



Universidad  
Nacional  
de Córdoba



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ESCUELA DE POSGRADO**

**“META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE  
APLICACIÓN DE AMOXICILINA Y/O METRONIDAZOL EN  
LA TERAPÉUTICA DE LA PERIODONTITIS CRÓNICA”**

TESISTA:

**OD. BONO, ALEJANDRA**

DIRECTOR:

**PROF. DRA. MABEL N. BRUNOTTO**

**CÓRDOBA, 2010**



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-  
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

**META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE  
APLICACIÓN DE AMOXICILINA Y/O METRONIDAZOL  
EN LA TERAPÉUTICA DE LA PERIODONTITIS CRÓNICA**

**Tesis para optar al título de  
Doctor en Odontología**

**Odontóloga Alejandra Bono**

**Facultad de Odontología  
Universidad Nacional de Córdoba**

**Año 2010**

## INDICE GENERAL

	Paginas
Resumen.....	3
Summary.....	5
Agradecimientos.....	6
Introducción.....	7
1. Marco Teórico .....	11
1. 1 Salud Bucal – Periodonto.....	11
1. 2 Enfermedades del Periodonto.....	14
1. 3 Antimicrobianos.....	16
1. 4. Meta – Análisis.....	19
1. 5. Impacto del Proyecto.....	23
1. 6. Objetivos.....	24
Materiales y métodos.....	25
1. Diseño.....	26
2. Fuente de datos.....	27
3. Selección de atributos.....	28
4. Métodos estadístico.....	31
Resultados .....	35
Discusión.....	57
Conclusión.....	68
Bibliografía.....	69
Anexo I.....	78
Anexo II.....	81
Anexo III.....	86
Producción Científica.....	90
Índice de Figuras.....	92
Índice de Tablas.....	93
Declaración de participación Doble ciego.....	97
Acta Beca SECyT .....	98

## RESUMEN

*Objetivo:* evaluación del tratamiento con amoxicilina y / o metronidazol en comparación con el raspado y alisado radicular de la terapéutica de la periodontitis crónica.

*Diseño:* revisión sistemática y meta-análisis

*Fuente de datos:* Ensayos clínicos aleatorios obtenidos de las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Scielo, Cochrane, y Scopus de 1989 a septiembre 2009.

*Métodos:* El estudio se realizó de acuerdo a los delineamientos para las revisiones sistemáticas y meta-análisis de PRISMA.

*Selección de estudios:* La búsqueda se inició con 2895 artículos de las bases de datos PubMed, EMBASE, Cochrane, Scopus y Scielo. A partir de este número inicial de los artículos, 10 publicaciones fueron seleccionados e incluidos en el estudio de acuerdo a criterios fijados. Aquellos autores que no establecieron claramente los criterios de inclusión para los pacientes, o en el que las formas farmacéuticas eran diferentes de otros estudios, fueron descartados. Al analizar los principales requisitos para la selección de los artículos, se observaron diferencias en las respuestas relacionadas con el diseño y la forma de presentación de resultados. Se incluyeron estudios de ensayos clínicos aleatorizados (RCT) de pacientes adultos de ambos sexos con edades comprendidas entre 21 y 80, con diagnóstico de periodontitis crónica y tratados con amoxicilina y / o metronidazol o raspado y alisado radicular.

*Extracción de datos:* De cada artículo, se resumieron los detalles relativos a: a) el estudio, autores, el tamaño de la muestra, diseño, sexo, edad, hábitos de higiene oral, b) exposición a la droga, dosis, tiempo de tratamiento, c) los resultados como incidencia clínica, métodos de análisis y variables de estratificación.

*Resultados:* En profundidad de bolsa se observó un valor  $I^2=95\%$ , con un SMD de mayor efecto, es el obtenido con el estudio Mointaghavi (-4.2160 [-4.9295; -3.5025]). Para nivel de inserción clínica la heterogeneidad fue alta,  $I^2=81,6\%$ , presentando un valor de efecto total de 0,45. En índice de sangrado la heterogeneidad de los estudios fue elevada,  $I^2 = 97\%$ , presentando un SMD total de -1,053. En relación a índice de placa el valor de  $I^2$  fue de 0%, mostrando un efecto casi nulo del tratamiento; el efecto mayor fue el obtenido en el ensayo de Feres, 2001 con un SMD de 0,5.

*Conclusión:* Este meta-análisis demostró que el uso de antimicrobianos tiene efectos similares a los obtenidos con SRP y siendo que la salud depende de muchos determinantes, es que debe optarse por el uso de antimicrobianos luego de evaluar el contexto de cada paciente a fin de mejorar los resultados clínicos del tratamiento tradicional, considerándose sobre todo esta medicación como complemento de la terapia de raspaje y alisado como una estrategia terapéutica de la resolución de la periodontitis crónica.

## SUMMARY

*Objective:* Evaluation of treatment with amoxicillin or metronidazole in comparison to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis.

*Design:* systematic review and meta-analysis.

*Data sources:* Randomised clinical trials obtained from the databases MEDLINE, EMBASE, SciELO, Cochrane and Scopus from 1989 to September 2009.

*Methods:* The study was conducted according to the PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis.

*Study selection:* The search started with 2895 articles from the PubMed database, EMBASE, Cochrane, Scopus, and Scielo. From this initial number of articles, 10 publications were selected and included in the study according to fixed criteria. Those authors that did not clearly establish inclusion criteria for the patients, or in which pharmaceutical forms were different from other studies, were discarded. When analyzing the main requirements for selecting the papers, we observed differences in answers related to design and form of result presentation. Studies of randomized clinical trials (RCT) that included adult patients of both sexes aged between 21 and 80, diagnosed with chronic disease and treated with amoxicillin and/or metronidazole or scaling and root planning.

*Data extraction:* For each article, summarizing the details of: a) the study as the authors, the sample size, design, sex, age, oral hygiene, b) exposure to drug as a dose, treatment time, and c) the results as clinically affected, analysis methods, stratification variables.

*Results:* probing depth showed a value  $I^2 = 95\%$ , the greatest effect is obtained with the study Mointaghavi, SMD -4.2160 [-4.9295, -3.5025] IC 95%. For clinical attachment level was high heterogeneity,  $I^2 = 81.6\%$ , with a total effect value of 0.45. Bleeding on probing showed  $I^2 = 97\%$ , with a total SMD -1.053. In relation to plaque index value  $I^2$  was 0%, showing a null effect of treatment, the greater effect was obtained in the test Feres, 2001 with a SMD of 0.5.

*Conclusion:* this metanalysis showed that the use of antimicrobians have similar effect to SRP treatment. It is known the health depends on several determinants, so the professional could chose the treatment after evaluating the context of each patient has.

## **AGRADECIMIENTOS**

- A la Dra. Mabel Brunotto, mi Directora de Tesis, por su presencia incondicional, sus apreciados y relevantes aportes, críticas, comentarios, sugerencias, por su constante y paciente seguimiento y asistencia compartiendo su tiempo de manera generosa durante el desarrollo de esta investigación.
- A todo el personal de la Biblioteca de Odontología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba por su desinteresada colaboración y asistencia profesional al poner a disposición toda su información lo que facilitó el análisis con detalle del área de estudio, y por su sostenido apoyo moral.
- A mis colegas, el Od. Mauricio Kremer y al Dr. Prof. Gustavo Bono, por su constante espíritu servicial y desinteresada colaboración y asesoramiento y por sus cuidadosas observaciones profesionales.
- A Mirta, Pablo, Luciana, Andrea y Cecilia, mi familia, por su comprensión durante los años que le dediqué a este trabajo de Tesis.
- La presente investigación se financió parcialmente con fondos provenientes de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Córdoba.
- A los miembros del Jurado de esta tesis por sus valorables sugerencias a la versión original del manuscrito, que contribuyeron al mejoramiento y ordenamiento del presente trabajo.

Con absoluta sinceridad, mi agradecimiento a todos los que hice mención ya que con su aporte hicieron posible esta presentación.



## INTRODUCCIÓN

En la clínica odontológica, cualquiera sea su área de especialización, cotidianamente se adoptan decisiones sobre metodologías terapéuticas y / o preventivas para lograr la salud bucal de los pacientes; estas decisiones deben basarse en la certeza obtenida por los conocimientos científicos publicados.

En ciertas temáticas el volumen de publicaciones científicas es relativamente grande por lo cual, en los últimos años, se han desarrollado metodologías como las Revisiones Sistemáticas y el Meta-análisis, que han permitido valorar toda la información disponible sobre un área, a fin de valorar resultados de estudios científicos.

Por otra parte, los nuevos descubrimientos científicos del área clínica-odontológica, publicados en la literatura científica, no siempre pueden ser aplicados directamente en la práctica clínica diaria, debido a razones como:

- a) diversidad de los resultados publicados;
- b) forma de presentación de los resultados (presentados como promedios, intervalos de confianza, varianzas, valores de probabilidad que resultan difícil de interpretar e implementar por el profesional clínico);
- c) poblaciones pequeñas en cuanto a su tamaño muestral.

Las revisiones sistemáticas y el meta-análisis presentan ventajas porque consideran conjuntamente el resultado de varias investigaciones permitiendo conclusiones más generales y fuertes para optar por algún tipo de diagnóstico y/o terapéutica clínica. Además, esta clase de estudio puede explicar discrepancias entre los resultados de las investigaciones, identificando errores y generando principios para un mejor diseño en futuros estudios (Sullivan, 2003).

En este sentido, ramas de la odontología como la Periodoncia han adoptado estos métodos para facilitar la aplicación de los resultados de investigaciones de alta calidad en la atención del paciente. Autores como Muir Gray (Gray, 1997) definen a estos nuevos enfoques para abordar la práctica clínica periodontal como *“un sistema de toma de decisiones en el cual el profesional utiliza la mejor evidencia para decidir la opción más conveniente para el paciente”*.

La *Periodoncia Basada en la Evidencia (PBE)* sustenta la toma de decisiones y se compone de elementos tales como la producción de la mejor evidencia, evaluación crítica e interpretación, comunicación y discusión de la evidencia con los individuos que demandan tratamiento y la integración de ésta con las habilidades clínicas y valoración del paciente (Needleman *et al.* 2006). Por lo tanto, las investigaciones de

alta calidad y el uso de resultados confiables son fundamentales para las intervenciones clínicas realizadas en Periodoncia.

La investigación convencional (clínica-epidemiológica o experimental) en el área Periodontal y la PBE son dos estrategias metodológicas que generan conocimiento científico en esta área, difiriendo en la forma en que ambos tipos de investigaciones proporcionan la información a la práctica clínica. Autores como Clarkson (Clarkson *et al.* 2003) remarcan que la PBE utiliza la mejor evidencia científica disponible, es más objetiva, transparente y es un proceso que intenta minimizar el sesgo, en comparación con los conocimientos logrados a través de las investigaciones realizadas con los métodos tradicionales en el área de la Periodoncia. Además, la PBE utiliza un enfoque que pone de manifiesto tanto el alcance como las limitaciones de la evidencia científica de estudios individuales que presentan limitaciones al momento de la inferencia a nivel poblacional.

