(3):359-364.
47. Pérez P, Goncalves C, Figueiredo L, Faveri M, Lobao E, Tamashiro N, Duarte P, Feres M. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res*. 2014;93(9):846-858.
48. Hernández F, Hernández P. El valor de las imágenes odontológicas en docencia y promoción de la salud oral. *Rev. Salud pública*. 2015;17(1):132-139.
49. Quintero A, Prada P, Inostroza C, Chaparro A, Sanz A, Ramirez V, Morales H. Presencia de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en Biofilm subgingival de pacientes diabéticos tipo dos: Estudio transtversal. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral*. 2011: 4(2): 54-58
50. Costalonga M, Herzberg M. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol let*. 2014;162(200):22-38.

51. Serrano H, Sánchez M, Cardona N. Conocimiento de la microbiota de la cavidad oral a través de la metagenómica. *Rev. CES Odont.* 2015;28(2):112-118.
52. Jenkinson H. Beyond the oral microbiome. *Environment microbiology.* 2011;13(12):3077-3087.
53. Duran A, Frias J. Beyond microbial community composition: functional activities of the oral microbioma in health and disease. *Microbes Infect.* 2015;17(7):505-516.
54. Miranda M, Montoya Y, Saldarriaga A. Diabetes y enfermedad periodontal: hacia un modelo clínico bidireccional. *Revista nacional de odontología.* 2012;8(14):76-87.
55. Güncü GN, Yilmaz D, Könönen E, Gürsoy UK. Salivary antimicrobial peptides in early detection of periodontitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015;5(99):1-6.
56. Zarco M, Vess T, Ginsburg G. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral diseases.* 2012;18:109-120.
57. Instituto de salud pública de Chile. Recomendaciones para laboratorios que realizan la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR): áreas y flujos de trabajo. Santiago. 2013.
58. Bazzano G, Parodi R, Tabares S, Sembaj A. Evaluación de la terapia mecánica periodontal en bolsas profundas: Respuesta clínica y bacteriológica. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral.* 2012;5(3):123-128.
59. Zandbergen D, Else D, Niederman R, Van der Wijden F. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: a systematic review. 2016;16(1):27.
60. Nagasri M, Madhulatha M, Musalaiah S, Kumar PA, Krishna C, Kumar PM. Efficacy of curcumin as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients: A clinical and microbiological study. 2015;7(2):554-558.
61. Nagarakanti S, Gunupati S, Kumar V, Venkata B. Effectiveness of subgingival irrigation as an adjunct to scaling and root planing in the

treatment of chronic periodontitis: a systematic review. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2015;9(7):6-9.

62. Discepoli N, Costa X, Bascones-Martínez A. Regeneración de los defectos periodontales intraóseos: combinación de membranas barrera y material de relleno: evidencia preclínica y clínica. *Av Periodon Implantol*. 2012;24(3):145-150.
63. Godoy F, Zandim-Barcelos D, Rossa C, Sampaio J. The smear layer created by scaling and root planing is physiologically eliminated in a biphasic process. *Braz Oral Res*. 2015;29(1):1-7.
64. Espinoza J, González L, Ruiz P. Tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria post terapia periodontal, mediante el uso de dos detífricos desensibilizantes. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral*. 2013;6(2):78-82.
65. Kraye J, Renata S. Leite, Kirkwood. Non-surgical chemotherapeutic treatment strategies for the management of periodontal disease. National Institutes of Health. *Dent Clin North Am*. 2010; 54(1): 13-33.
66. Soares Gms, Figueiredo LC, Faveri M, Cortelli SC, Duarte PM, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *Journal of Applied Oral Science*. 2012;20(3):295-304.
67. Ho W, Eubank T, Leblebicioglu B, Marsh C, Walters J. Azithromycin Decreases Crevicular Fluid Volume and Mediator Content. *Journal of Dental Research*. 2010;89(8):831-835.
68. Patil V, Mali R, Mali A. Systemic anti-microbial agents used in periodontal therapy. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(2):162-168.
69. Kwiatkowska B, Maślińska M. Macrolide Therapy in Chronic Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*; 2012:63:61-57.
70. Wilker F, Muniz M, Carvalho de Oliveira C, de Sousa R, Studart M, Amaral de Moraes M, Souza R. Azithromycin: A new concept in adjuvant treatment of periodontitis. *European Journal of Pharmacology* 2013; 705: 135-139.
71. Morcillo, G. Cortés, E. García, JL. *Biotecnología y alimentación*. Madrid, España: Editorial UNED, 2013.
72. Intarapanich A, Kaewkamnerd S, Shaw P, Ukosakit K, Tragoonrung S, Tongsima S. Automatic DNA diagnosis for 1D gel electrophoresis images using bio-image processing technique. *BMC genomics*. 2015;16(12):1-11.