En general, las infecciones periodontales inducidas por placa han sido tradicionalmente divididas en tres categorías: clínicamente sano, gingivitis y periodontitis (Armitage 2004; Van Der Velden 2006). Asimismo, se designa como periodontitis a las patologías periodontales que presentan como síntomas y signos inflamación de la encía, extendida al aparato de inserción adyacente, Comprendiendo la pérdida de inserción por destrucción del ligamento periodontal, pérdida de hueso de soporte adyacente, sangrado al sondaje, puntuaciones de placa bacteriana, posibilidad de movilidad dentaria e incremento en las mediciones de profundidad de bolsa (Armitage 2004; Stawinska *et al.* 2009).

Dentro de las periodontitis se reconocen formas crónicas, moderadas y severas (Person 2006). A nivel epidemiológico es conocido que la prevalencia de periodontitis crónica fue establecida dentro de un 5 al 30% (Brown *et al.* 1993), aunque, recientemente, otros autores (Albandar 2005) mencionan que es una enfermedad presentándose en aproximadamente el 48% de los adultos de Estados Unidos valores similares o mayores en otras poblaciones.

La periodontitis crónica es una enfermedad multifactorial, causada principalmente por microorganismos de la placa dental, y con importantes efectos modificadores de otros factores locales y sistémicos (Albandar 2005). En la mayoría de los casos la enfermedad progresa lentamente aunque pueden presentarse episodios cortos de rápida pérdida de inserción. En algunos casos esta pérdida está asociada a factores como tabaco, estrés emocional y enfermedades sistémicas entre otras (Willershausen *et al.* 2003; Humphrey *et al.* 2008). Como se mencionó

anteriormente, a la periodontitis crónica se la denominaba *periodontitis del adulto* porque se creía que sólo los adultos desarrollaban esta enfermedad. Actualmente, se ha demostrado que, también, se puede presentar en niños y adolescentes (Armitage 2004).

Generalmente, las periodontitis severas son tratadas en la práctica clínica periodontal de rutina con antimicrobianos como tetraciclina, minociclina, metronidazol, espiramicina. Contrariamente, las periodontitis crónicas no son tratadas con fármacos, sino que se aplica de rutina una terapia mecánica, el raspado y alisado (Apatzidou *et al.* 2010). Nuevos estudios tradicionales han reportado mejores resultados con la aplicación de antimicrobianos (Herrera *et al.* 2002). Estas investigaciones, en donde se aplica amoxicilina más metronidazol al tratamiento de la periodontitis crónica como única terapia, muestran una respuesta similar a las técnicas usuales de raspaje y alisado, Estas presentan la ventaja, en relación a la terapia mecánica, de no ser invasivas y con mejor aceptación por parte de los pacientes (Lopez *et al.* 2006).

Debido a la variabilidad existente de trabajos publicados en cuanto al uso de antibióticos en periodoncia, y a la dificultad de interpretarlos por la variabilidad de diseños de los estudios, muestras pequeñas, períodos cortos de evaluación, grupos clínicamente diferentes, variedad de regímenes de antibióticos, entre otros, es que se propone mediante este trabajo dilucidar la mejor evidencia disponible; teniendo como propósito generar las bases para que estudios posteriores ofrezcan al clínico guías y lineamientos que ayuden a tomar decisiones respecto al uso de antibióticos como terapia sistémica en el tratamiento de la periodontitis crónica.

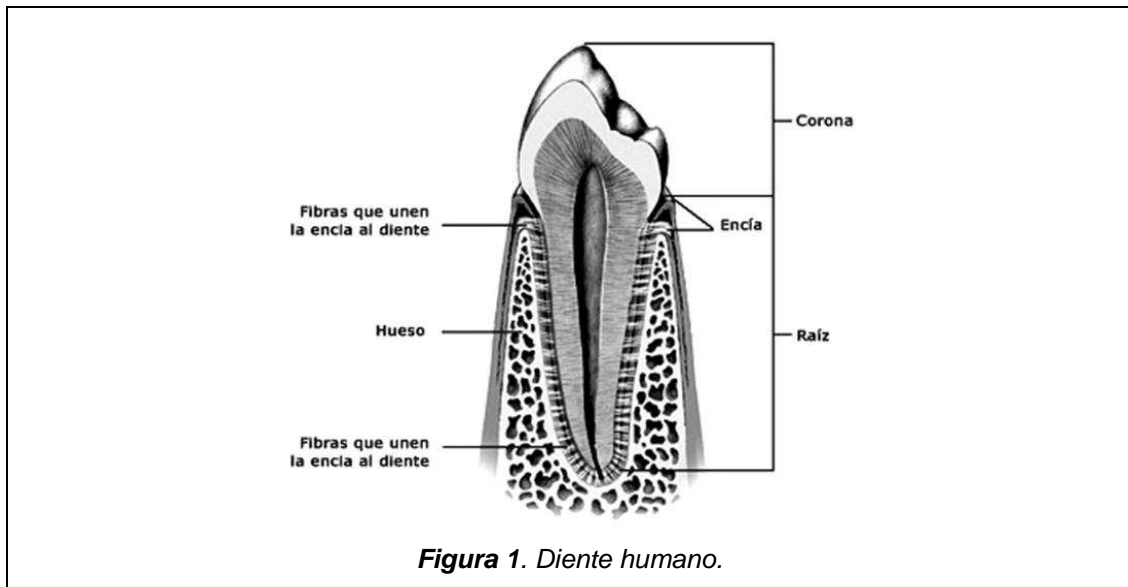
*Por todo lo que antecede, surge la siguiente **pregunta**:*

*¿La administración de amoxicilina y/o metronidazol mejoraría los parámetros clínicos de periodontitis crónica permitiendo un menor tiempo de tratamiento, y minimizando las contraindicaciones en comparación con el raspaje y alisado como técnica única en el tratamiento de la misma?*

## I. MARCO TEÓRICO

### I.1. SALUD BUCAL - PERIODONTO

El periodonto se compone de estructuras (tejidos y órganos) que rodean y soportan al diente como son la encía, el cemento dentario, el ligamento periodontal y el hueso alveolar (Figura 1). Estos conforman una unidad bio-funcional de la cavidad bucal. Cuando por infecciones bacterianas el estado de salud se altera pueden producirse patologías leves como las gingivitis hasta graves como la periodontitis en sus diferentes grados de severidad (Heitz-Mayfield *et al.* 2010; Amălinei *et al.* 2010; Byrne *et al.* 2009).



**Figura 1.** Diente humano.

Entre los componentes principales para el desarrollo de la enfermedad periodontal se pueden mencionar a la biopelícula y a los microorganismos periodontopatógenos. En relación a la biopelícula, constituida por la comunidad microbiana asociada a la superficie dentaria o a cualquier otro material duro, no descamable (Kennedy *et al.* 1989), inicialmente es una capa densa de microorganismos unida a una matriz de polisacáridos con otros materiales orgánicos e inorgánicos. Sobre esta capa hay otra menos densa, con aspecto muy irregular que puede extenderse al medio circundante. La capa fluida que bordea la biopelícula puede tener una subcapa más bien “estacionaria” (sésil) y una capa líquida en movimiento (planctónica) (Bryers 2008). Las biopelículas se forman con particular rapidez en medios líquidos donde las bacterias reciben un aporte nutricio

regular, forman rápidamente capas de microorganismos por proliferación clonal exponencial de los mismos y se acompaña de una gran cantidad de polímeros excretados por estos microorganismos que los protegen eficazmente de los antimicrobianos; por lo cual en el tratamiento de las biopelículas resulta esencial la higiene bucal (Lang *et al.* 2003).

Aquellos pacientes que no presentan hábitos de higiene bucal es probable que desarrollen patologías periodontales. Esto en parte se debe a que los microorganismos se establecen en los tejidos u órganos que componen la cavidad bucal y en un breve período aparecen síntomas y signos de la enfermedad. Generalmente, la interacción entre huésped y microorganismo patógeno puede resolverse en un período no muy prolongado a favor del huésped. Aunque en ciertos casos la inmunidad del paciente fracasa y los microorganismos se establecen generando la patología. Las bacterias se adhieren al elemento dentario, a las superficies epiteliales de la encía (gingiva) o de la bolsa, y consecuentemente a los tejidos conectivos subyacentes. Las capas externas del diente no se descaman y esto facilita la permanencia y colonización microbiana; de esta manera se produce una colonización sostenida en el tiempo en zonas que se encuentra en la proximidad del periodonto, constituyendo una amenaza potencial para los tejidos que lo conforman (Socransky *et al.* 2003).

Como se ha mencionado, a nivel de la práctica clínica es conocido que la enfermedad periodontal es fundamentalmente de naturaleza bacteriana (Loesche *et al.* 2001) y por lo tanto para su terapéutica es esencial el control de los microorganismos patógenos. Éstos pueden alojarse dentro de los tejidos de los dientes o pueden encontrarse en zonas inaccesibles a la terapia periodontal, por lo cual a nivel clínico terapéutico resultan de interés las investigaciones sobre aplicación de antimicrobianos.

En la práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad periodontal se utilizan terapias tradicionales como raspaje y alisado radicular conjuntamente con acciones de higiene bucal supragingival. En muchas personas, estos tratamientos actúan sobre la placa subgingival y controlando las infecciones periodontales, pero en otros casos, estas técnicas no son enteramente eficaces para la eliminación de los patógenos periodontales y presentan como desventaja el tiempo prolongado de tratamiento y la dificultad técnica para realizar la terapia mecánica (Suvan 2006). Es por ello que en las últimas décadas se comenzó a estudiar complementos de las

terapias mecánicas con la administración de antimicrobianos locales o sistémicos (Hayes *et al.* 1992; Cosyn *et al.* 2006; Miremadi *et al.* 2008; Singh *et al.* 2009).

En relación a la terapia anti-infecciosa, el objetivo de la misma es controlar el nivel de microorganismos patógenos y mantener, o incluso reforzar, los niveles de las especies compatibles con el huésped o que resultan beneficiosas. También es necesario considerar los mecanismos inmunológicos del paciente, ya que podría observarse en algunos casos pacientes inmunodeprimidos a nivel de cavidad bucal, por lo cual la dosificación de la medicación podría variar hasta el uso de concentraciones más elevadas que la inhibitoria mínima. Es por ello que resulta esencial evaluar la diversidad de los datos que se reportan en la bibliografía.

De acuerdo con lo arriba expuesto, la situación problemática que se presenta en la clínica es reconocer qué tipo de situación periodontal se observa en los pacientes y recomendar, de acuerdo a cada caso, la terapia tradicional y/o la aplicación de antimicrobianos. Con la aplicación de la terapéutica antiinfecciosa apropiada a un determinado sujeto o sitio, debería detenerse el progreso de la enfermedad y reforzarse el potencial de estabilidad periodontal a largo plazo.

En estudios clínicos se ha logrado la resolución de la enfermedad periodontal con la aplicación de fármacos antimicrobianos a pacientes con gingivitis ulcero necrotizante aguda, periodontitis juveniles avanzadas, con múltiples zonas afectadas o que mostraron deficiencia en la respuesta inmunológica o bien no responden a la terapéutica tradicionales. Si bien estas observaciones son promisorias, aún no se han logrado desarrollar terapias específicas para el tratamiento de todas las formas de infecciones periodontales (Haffajee *et al.* 2003).

Por otra parte, antes de decidir cualquier acción terapéutica debería conocerse los resultados de los estudios epidemiológicos en periodoncia; ya que estos aportan datos sobre la prevalencia de la enfermedad periodontal en distintas poblaciones, que permiten dilucidar aspectos relacionados con la etiología y factores de riesgo asociado; pudiendo de este modo especificar acciones para la prevención y terapéutica de la salud bucal dirigidas contra estas enfermedades en función de la población en la que se aplican (Panos *et al.* 2003; Blas *et al.* 2010).

## I.2. ENFERMEDADES DEL PERIODONTO

Un comité de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha afirmado que mundialmente el cáncer y la enfermedad periodontal figuran entre las afecciones más comunes del género humano y no hay en el mundo país ni territorio que este libre de ellas (Blas *et al.* 2010; Petersen 2003).

Las periodontopatías ocupan el segundo lugar en los problemas de salud bucal mundial y son la mayor causa de pérdida de dientes después de los 35 años, (Proenza *et al.* 2002).

Existen diferencias a nivel periodontal entre los países industrializados y los países en desarrollo, probablemente debido a distintos niveles de prácticas de higiene oral que se ve influenciado por la disponibilidad de recursos. En países industrializados la enfermedad es más prevalente entre las personas con menos años de escolaridad, que no tienen seguro social, con menores ingresos, que viven en zonas rurales, en comunidades donde la falta de transporte obstaculiza el acceso a servicios de salud. Una vez más los que están en desventaja son más propensos a sufrir enfermedad periodontal. (Corbet *et al.* 2002; Sheiham *et al.* 2002 ; Petersen *et al.* 2005).

Las enfermedades que se producen en el periodonto pueden ser clasificadas según la Academia Americana de Periodontología-1999 (International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. 1999) como:

<b>Enfermedades Gingivales</b>	La gingivitis es la forma más común de la enfermedad gingival. La inflamación aparece casi siempre en todas las formas de enfermedad gingival, dado que el biofilm causa la inflamación y los factores irritantes que favorecen su acumulación a menudo están presentes. Sin embargo pueden aparecer en la encía procesos patológicos no causados por la irritación local como la atrofia, la hiperplasia y neoplasias.
<b>Periodontitis Crónica</b>	Más prevalente en adultos, aunque puede presentarse en niños y adolescentes El volumen de destrucción está en consonancia con la presencia de factores locales El cálculo gingival es un hallazgo frecuente Se asocia a una flora bacteriana variable Velocidad de progresión lenta o moderada, aunque pueden presentarse episodios de progresión rápida



	<p>Puede asociarse a factores locales predisponentes (p. ej. factores relacionados con el diente)</p> <p>Puede ser modificada por enfermedades sistémicas y/o asociarse a ellas (p. ej., diabetes mellitus)</p> <p>Puede ser modificada por otros factores distintos de las enfermedades sistémicas, como el tabaco y el estrés emocional</p>
<b>Periodontitis Agresiva</b>	<p><u>Periodontitis agresiva localizada</u></p> <p>Inicio peripuberal.</p> <p>Intensa respuesta de anticuerpos séricos frente a los agentes infecciosos.</p> <p>Presentación localizada en primeros molares/incisivos inferiores, con pérdida de inserción interproximal en, al menos, dos dientes permanentes.</p> <p><u>Periodontitis agresiva generalizada</u></p> <p>Habitualmente afecta a individuos menores de 30 años, aunque puede presentarse en personas de mayor edad.</p> <p>Débil respuesta de antibióticos séricos a los agentes infecciosos.</p> <p>Naturaleza episódica pronunciada de la destrucción de la inserción y del hueso alveolar.</p> <p>Pérdida de inserción interproximal generalizada, que afecta al menos tres dientes diferentes de los primeros molares y los incisivos</p>
<b>Periodontitis en Enf. Sistémicas</b>	<p>Asociada a enfermedades sistémicas tales como la diabetes, el escorbuto, las inmunodeficiencias (incluido el SIDA), los estados de inmunodepresión, las discrasias sanguíneas</p>
<b>Enf. Periodont. Necrosantes</b>	<p>Las enfermedades necrosantes suelen tener un curso agudo, son rápidamente destructivas y debilitantes y representan distintas etapas del mismo proceso patológico. La enfermedad periodontal necrosante es de etiología bacteriana, se da entre los 15 a 30 años, afecta las papilas interdentarias, puede haber fiebre moderada, dura entre 1 a 2 días si se trata.</p>
<b>Abscesos del Periodonto</b>	<p>Inflamación purulenta localizada en los tejidos del periodonto. Puede darse por: extensión de la infección a profundidad de una bolsa periodontal, propagación lateral, eliminación incompleta del cálculo, luego de traumatismos o perforaciones de la pared lateral de una raíz.</p>
<b>Periodontitis asociada Con Lesiones Endodónticas</b>	<p>Los procesos inflamatorios del periodonto asociados a pulpas dentales necróticas tienen etiología infecciosa, pueden generarse procesos agudos o crónicos en cualquier sitio donde exista comunicación directa con la cámara pulpar.</p>

	Se debe diferenciar la causa, el estado de la pulpa para poder realizar el tratamiento adecuado.
<b>Afecciones y Malformaciones Adquiridas o de Desarrollo</b>	Ests pueden causar agrandamientos gingivales y anomalías mucosas o agravar la inflamación y destrucción gingival / periodontal.

### I-3. ANTIMICROBIANOS

Dentro de los antimicrobianos los antibióticos son sustancias que suprimen o destruyen selectivamente el crecimiento de microorganismos en concentraciones muy bajas y con un leve efecto secundario para el paciente. Si bien comenzaron siendo obtenidas a partir de microorganismos vivos hoy en día una gran cantidad de los antibióticos que son sintetizados.

Los agentes antimicrobianos pueden clasificarse de diferentes maneras según Tripathi 2008; Goodman *et al.* 1996; Ahumada *et al.* 2002:

#### A. Por su estructura química:

1. Sulfamidas y agentes relacionados.
2. Diaminopiridinas.
3. Quinolonas.
4. Antibióticos b-lactámicos: penicilinas, cefalosporinas, etc.
5. Tetraciclinas. Oxitetraciclina, doxiciclina, etc.
6. Derivados del nitrobenzeno. Cloranfenicol, etc.
7. Amino glucósidos. Estreptomina, gentamicina, neomicina, etc.
8. Macrólidos. Eritromicina, azitromicina, etc.
9. Antibióticos polipeptídicos. Polimixina b, colistina, bacitracina, etc.
10. Glucopeptidos. Vancomicina, etc.
11. Oxazolidinona. Linezolid.
12. Derivados del nitrofurano. Nitrofurantoína, furazolidona.
13. Nitroimidazoles. Metronidazol, tinidazol.
14. Derivados del ácido nicotínico. Isoniazida, etionamida, etc.
15. Antibióticos polienicos. Nistatina, anfotericina b, etc.
16. Derivados azólicos. Miconazol, clotrimazol, ketoconazol, etc.
17. Otros. Rifampicina, clindamicina, etc.

**B. Por su mecanismo de acción:**

1. Inhiben la síntesis de la pared celular: PENICILINAS, cefalosporinas, vancomicina, bacitracina.
2. Provocan alteración de la función de la membrana: polipéptidos (polimixinas, bacitracina) nistatina, anfotericina B.
3. Inhiben la síntesis de proteínas: tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, linezolid.
4. Provocan una lectura errónea del código mRNA y alteran la permeabilidad. Aminoglucósidos (estreptomicina, gentamicina), inhiben a DNA girasa, fluoroquinolonas (ciprofloxacino), interfieren con las funciones del DNA, rifampicina, metronidazol, intervienen con la síntesis de DNA, aciclovir.
5. Intervienen con el metabolismo intermedio, sulfamidas, etc.

**C. Por el tipo de microorganismos contra los que actúan:**

1. Antibacterianos: penicilinas, aminoglucosidos, eritromicina.
2. Anti fúngicos: anfotericina B, ketoconazol, etc.
3. Antivirales: aciclovir, etc.
4. Antiprotozoos: metronidazol, etc.
5. Antihelmínticos: metronidazol, etc.

**D. Por su espectro de actividad:**

1. De espectro reducido: Penicilina G, estreptomicina, eritromicina.
2. De amplio espectro: Tetraciclinas, cloranfenicol.

**E. Por el tipo de acción:**

1. Principalmente bacteriostáticos: Sulfamidas, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina.
2. Principalmente bactericidas: Penicilinas, aminoglucosidos, cefalosporinas, vancomicina, ciprofloxacina, metronidazol, rifampicina.

**F. Por su origen**

1. Obtenidos de hongos: Penicilinas, cefalosporinas, griseofulvina
2. Obtenidos de bacterias: Polimixina B, colistina, bacitracina, etc.
3. Obtenidos de actinomicetos: amino glucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, poliénicos.

Los antimicrobianos que se evaluarán en este estudio son el metronidazol y la amoxicilina, ambos fármacos son ampliamente utilizados en la práctica odontológica de rutina.

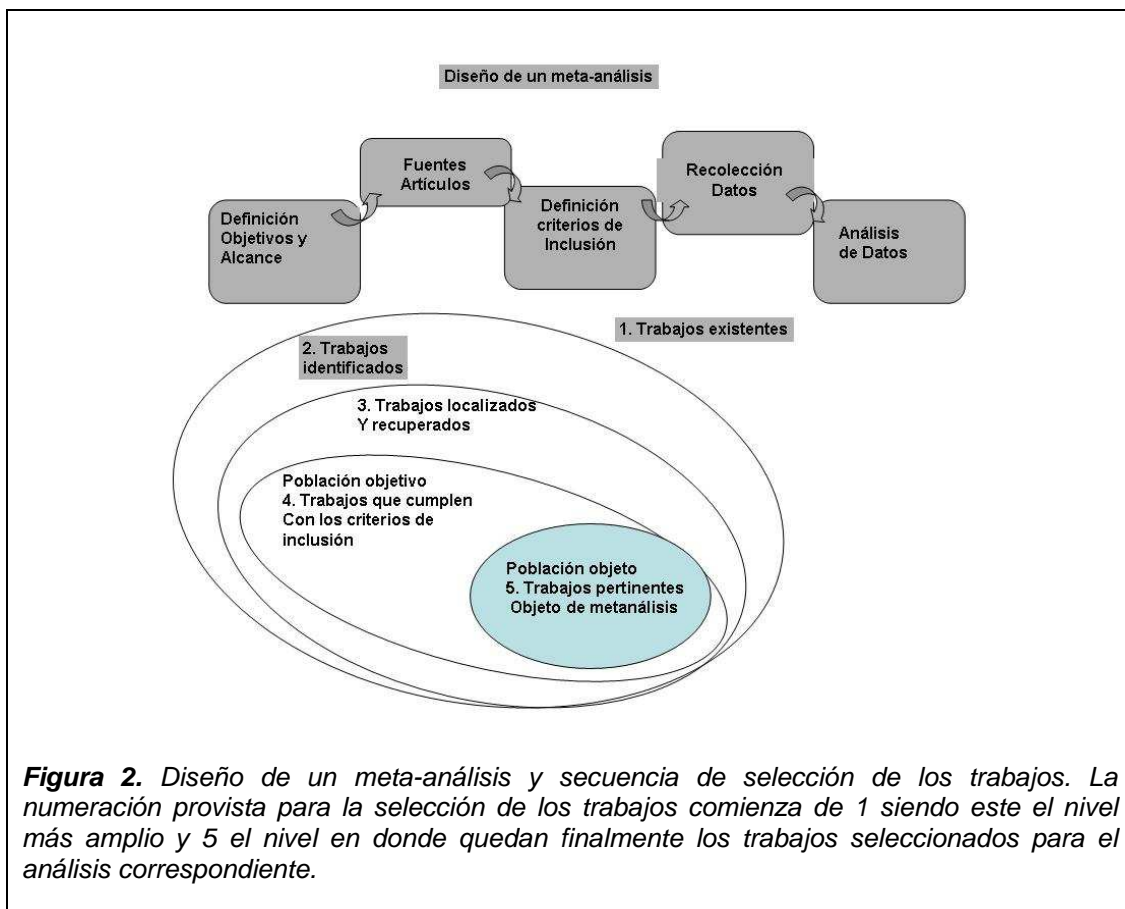
La **Amoxicilina**, es una penicilina semi-sintética con un espectro de acción mayor que el de la Penicilina G, presentando un solo radical hidroxilo en posición del radical fenilo. En relación a su actividad antibacteriana, su acción comprende bacterias Gram positivas y negativas como el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Escherichia coli*, algunas cepas de *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* y los géneros *Salmonella* y *Shigella*. Dado que no es penicilinasa resistente, no resulta efectiva contra estafilococos productores de penicilinasa resistentes (Saglimbeni *et al.* 2002).