73. Lee J, Huang C, Wang N, Lu C. Automatic DNA sequencing for electrophoresis gels using image processing algorithms. *J. Biomedical science and engineering*. 2011;4:523-528.
74. Carrilo J, Candia M, Lugo R, Espinoza E, Noriega J. Evaluación de procedimientos de tinción para el análisis de proteínas por electroforesis (SDS-PAGE). *INVURNUS*. 2013;8(1):19-26.
75. Díaz J, Yáñez J, Melgar S, Álvarez C, Rojas C, Vernal R. Virulencia y variabilidad de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y su asociación a la periodontitis. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral*. 2012;5(1):40-45.
76. Ksiazek M, Karim A, Bryzek D, Enghild J, Thogersen I, Koziel J, Potempa J. Mirolase, a novel subtilisin-like serine protease from the periodontopathogen *Tannerella forsythia*. *Biol Chem*. 2015;396(3):216-275.
77. Abusleme L, Blanc V, León R, Gamonal J, Silva N. Genotipificación de los genes *rgpA* y *kgp* que codifican para las gingipaínas de *Porphyromonas gingivalis*. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral*. 2012;5(3):136-139.
78. Dashper A, Seers C, Tan K, Reynolds E. Virulence factors of the oral spirochete *Treponema denticola*. *J Dent Res*. 2011;90(6):691-703.
79. Ramos D, Ávila M, Lévano V. *Treponema denticola*: patógeno en procesos periodontales y pulpares. *Odontol. Sanmarquina*. 2012;15(2):38-41.
80. Ksiazek M, Mizgalska D, Eick A, Togersen I, Enghild J, Potempa J. KLIKK proteases of *Tannerella forsythia*: putative virulence factors with a unique domain structure. *Front. Microbiol*. 2015;6:312.
81. Bryzek D, Ksiazek M, Bielecka E, Karim A, Potempa B, Staniec D, Koziel J, Potempa J. A pathogenic trace of *Tannerella forsythia* – shedding of soluble fully active tumor necrosis factor alpha from the macrophages surface by karilysin. *Mol Oral Microbiol*. 2014; 29(6):294-306.
82. Endo A, Watanabe T, Ogata N, Nozawa T, Aikawa C, Aeakawa A, Maruyama F, Izumi Y, Nakagawa I. Comparative genome analysis and identification of comparative and cooperative interactions in a polymicrobial disease. *The ISME Journal*. 2015;9:629-642.
83. Jusko M, Potempa J, Karim A, Ksiazek M, Riesbeck K, Garred P, Eick S, Blom A. A metalloproteinase karilysin presente in the majority of *Tannerella*

forsythia isolates inhibits all pathways of the complement system. J Immunol. 2012;188(5):2338-2349.

84. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, Prochazova J, Duskova J. Porphyromonas gingivalis: Major periodontopathic pathogen overview. Journal of immunology research. 2014;2014:1-8.
85. Han Y. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. Curr Opin Microbiol. 2015;0:141-147.
86. Liu P, Liu Y, Wang J, Guo Y, Zhang Y, Xiao S. Detection of *Fusobacterium nucleatum* and fadA adhesin gene in patients with orthodontic gingivitis and non-orthodontic periodontal inflammation. Plos ONE. 2014;9(1):1-5.
87. Wilson A, Dou Y, Mishra A, Fletcher H. The biofilm community-rebels with a cause. Curr Oral Health Rep. 2015;2(1):48-56.
88. Karched M, Bhardwaj R, Asikainen S. Coaggregation and biofilm growth of *Granulicatella* spp. with *Fusobacterium nucleatum* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. BMC Microbiology. 2015;15:114.
89. Papone V, Verolo C, Zaffaroni L, Batlle A, Capo C, Bueno L, Gamonal J, Silva N, Soria S. Detección y prevalencia de patógenos periodontales de una población con periodontitis crónica en Uruguay mediante metodología convencional y metagenómica. Odontoestomatología. 2015;17(25):23-32.
90. Sampaio E, Rocha M, Figueredo L, Faveri M, Duarte P, Lira E, Feres M. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2011;38:838-846.
91. Mujica C, Castillo-Ruiz M, Daille L, Fuentevilla I, Bittner M. Co-detección de patógenos periodontales en pacientes chilenos con periodontitis crónica. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral. 2010 3(3): 118-122.
92. O'Leary T, Drake R, Naylor J. The plaque control record. J. Periodontol. 1972 43(1): 38.
93. Bazzano G, Parodi R, Tabares S, Sembaj A. Evaluación de la terapia mecánica periodontal en bolsas profundas: Respuesta clínica y bacteriológica. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral. 2012 5(3): 123-127.

94. Oteo A, Herreha D, Figuero E, O'Connor A, González I, Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of Porphyromonas gingivalis-associated periodontitis: a pilot study. J Clin. Periodontol. 2010 37(11): 1005-1015.
95. Gandolfo A. Recuento de microbiota total cultivable y presencia de Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia y Aggregatibacter actinomycetemcomitans en individuos con periodontitis crónica tratados con azitromicina sistémica. Trabajo de Investigación, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. 2015
96. Sharma A. Virulence mechanism of Tannerella forsythia. Periodontology 2000. 2010 (54): 106-116
97. Doncel C, Vidal M, Del Valle M. Relación entre la higiene buccal y la gingivitis en jóvenes. Rev. Cub. Med. Mil. 2011, 40(1): 40-47

XII. ANEXOS

1. Anexo I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente estudio, titulado ***“EFICACIA CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE LA AZITROMICINA COMO TERAPIA ADJUNTA DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO QUIRÚRGICO”***, se llevará a cabo durante el año 2016 en la Clínica Odontológica de la Universidad Andrés Bello, Viña del Mar. Será ejecutado por las alumnas Lic. Katarina Loyola Zambrano y Lic. Pamela Olivares Muñoz, bajo la supervisión de los tutores, principal Dra. Mariely Navarrete Riffo y asociado Dr. Héctor Oñate Núñez, con el objetivo de evaluar el efecto clínico y microbiológico de azitromicina sistémica, como complemento al tratamiento convencional de la enfermedad periodontal moderada o severa.

En primera instancia, se realizará tratamiento de su enfermedad periodontal mediante una terapia periodontal convencional, la cual consiste en una completa remoción de bioflora y cálculo, tanto de la corona como de la raíz dental. Al momento de finalizar la terapia, usted será asignado a uno de los dos grupos de estudio establecidos: experimental o control, y dependiendo de ello, se le otorgarán 3 comprimidos del antibiótico azitromicina o de un placebo respectivamente, los cuales, deberán ser administrados vía oral cada 24 horas durante 3 días. En conjunto con el tratamiento, también se le realizarán tres tomas de muestras totalmente inocuas, a partir de la bioflora

ubicada en el surco formado entre la encía y el diente, al inicio del estudio y al tercer mes, con el fin de analizar la presencia de ciertas bacterias relacionadas con la enfermedad, además de efectuar controles al primer y tercer mes finalizado el tratamiento.