El **Metronidazol**, es un nitroimidazol con propiedades antibacterianas y antiprotozoarias que se utiliza para tratar las infecciones producidas por *Porphyromonas gingivalis*, *Trichomonas vaginalis*, así como las amebiasis y giardiasis. Este es uno de los fármacos más eficaces frente a las bacterias anaerobias; aunque su espectro de actividad incluye protozoos y gérmenes anaerobios como *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Clostridium difficile* y *Clostridium perfringens*, *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., y *Peptostreptococcus* spp. En general, no es efectivo frente a los microorganismos aerobios comunes aunque tiene acción contra *Haemophilus vaginalis*. Entre los protozoos sensibles se incluyen la *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Trichomonas vaginalis*. El metronidazol es amebicida, bactericida, y tricomonicida. Actúa sobre las proteínas que transportan electrones de la cadena respiratoria de las bacterias anaerobias, mientras que en otros microorganismos se introduce entre las cadenas de ADN inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos. El metronidazol actúa tanto en células que están en interfase como aquellas que están en división celular (Lau *et al.* 1984; Sedlacek *et al.* 1986; Poulet *et al.* 2007; Poulet *et al.* 2005).

#### **I.4. META-ANALISIS**

La metodología estadística para realizar este tipo de estudios es el meta-análisis. Éste es una síntesis formal, cualitativa y cuantitativa de diferentes investigaciones clínicas que poseen características comunes de diseño y un mismo resultado, y que

se agrupan con la intención de sintetizar la evidencia científica con respecto a la dirección del efecto producido por la intervención en análisis. Esta metodología persigue comprobar hipótesis relacionadas con el efecto de tratamientos y/o prácticas clínicas a fin de aumentar la precisión de los estimadores de los efectos de la investigación bajo análisis. Presentan un diseño y selección de la bibliografía científica muy determinado como se muestra en la Figura 2 (Devillé *et al.* 2002).



El análisis estadístico de un meta-análisis puede ser realizado mediante métodos descriptivos, gráficos e inferenciales. Los estudios incluidos en el meta-análisis se describen teniendo en cuenta los resultados expresados en las tablas de los mismos; re-analizando y mostrando las estimaciones puntuales, por intervalo y los errores estándar de cada estudio en particular. Además, se analiza la heterogeneidad de los estudios seleccionados mediante matrices de similitudes. Los meta-análisis de estudios terapéuticos a menudo resumen resultados como

promedios de los efectos del tratamiento o el riesgo relativo promedio, que es un resumen estadístico típico de los meta-análisis epidemiológicos. Contrariamente las pruebas diagnósticas promedios no son utilizadas. Aunque gráficas de curvas, como la curva ROC, son generalmente utilizadas como resumen de los resultados. Pudiéndose también utilizar modelos como la regresión logística entre otros (Sullivan. 2003).

Entre los métodos más utilizados se pueden mencionar:

### ***Método del núcleo***

Es un método de amplia aplicación, está basado en el promedio ponderado de las estimaciones puntuales de cada estudio. Se estiman efectos fijos y aleatorios. Los meta-análisis de efectos fijos, generalmente, toman como pesos la inversa de las varianzas de la estimaciones, y su hipótesis es que hay un efecto común subyacente en todos los estudios. El método de la inversa de la varianza ponderada otorga un peso a cada estudio, que es la inversa de la varianza de la estimación del efecto. Por lo cual a los estudios con tamaños muestrales mayores les asigna un peso más pequeño que a los estudios con tamaños muestrales pequeños y que en general presentan errores estándares grandes.

En tanto los meta-análisis de efectos aleatorios incorporan la variación subyacente de cada estudio. Dentro de los métodos a efectos fijos se pueden mencionar el método de Mantel-Haenszel y el método de Peto, para tablas múltiples 2x2 y la regresión ponderada.

### ***Evaluación de la heterogeneidad.***

Una de las partes de la realización de un meta-análisis es evaluar las pruebas de la variación de los efectos subyacentes, denominado "heterogeneidad". Esta variación se debe a las diferencias entre los estudios en las poblaciones, las exposiciones o intervenciones, los resultados, el diseño, entre otros aspectos. Tradicionalmente, se realiza una prueba de Chi-cuadrado para determinar si existe o no heterogeneidad.

### **Métodos de efectos aleatorios.**

El método llamado DerSimonian-Laird de efectos aleatorios utiliza una estimación basada en los momentos simples de la varianza entre los estudios. Bajo el modelo de efecto aleatorio, el supuesto de una intervención común es relajado, y el efecto del tamaño es asumido con una distribución  $\theta_i \sim N(\theta, \sigma^2)$ .

La estimación de  $\sigma^2$  está dada por 
$$\hat{\sigma}^2 = \max \left\{ \frac{Q - (k - 1)}{\sum w_i - (\sum w_i^2) / \sum w_i}, 0 \right\}$$

Donde  $w_i$  es la varianza inversa ponderada, que se calcula como 
$$w_i = \frac{1}{SE\{\hat{\theta}_i\}^2}$$

### **Meta-regresión.**

Actualmente, se ha cambiado a avanzado en favor de las exploraciones de las diferencias entre los estudios. Una herramienta clave en este esfuerzo es la meta-regresión, que es una combinación de principios meta-analíticos (la combinación de resultados de múltiples estudios con la debida atención a la precisión dentro del estudio y la variación entre estudio) con las ideas de regresión (para predecir los efectos de los estudios utilizando covariables).

### **Métodos bayesianos.**

El uso de métodos bayesianos para el meta-análisis ha sido evaluado en diversos estudios, siendo importante en la aplicación de los mismos el desarrollo de programas como WinBUGS que utiliza la cadena de Markov Monte Carlo (MCMC), dando lugar a una proliferación de modelos de análisis bajo este marco.

## ***Métodos para datos específicos***

### ***1. Datos Binarios***

Numerosos indicadores están disponibles para la comparación de dos grupos con datos binarios. La elección natural es estimar los Odds Ratio, el Riesgo Relativo y la diferencia de riesgo.

### ***2. Datos Continuos***

Considerando que los datos binarios son comunes en la medicina, las medidas de tipo cuantitativo son comunes en las ciencias sociales. Los métodos basados en medias y desviaciones estándar son los que se aplican en normalmente a este tipo de datos. Las medidas de efecto común son una simple diferencia entre la respuesta media entre los dos grupos y combina los datos provenientes de escalas diferentes, una versión estandarizada de esta diferencia de medias es dividir por la desviación estándar de las respuestas.

### ***3. Datos Ordinales***

En general los meta-análisis de datos ordinales son poco frecuentes en relación a los dos tipos anteriormente descritos. Sin embargo algunos métodos para datos ordinales se han desarrollado, recibiendo atención en los últimos tiempos los modelos Poisson que tienen en cuenta los eventos persona-tiempo (Sutton, Higgins, *et al.* 2008)

## **I.5. IMPACTO DEL PROYECTO**

En los últimos años se ha incrementado el volumen de publicaciones relacionadas al área periodontal presentando en ocasiones información contradictoria en relación a la aplicación de fármacos en los casos de pacientes con periodontitis crónica, por En esta investigación generará información certera sobre la utilización de antimicrobianos como la amoxicilina/metronidazol en la práctica clínica periodontal



de Argentina y América Latina y el Mundo, permitiendo establecer bases para elaborar posteriormente pautas clínicas para un mejor tratamiento de la periodontitis crónica y evitar malas praxis. Además, estas nuevas metodologías, cuyo uso a nivel mundial es ampliamente reconocido, no son utilizadas generalmente ya que no se cuenta con recursos humanos formados en la misma. Es por ello que esta tesis permitirá formar odontólogos en esta área e incorporar una nueva línea de investigación a la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba.

## **I.6. Objetivos**

### **Objetivo General**

El objetivo general de este trabajo es evaluar las probabilidades de éxito/fracaso de la aplicación de amoxicilina/metronidazol en casos de periodontitis crónicas a través de una revisión sistemática bibliográfica, utilizando meta-análisis, de ensayos clínicos en poblaciones de adultos jóvenes y mayores de Argentina, América Latina y el mundo.

### **Objetivos Específicos**

1. Seleccionar trabajos originales de estudios clínicos realizados en poblaciones de adulto jóvenes y mayores con enfermedad periodontal crónica y con aplicación de raspaje sólo o acción de amoxicilina / metronidazol utilizando las bases MEDLINE, Cochrane Central, Scopus, EMBASE, Scielo y aplicando un instrumento de cotejo (check list).
2. Realizar la validación del instrumento de cotejo a utilizar en la selección de los trabajos originales publicados, realizada a doble ciego y mediante aplicación del coeficiente de Kappa.
3. Determinar las probabilidades de éxito del uso terapéutico, en la práctica clínica periodontal de la amoxicilina / metronidazol en la periodontitis crónica en adultos jóvenes y mayores, estudiado en los trabajos originales seleccionados mediante la aplicación de técnicas de meta-análisis.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

## **I. DISEÑO**

### **Tipo de Estudio**

El estudio se realizó sobre Ensayos Clínicos Aleatorizados-RCT (Randomized Clinical Trial) de trabajos originales publicados y que se seleccionaron según los siguientes criterios:

### **Tipo de Participantes**

Participantes de estudios de adultos jóvenes y mayores diagnosticadas con enfermedad periodontal crónica según la clasificación internacional de enfermedad periodontal (Armitage 2004).

Estudios con pacientes con enfermedades sistémicas o síndromes, embarazo o con cualquier otro tipo de medicación o referidos solo a factores de riesgo no fueron incluidos.

### **Tipo de intervención**

Tratamiento de raspaje y alisado sólo (control-SRP) y/o en conjunto con acción antibacteriana (dosis-tiempo) de amoxicilina / metronidazol (problema-ANTIM) en tiempos de 6 a 12 meses de tratamiento.

### **Tipo de mediciones -Parámetros clínicos estudiados**

Se seleccionaron estudios originales publicados que presentaron valores medios y de dispersión en profundidad de bolsa, índice de sangrado, nivel de inserción clínica, índice de placa. Considerando también variables cualitativas como sexo, edad y hábitos de higiene oral.

- Profundidad de Bolsa (PB)

Se considera profundidad de bolsa a la distancia del margen gingival al fondo de la bolsa, se mide por medio de una sonda graduada en milímetros (Lindhe *et al.* 2003).

- Nivel de Inserción Clínica (NIC)

Al igual que PB se mide con una sonda graduada en milímetros, es la distancia desde el límite cemento-adamantino hasta el fondo de la bolsa. Nos indica los milímetros perdidos de inserción periodontal (Lindhe, Thorkild Karting, Lang *et al.* 2003).

- Índice de Sangrado (IS)

Se mide mediante sondeo de presencia o ausencia (variable binomial) de inflamación y siguiendo el criterio de Ainamo y Bay, 1975 (Lindhe *et al.* 2003).

- Índice de Placa (IP)

Variable binaria que indica presencia / ausencia de biofilm bacteriano, de acuerdo al criterio de Ainamo y Bay, 1975 (Lindhe *et al.* 2003).

## II. FUENTE DE DATOS

Se combinaron bases de datos electrónicas y búsquedas manuales de revistas y tesis publicadas. También se buscó en la bibliografía de todos los artículos seleccionados se incluyeran o no en el estudio para identificar literatura gris.

En las bases de datos MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Cochrane Central (<http://www2.cochrane.org/>), EMBASE (<http://www.embase.com/>) y Scielo (<http://www.scielo.org.ar/scielo.php>), Scopus (<http://info.scopus.com/>) se buscaron artículos desde Enero de 1989 hasta la Enero 2010.

La estrategia de búsqueda básica se basó en la estrategia de búsqueda de MEDLINE utilizando el software de PubMed. Además, en Cochrane se aplicaron filtros sensibles de búsqueda para identificar ensayos controlados aleatorizados,

estudios caso-control, de cohorte de hasta 6 meses (publicado en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones).

Esta estrategia de búsqueda se modificó adecuadamente para cada base de datos adaptándose a los filtros de cada una.

Por otra parte se realizó una búsqueda manual que incluyó las siguientes revistas:

- ⇒ Journal of Periodontology
- ⇒ Journal of Clinical Periodontology
- ⇒ Journal of Periodontal Research
- ⇒ Journal of Dental Research
- ⇒ European Journal of Oral Sciences
- ⇒ British Dental Journal
- ⇒ Journal of American Dental Association

En algunos casos donde no se localizó el artículo se contactó con el autor directamente por correo postal, debido a que algunas bases de datos y/o bibliotecas cuentan con información de 20 años atrás.

Todos los artículos seleccionados fueron registrados en carpetas según las palabras claves de la búsqueda y según la base de datos.

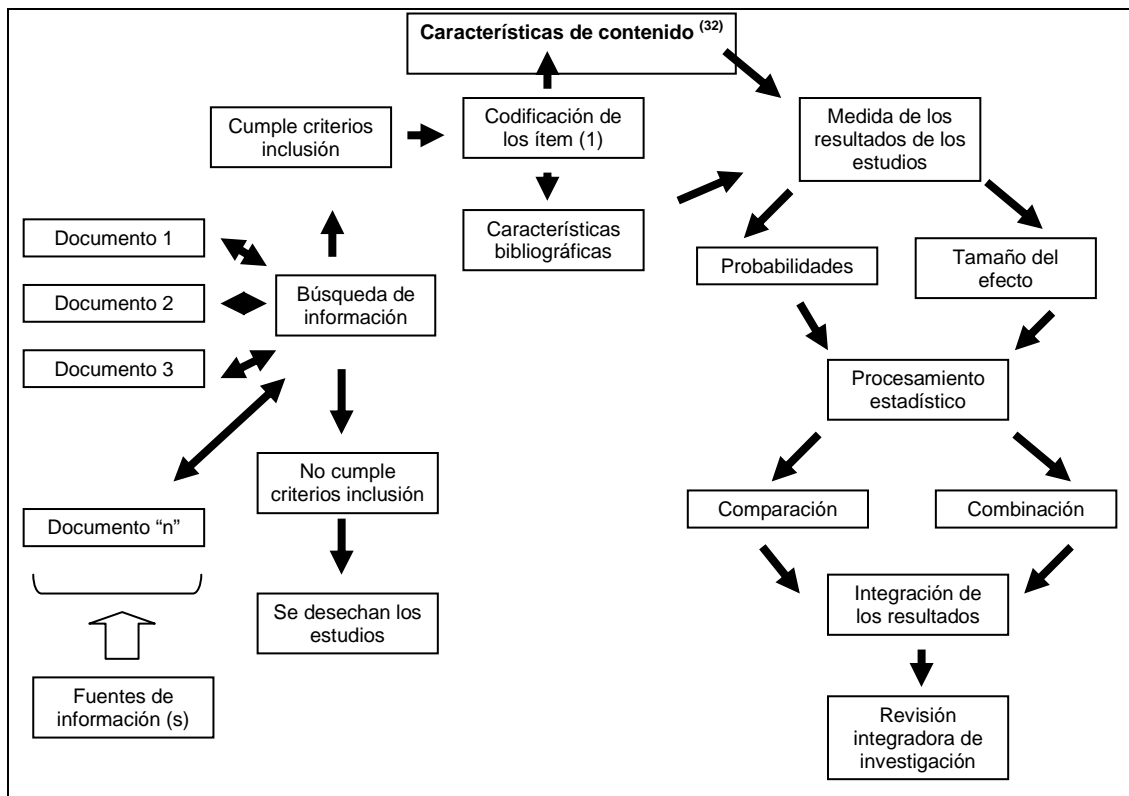
Estos artículos fueron sometidos a una lista de cotejo con el objetivo de seleccionar los estudios que intervendrán en el meta-análisis.

### **III. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

La selección de los artículos originales publicados fue a doble ciego, participando en la selección de esta investigación el Dr. Ingeniero Gustavo Bono (Investigador de la Universidad de Pernambuco-Brasil- Profesor del Departamento de Ingeniería Mecánica) y Od. Mauricio Kremer (Profesor de Periodoncia de la Facultad de Odontología – Universidad Nacional de Córdoba –Argentina).

Los artículos fueron codificados y entregados por separado a cada uno de los investigadores.

Siguiendo el siguiente esquema de selección propuesto por Rafael Avilés Merens *et al.*, 2008.



**Figura 3.** Esquema de selección para meta-análisis.

Crterios de Selección y el control del sesgo de las publicaciones

Se realizó de acuerdo a Donna *et al.*, 2000 modificados (Tabla 1) y a las Recomendaciones del Cochrane Review Groups (Lundh *et al.* 2008) (Anexo I).

**Tabla 1.** Lista de cotejo (check list) utilizada en este estudio..

<i>Partes del Artículo</i>	<i>Preguntas</i>
<b>Objetivos e hipótesis</b>	1. ¿Los objetivos del estudio se establecen claramente?
<b>Diseño</b>	2. ¿El diseño es adecuado para los objetivos? 3. ¿La muestra responde a los objetivos? 4. ¿Se consideraron todos los resultados?
<b>Medidas, Observaciones</b>	5. ¿Esta claro lo que se mide, como se midió y los resultados? 6. Se explicitan los métodos para incluir los estudios en la revisión? (para los meta-análisis) 7. fue evaluada la calidad metodológica de los estudios? (para los meta-análisis)
<b>Presentación resultados</b>	8. ¿Las mediciones son fiables? 9. ¿Los datos básicos son descriptos adecuadamente? 10. fueron las diferencias entre los estudios descripta claramente? (Para los meta-análisis) 11. ¿Los resultados se presentan de manera clara, objetiva, como para hacer un juicio? 12. ¿Los resultados son internamente coherentes, los números se suman correctamente?
<b>Análisis</b>	13. ¿Fueron los resultados combinados adecuadamente? 14. ¿Son apropiados los métodos para los datos? 15. ¿Las estadísticas se realizaron correctamente y se interpretaron?
<b>Discusión</b>	16. ¿Los resultados se discuten en relación a los conocimientos existentes del tema y objetivos? 17. ¿Tienen los autores conclusiones justificadas con los datos?



La aceptación/rechazo de los artículos a partir de la aplicación de la lista de cotejo se estableció mediante el valor de los coeficientes de concordancia de Kappa entre los dos investigadores. Se consideró “*aceptado*” el artículo que presentó un valor mayor a 0.80.

Además para asegurar la calidad de los artículos seleccionados se observó, mediante el análisis de conglomerados como método de agrupamiento no supervisado, como los investigadores clasificaron los artículos teniendo en cuenta los criterios de calidad establecidos.

#### **IV. MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

##### ***Análisis de calidad de los artículos seleccionados***

Se utilizó un algoritmo de agrupamiento (conglomerado) supervisado que permite identificar los grupos relativamente homogéneos basados en características particulares. Se utilizan medidas de similitud o distancia. El esquema de conglomerado basado en una matriz de distancia o similitud produce una solución única o un rango de soluciones. Estos agrupamientos pueden ser *supervisados* o *no supervisados* según si el número de clases es fijado “a priori” o si éste resulta de la aplicación de la técnica de clasificación, respectivamente. El agrupamiento logrado dependerá no sólo del algoritmo de agrupamiento elegido sino también de la medida de distancia seleccionada, del número de grupos que deben ser formados (cuando esta información existe), de la selección de las variables para el análisis y del escalamiento de las mismas.

##### ***Meta-análisis***

La estimación del promedio agrupado (*pooled average*) para los tratamientos con antimicrobianos en comparación con el raspaje y alisado fue realizada combinando los resultados de los parámetros clínicos incluidos en este estudio, utilizando un modelo de ponderación de la varianza inversa de efectos aleatorios y fijos. Se estimó utilizando el programa R versión 2.9.0 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)), package *meta* función *metacont*. Esta función estima los efectos aleatorios y fijos para meta-

análisis de variables con resultados continuos; utilizando la varianza inversa ponderada para el conjunto de los estudios.

Siendo los parámetros clínicos incluidos en este estudio variables continuas, se aplicó el método de Diferencia Estandarizada de Medias (SMD- standardized mean difference) como medida resumen del meta-análisis. Este método permite evaluar mediciones similares pero que pudieran haber sido realizadas con diferentes métodos de medición. El método SMD expresa el tamaño del efecto de intervención de cada estudio relativo a la variabilidad observada en cada estudio.

$$SMD = \frac{\text{Diferencia de medias entre los grupos}}{\text{Desviación estandar del resultado entre los participantes}}$$

Para interpretar el resultado obtenido por el método de SMD (tamaño del efecto) se pueden seguir las siguientes reglas establecidas por Cohen 1988:

- a. 0,2 representa un efecto pequeño,
- b. 0,5 un efecto moderado,
- c. 0,8 un efecto grande,

Una variación de esta regla es:

- a. <0,41 = pequeño,
- b. 0,40 a 0,70 = moderado,
- c. >0,70 = grande

El modelo de **efectos fijos**, supone que todos los estudios provienen de una población común, y que el tamaño del efecto (SMD) no es significativamente diferente entre los distintos ensayos. Esta hipótesis es probada por la prueba de heterogeneidad. Si esta prueba da un bajo valor  $p < 0.05$  entonces el modelo de efectos fijos puede ser inválido. En este caso, el modelo de **efectos aleatorios** puede ser más apropiado, en el que se incorpora tanto la variación al azar dentro de los estudios y la variación entre los diferentes estudios

Asimismo el resultado por el método de SMD puede ser transformado a Odd Ratio. Una transformación de un SMD a un (log) odds ratio se basa en el supuesto que una variable continua tiene una distribución logística con igual desviación estandar

en los dos grupos de intervención (Furukawa 1999, Chinn 2000). El log odds ratio es estimado como

$$\ln OR = \frac{\pi}{\sqrt{3}} SMD$$

, o aproximadamente 1,81xSMD

El odd ratio resultante puede ser combinado con un grupo control de riesgo y obtener el riesgo absoluto. Este grupo control de riesgo refiere la proporción de personas que han mejorado su respuesta en relación con el grupo problema. Se establece un cuadro de referencias de equivalencias para específicos SMD dada ciertas “proporciones de mejora” en relación al grupo control.