Todos los datos y la información recogida, serán completamente anónimos y utilizados sólo con fines académicos. Es posible retirarse voluntariamente durante la investigación, sin perjuicio alguno respecto a una futura atención en la clínica odontológica UNAB, a excepción de las consecuencias de no tratar su enfermedad de las encías. Igualmente, en caso de presentarse cualquier reacción adversa, se suspenderá el tratamiento y será excluido del estudio.

Se le entregarán los elementos necesarios para la adecuada higiene bucal, además del medicamento, sin costo alguno y se les enseñará la forma correcta de higienizar su boca. Adicionalmente, se realizará el tratamiento, y mantenciones al primer y tercer mes, también de forma gratuita.

Las reacciones adversas asociadas al uso de azitromicina son raras e infrecuentes, pudiéndose presentar como náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea. En raras ocasiones pueden existir reacciones alérgicas y se recomienda no tomar el antibiótico cuando se está utilizando antiácidos o medicamentos como warfarina y digoxina. Respecto al uso de placebo de lactosa, corresponde a una sustancia inerte que no tiene acción farmacológica, cuyos efectos

secundarios a su uso también ocurren infrecuentemente, principalmente en pacientes que han ingerido cantidades excesivas de lactosa y/o presentan intolerancia a ésta, generando síntomas tales como dolor abdominal, flatulencia, diarrea, meteorismo, náuseas y vómitos.

Por otra parte, sólo deberá financiar el costo de una radiografía panorámica al inicio del tratamiento.

Yo.....,Rut:.....

Manifiesto haber comprendido las explicaciones que se me han facilitado, con lenguaje claro y sencillo, resolviéndome todas las dudas planteadas, señalándome además que habrá absoluta confidencialidad en los datos por mi entregados. Considero voluntariamente participar en este trabajo de investigación y comprendo que en cualquier momento puedo revocar el consentimiento que ahora presto, y que si deseo retirarme del estudio puedo dirigirme directamente a las alumnas autoras:

Katarina Loyola Zambrano

kata.loyola@hotmail.com

+569 88875057

Firma:..... Fecha:/...../.....

Pamela Olivares Muñoz

pamee.olivares@gmail.com

+569 68434936

2. Anexo II

FICHA CLÍNICA

N°:.....

Fecha:.....

I. IDENTIFICACIÓN

NOMBRE Y APELLIDO	
RUT	
EDAD	
TELÉFONO	CEL:
	CASA:
	OTRO:
GÉNERO	

II. HISTORIA MÉDICA

- Cardiovasculares:.....
(P. Alta, Infartos, Alt. valvulares, Otros)
- Gastrointestinales:.....
(Gastritis, Úlcera, Colon irritable, Otros)
- Enf. Sanguínea:.....
- Enf. Infectocontagiosas:.....
(Hepatitis, Tuberculosis, Sífilis, Sida, Otros)
- Enf. Renal:.....
- Diabetes:.....
- Alergias:.....

Fumador:.....

Otras:.....

.....

Medicamentos actuales (fenitoína, nifedipino, ciclosporinas, warfarina, digoxina, ácido acetilsalicílico, metformina, glibenclamida, antiácidos):.....

IV. ÍNDICE DE BIOFIORA O'LEARY INICIAL

Fecha:.....

×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

% IB	
-------------	--

V. ÍNDICE DE SANGRADO INICIAL

Fecha:

×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

% IS	
------	--

L	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
LAC-MG																
PS																
NIC																
SUPURACIÓN																
MOVILIDAD																
FURCA																

VII. TOMA DE MUESTRA PCR INICIAL

DIENTE	SITIO	<i>Pg</i>	<i>Td</i>	<i>Tf</i>	<i>Fn</i>

Resultado positivo (+) o negativo (-) para:

Pg: *Porphyromonas gingivales*

Td: *Treponema denticola*

Tf: *Tannerella forsythia*

Fn: *Fusobacterium nucleatum*

CONTROL 1° MES

I. ÍNDICE DE BIOFLORA O'LEARY

Fecha:.....