Proporción mejorada grupo control	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%
<b>SMD = 0.1</b>	57	33	26	23	23	24	28	37	66
<b>SMD = 0.2</b>	27	16	13	12	12	13	15	20	36
<b>SMD = 0.5</b>	9	6	5	5	5	6	7	10	18
<b>SMD = 0.8</b>	5	4	3	3	4	4	5	7	14
<b>SMD = 1.0</b>	4	3	3	3	3	4	5	7	13

Para evaluar la **heterogeneidad** se utilizó la prueba Q. Esta se calcula mediante la suma de las desviaciones al cuadrado de la estimación del efecto de cada estudio, de la estimación del efecto global, la ponderación de la contribución de cada estudio por la inversa de su varianza. Bajo la hipótesis de homogeneidad entre los tamaños del efecto, el estadístico Q sigue una distribución Chi-cuadrado con  $k - 1$  grados de libertad, siendo  $k$  el número de estudios. No rechazar la hipótesis de la homogeneidad por lo general lleva al meta-analista a adoptar un modelo de efectos fijos, porque se supone que el tamaño del efecto estimado sólo se diferencia por el error de muestreo. Por el contrario, el rechazo de la hipótesis de la homogeneidad puede conducir a la aplicación de un modelo de efectos aleatorios, que incluye la variabilidad tanto “dentro de” cómo “entre” los estudios (Deek *et al.* 2007; Cooper *et al.* 1994; Sterne *et al.* 2001).

La cuantificación de la inconsistencia de los estudios se evaluó utilizando el estadístico  $I^2$ .

$$I^2 = \left( \frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

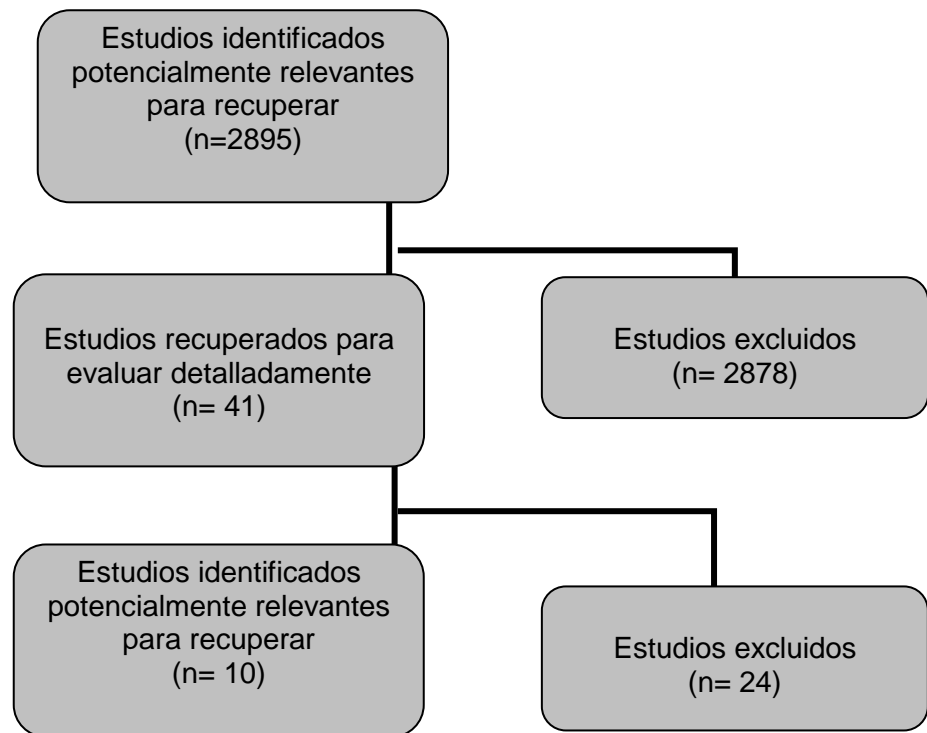
Donde Q es el estadístico Chi Cuadrado y df son los grados de libertad (Higgins, Thompson, Deeks, Altman *et al.* 2003). Este estadístico describe el porcentaje de variabilidad en la estimación debida a la heterogeneidad de los estudios más que al error de muestreo. Los puntos de corte para la interpretación del estadístico  $I^2$  son:

- 0% al 40%: no es importante;
- 30% al 60%: representa una heterogeneidad moderada\*;
- 50% al 90%: representa una importante heterogeneidad\*;
- 75% al 100%: considerable heterogeneidad\*.

La importancia del valor de  $I^2$  observado depende de: a) magnitud y dirección del efecto; y b) fuerte evidencia de heterogeneidad (por ejemplo p-valor del estadístico Chi Cuadrado o intervalo de confianza de  $I^2$ ) (Higgins *et al.* 2009).

## RESULTADOS

La búsqueda se inició con 2895 artículos en las bases de datos de PubMed, EMBASE, Cochrane, Scopus y Scielo. Aquellos autores que no establecieron claramente los criterios de inclusión para los pacientes, o en el que las formas farmacéuticas eran diferentes de otros estudios, se descartaron (Figura 4).



**Figura 4.** Diagrama de flujo para la selección de artículos de acuerdo a los criterios fijados para este estudio.

Al analizar los principales requisitos para la selección de los artículos, se observaron diferencias en las respuestas relacionadas con el diseño y la forma de presentación de resultados.

Las **palabras claves\*** para la búsqueda fueron:

**1-** doses periodontitis chronic metronidazole amoxiciline / dosis periodontitis crónica metronidazol amoxicilina

**2-** periodontitis chronic adults antibiotic / adultos periodontitis crónica antibióticos

**3-** periodontitis chronic adults anti-infective / antiinfeccioso periodontitis crónica adultos

**4-** periodontitis chronic adults antimicrobians / antimicrobianos periodontitis crónica adultos

**5-** periodontitis chronic amoxiciline / periodontitis crónica amoxicilina

**6-** periodontitis chronic antibiotic / antibióticos periodontitis crónica

**7-** periodontitis chronic metronidazole / periodontitis crónica metronidazol

**8-** periodontitis chronic metronidazole amoxiciline / periodontitis crónica metronidazol amoxicilina

**9-** therapy periodontitis chronic / terapia periodontitis crónica

Con estas palabras claves se localizaron en el siguiente número de publicaciones en cada base:

BASE MEDLINE

Palabras Claves*	Número de publicaciones totales	Número de publicaciones seleccionadas	Número de publicaciones rechazadas
1	4	2	2
2	5	2	3
3	3	1	2
4	6	2	4
5	1	0	1
6	1	0	1
7	5	4	1
8	4	3	1
9	12	3	9

BASE COCHRANE

Palabras Claves*	Número de publicaciones totales	Número de publicaciones seleccionadas	Número de publicaciones rechazadas
1	4	1	3
2	5	2	3
3	3	1	2
4	6	2	4
5	1	0	1
6	1	0	1
7	5	4	1
8	3	2	1
9	11	2	9

BASE Scielo

Palabras Claves*	Número de publicaciones totales	Número de publicaciones seleccionadas	Número de publicaciones rechazadas
1	4	0	4
2	5	1	4
3	0	0	0
4	6	1	5
5	3	0	3
6	8	0	8
7	3	0	3
8	2	0	2
9	0	0	0



BASE EMBASE

Palabras Claves*	Número de publicaciones totales	Número de publicaciones seleccionadas	Número de publicaciones rechazadas
1	4	0	4
2	5	1	4
3	0	0	0
4	6	1	5
5	3	0	3
6	8	0	8
7	3	0	3
8	2	0	2
9	0	0	0

BASE SCOPUS

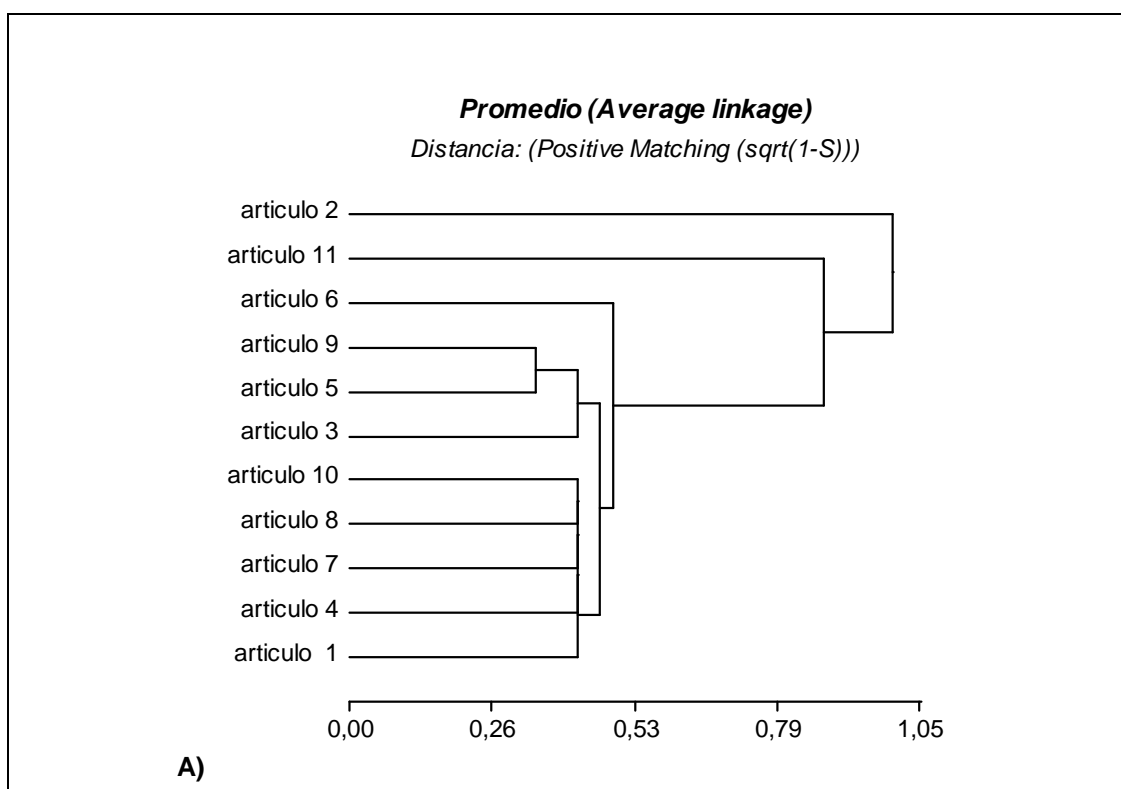
Palabras Claves*	Número de publicaciones totales	Número de publicaciones seleccionadas	Número de publicaciones rechazadas
1	0	0	0
2	53	7	46
3	66	7	59
4	35	1	34
5	0	0	0
6	71	4	67
7	45	7	38
8	0	0	0
9	449	7	442

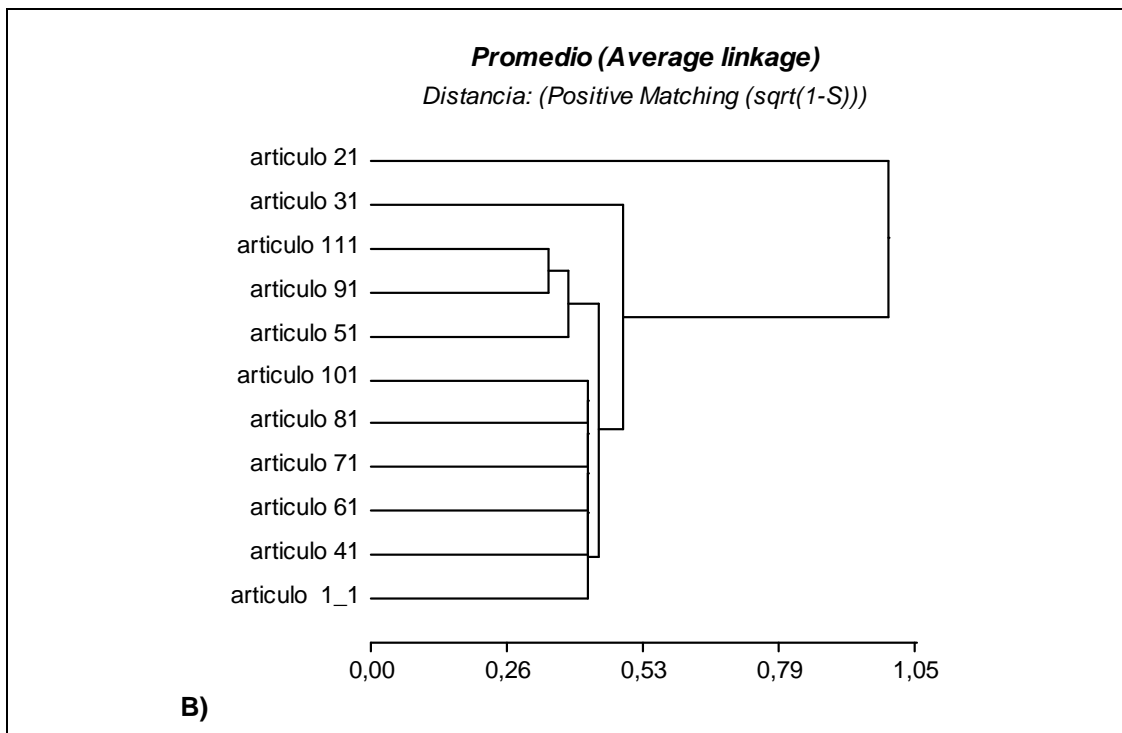
### Calibración de los investigadores

Se obtuvo un valor del coeficiente de Kappa de 0,99 para la calibración de los investigadores. Se observó una alta concordancia en la clasificación de “aceptado”/ “no aceptado” de cada manuscrito evaluado por los dos operadores por separado.

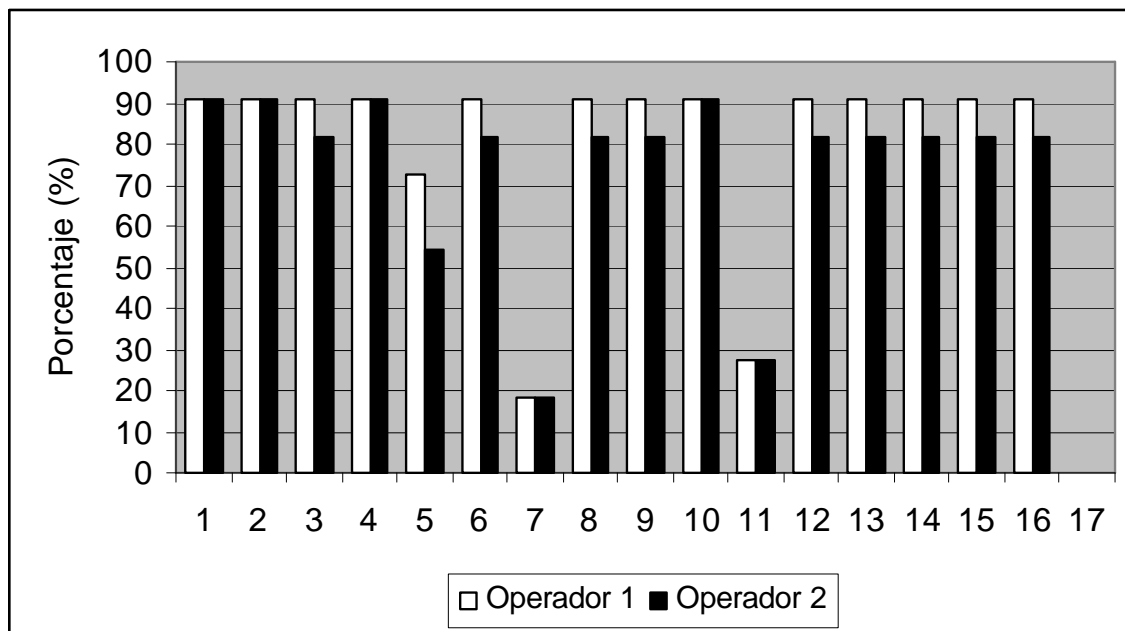
### Calidad de los artículos seleccionados

El análisis de conglomerados mostró que los operadores difirieron en clasificar los artículos 3 y 6 (Figura 5 y 6). Mientras que teniendo en cuenta el valor del coeficiente Kappa se observó una falta de concordancia en el artículo 5, en donde los operadores mostraron una diferencia en contestar preguntas relacionadas al diseño, a las mediciones/ observaciones y a la presentación de resultados (Figura 7).

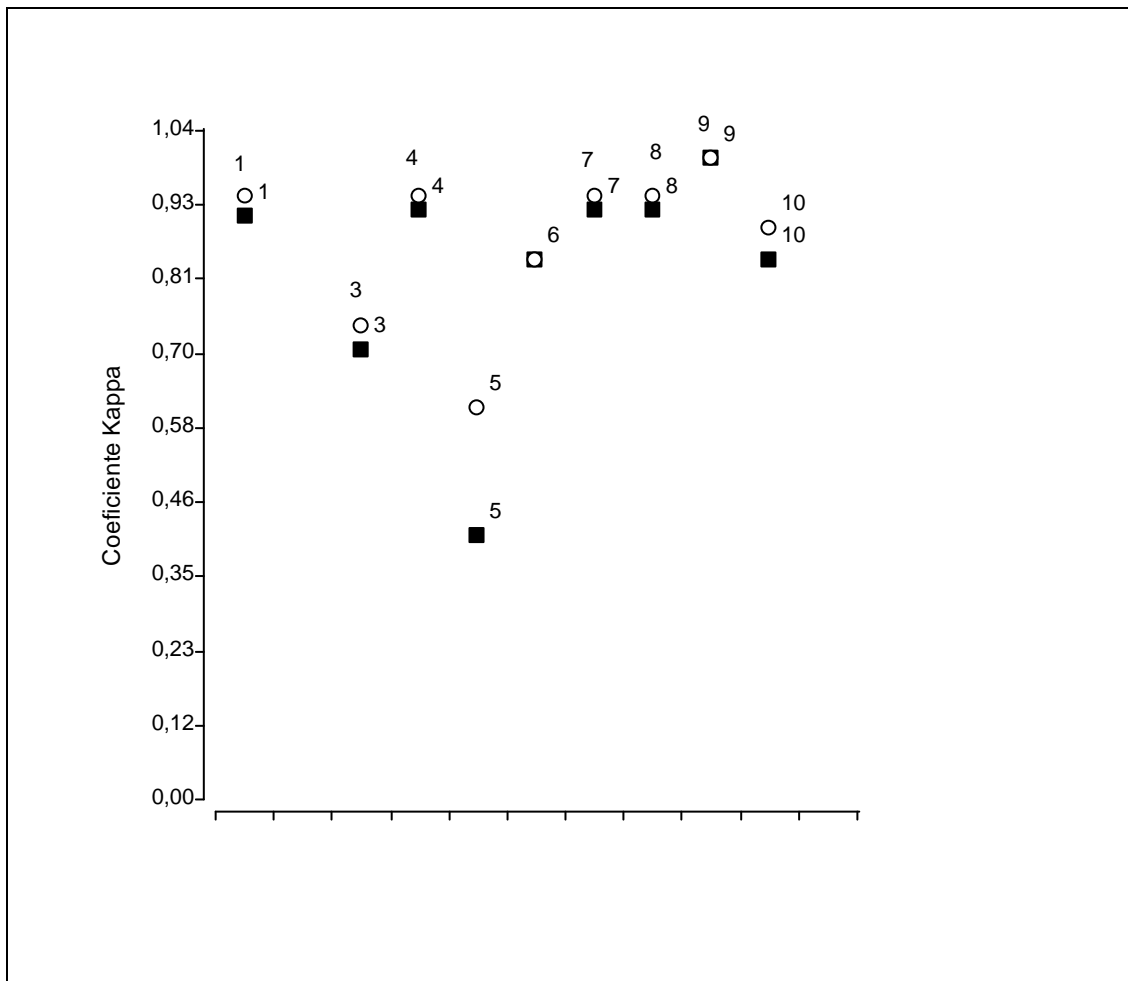




**Figura 5.** Conglomerado jerárquico según pregunta positiva contestada por cada revisor/operador. A) Revisor 1; B) Revisor 2



**Figura 6.** Porcentaje de veces que cada operador contestó positivamente a cada una de las preguntas de la lista de chequeo (sin separar por artículo)



**Figura 7.** Valor del coeficiente de Kappa para cada observador según artículo analizada por cada uno. Los números representan el artículo analizado. Los cuadrados negros al operador 1 y los cuadrados blancos al operador 2.

## SÍNTESIS DE LOS DATOS Y ANALISIS

Todos los estudios correspondieron a un diseño de ensayo clínico aleatorizado (Randomized Clinical Trial). El principal resultado en los estudios analizados fue la reducción de la profundidad de bolsa; secundariamente fue importante la reducción del índice de sangrado y de placa (Tabla 1).

Los tratamientos aplicados a los pacientes y el tamaño muestral total de los estudios analizados se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Tratamiento, rango de edad en años y tamaño muestral de los estudios analizados

<b>Tratamiento</b>	<b>Rango de Edad (años)</b>	<b>Número total de pacientes (n)</b>
Metronidazole y/o Amoxicilina (Problema)	22 a 77	317
Raspaje y Alisado (Control)	29-63	297

Los esquemas de tratamiento fueron dispares en cuanto al tiempo (Tabla 1), pero la administración, en cuanto a período de tiempo, varió entre 7 y 14 días con 3 tomas diarias. Por otra parte en cuanto a la dosis de tratamiento en general el metronidazol se administró en comprimidos de 250 mg y la amoxicilina en comprimidos de 500 mg.