×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

% IB	
------	--

II. ÍNDICE DE SANGRADO

Fecha:

×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

% IS	
------	--

L	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
LAC-MG																
PS																
NIC																
SUPURACIÓN																
MOVILIDAD																
FURCA																

Nota: En este control no se aplica toma de muestra para PCR.

CONTROL 3° MES

I. ÍNDICE DE BIOFLORA O'LEARY

Fecha:.....

×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

% IB	
------	--

II. ÍNDICE DE SANGRADO

Fecha:

×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

% IS	
------	--

L	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
LAC-MG																
PS																
NIC																
SUPURACIÓN																
MOVILIDAD																
FURCA																

IV. TOMA DE MUESTRA PCR

DIENTE	SITIO	<i>Pg</i>	<i>Td</i>	<i>Tf</i>	<i>Fn</i>

Resultado positivo (+) o negativo (-) para:

Pg: *Porphyromonas gingivales*

Td: *Treponema denticola*

Tf: *Tannerella forsythia*

Fn: *Fusobacterium nucleatum*

3. Anexo III**FICHA DE CALIBRACIÓN****TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
“EFICACIA CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA
DE LA AZITROMICINA SISTÉMICA COMO TERAPA ADJUNTA
DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO QUIRÚRGICO”**

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de azitromicina sistémica, como complemento al tratamiento periodontal no quirúrgica, en las variables clínicas y microbiológicas periodontales. Para esto se realizará un examen periodontal, registrando las siguientes variables clínicas: profundidad de sondaje, LAC-MG y nivel de inserción clínica.

YO.....RUT.....,

autorizo este examen periodontal, para el correcto desarrollo del presente trabajo de investigación, en la etapa de calibración del examinador.

.....

FIRMA

FECHA:

EXAMINADOR 1:

V	1.6 Medio	2.4 Mesial	3.7 Distal	4.2 Medio
PS				
LAC-MG				
NIC				

P/L	1.6 Medio	2.4 Mesial	3.7 Distal	4.2 Medio
PS				
LAC-MG				
NIC				

FECHA:

EXAMINADOR 2:

V	1.6 Medio	2.4 Mesial	3.7 Distal	4.2 Medio
PS				
LAC-MG				
NIC				

P/L	1.6 Medio	2.4 Mesial	3.7 Distal	4.2 Medio
PS				
LAC-MG				
NIC				

4. Anexo IV

Folio N° 038

Viña del Mar, Septiembre 2016

CERTIFICADO

El Comité Ético Científico de la Escuela de Odontología de la Universidad Andrés Bello, sede Viña del Mar, certifica que el trabajo de investigación: “EFICACIA CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE LA AZITROMICINA COMO TERAPIA ADJUNTA DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL NO QUIRÚRGICO”, de las estudiantes Katarina Loyola Zambrano y Pamela Olivares Muñoz, bajo la guía y tutoría de Dra. Mariely Navarrete Rizzo y Dr. Héctor Oñate Núñez ha sido **APROBADO**.

En virtud de lo anterior, en este acuerdo se estableció de forma unánime la implementación de la investigación, refrendándose en la sesión de fecha 1 de septiembre de 2016. Sin desmedro de lo anterior, cualquier cambio posterior en el transcurso del estudio deberá ser informado formalmente a este Comité para su re-evaluación y nueva aprobación.



DR. ALFREDO CUETO U.

Miembro Comité Ético Científico

Universidad Andrés Bello

Campus Viña del Mar



MARCELA GUTIERREZ C.

Secretaria Comité Ético Científico

Universidad Andrés Bello

Campus Viña del Mar