## **PARAMETROS CLINICOS EVALUADOS**

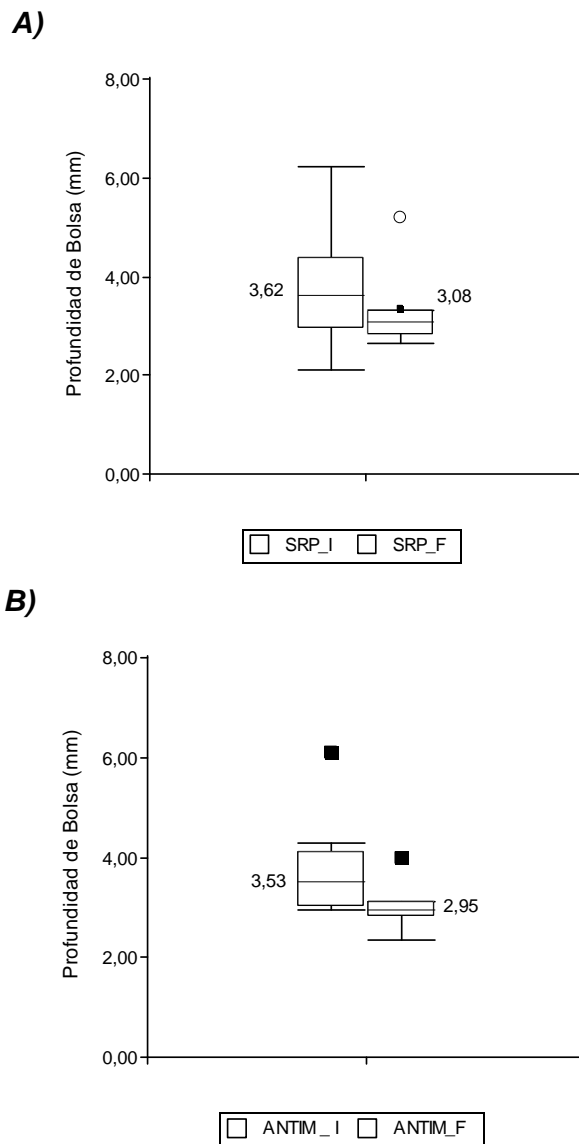
De acuerdo a los resultados presentados en los estudios siempre los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento convencional y el tratamiento con antimicrobianos (Tabla 3).

**Tabla 3.** P-valores de la comparación entre los tratamientos de los estudios incluidos en el meta-análisis. EUA: Estados Unidos de Norte América. N: no se menciona

<b>Autores</b>	<b>Lugar</b>	<b>Diseño</b>	<b>Parámetros clínicos (mediciones)</b>	<b>p-valores</b>
Carvalho et al., 2004	Brasil	RCT	PB (mm)	0,0001
			IS (% promedio de sitios)	0,0001
			NIC (mm)	0,0001
			IP (%promedio de sitios)	0,0001
Feres et al., 2001	EUA	RTC	PB (mm)	0,01
			IS (% promedio de sitios)	0,04
			NIC (mm)	0,04
			IP (%promedio de sitios)	0,04
Feres et al., 2002	EUA	RTC	PB (mm)	0,0001
			IS (% promedio de sitios)	0,0001
			NIC (mm)	0,0001
			IP (%promedio de sitios)	N
López et al., 2000	Chile	RTC	PB (mm)	0,0007
			IS (% promedio de sitios)	0,0001
			NIC (mm)	0,004
			IP (%promedio de sitios)	0,0001
Knöfler et al., 2007	Alemania	RTC	PB (mm)	0,0001
			IS (% promedio de sitios)	0,0001
			NIC (mm)	0,0001
			IP (%promedio de sitios)	N
Vergani et al., 2004	Brasil	RTC	PB (mm)	0,04
			IS (% promedio de sitios)	0,05
			NIC (mm)	0,04
			IP (%promedio de sitios)	0,04
Carvalho et al., 2005	Brasil	RTC	PB (mm)	0,04
			IS (% promedio de sitios)	0,04
			NIC (mm)	0,04
			IP (%promedio de sitios)	0,04
Cionca et al., 2009	Suiza	RTC	PB (mm)	0,005
			IS (% promedio de sitios)	0,0001
			NIC (mm)	0,00001
			IP (%promedio de sitios)	0,04
Mointaghavi ,2007	Irán	RTC	PB (mm)	0,04
			IS (% promedio de sitios)	N
			NIC (mm)	N
			IP (%promedio de sitios)	N
Haffajee et al., 2008	EUA	RTC	PB (mm)	N
			IS (% promedio de sitios)	N
			NIC (mm)	N
			IP (%promedio de sitios)	N

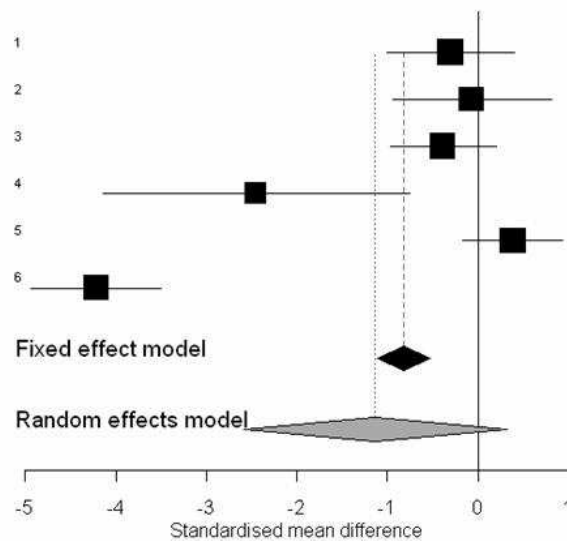
### **Profundidad de Bolsa (PB)**

Este parámetro clínico PB mostró una sensible disminución al final del tratamiento, particularmente en el grupo de pacientes tratados con antimicrobianos (Figura 8 A y B).



**Figura 8.** Gráficas de cajas de los valores de profundidad de bolsa (mm) en los pacientes al inicio y final del tratamiento. La amplitud de la caja representa los percentiles 25 y 75, Los  $\top$   $\perp$  por encima o debajo de la caja representan los percentiles 5 y 95 de la distribución de los datos. **Abrev.:** SRP\_I: raspaje y alisado al inicio del tratamiento; SRP\_F: raspaje y alisado al final del tratamiento; ANTIM\_I: antimicrobiano al inicio del tratamiento; ANTIM\_F: antimicrobiano al final del tratamiento.

De acuerdo a los resultados obtenidos por el meta-análisis, y como se observa en el gráfico de árbol de los estudios (Figura 9, Tabla 4), existe una heterogeneidad de los mismos con un valor  $I^2=95\%$ . En la gráfica se observa que la mayoría de los ensayos incluidos favorecen el uso de antimicrobianos en los pacientes con diagnóstico de periodontitis crónica. Se observa que el SMD<sup>1</sup> de mayor efecto es el obtenido con el estudio 6 (-4.2160 [-4.9295; -3.5025]) (Tabla 4).



Número de ensayos combinados: 6

	SMD	95%-CI	z	p.valor
Modelo efectos aleatorios	-1.1355	[-2.5896; 0.3186]	-1.5306	0.1259

Cuantificación de la Heterogeneidad:

tau<sup>2</sup> = 3.0872; H = 4.81 [3.74; 6.19]; I<sup>2</sup> = 95.7% [92.8%; 97.4%]

Prueba de Heterogeneidad:

Q	d.f.	p.value
115.69	5	< 0.0001

**Figura 9.** Valores de las diferencias de medias de PB entre el tratamiento con antimicrobianos y el tratamiento convencional (SRP) de periodontitis. Los cuadrados negros representan los resultados de cada estudio más su intervalo de confianza del 95%. Los rombos grises y negros representan los efectos fijos y aleatorios del meta-análisis obtenidos por el método de Varianza Inversa. Tau<sup>2</sup> es la raíz cuadrada entre las varianzas de los estudios (estimador DerSimonian-Laird).

<sup>1</sup> SMD: standarised means differences / diferencia de medias estandarizadas



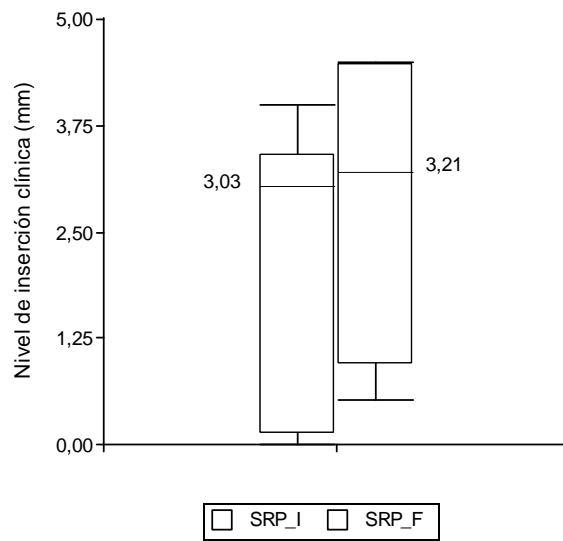
**Tabla 4.** Valores de diferencias de medias estandarizadas (SMD) de PB por el método de la varianza inversa para cada estudio incluido en el meta-análisis. **Abrev.;** EUA: Estados Unidos de América; SMD: Diferencia de media estandarizada CI: Intervalo de Confianza; W: peso individual asignado a cada estudio.

Autores	Año	Lugar	SMD - 95%CI	%W (efecto aleatorio)
1. Carvalho	2004	Brazil	-0.3032 [-1.0114; 0.4050]	17.10
2. Feres	2001	USA	-0.0677 [-0.9446; 0.8091]	16.74
3. López	2000	Chile	-0.3862 [-0.9722; 0.1998]	17.33
4. Vergani	2004	Brazil	-2.4489 [-4.1429; -0.7549]	14.35
5. Cionca	2009	Switzerland	0.3847 [-0.1698; 0.9392]	17.38
6. Mointaghavi	2007	Iran	-4.2160 [-4.9295; -3.5025]	17.09

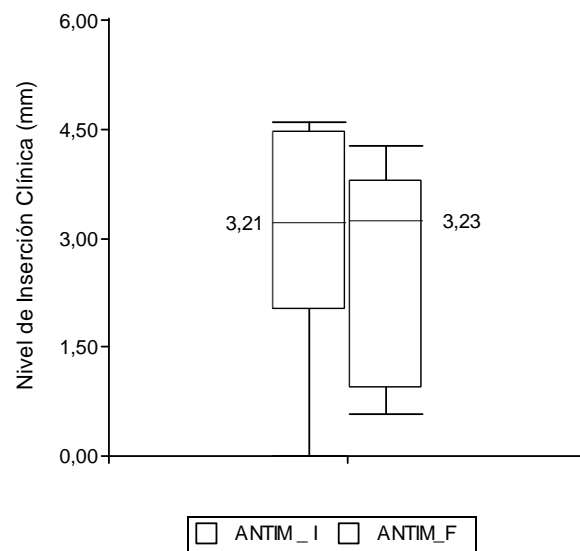
#### **Nivel de inserción clínica del Ligamento periodontal (NIC)**

Se observa que existe un ligero incremento no significativo en mm. de la inserción del ligamento en ambos tipos de terapéuticas estudiadas (Figura 10).

**A)**

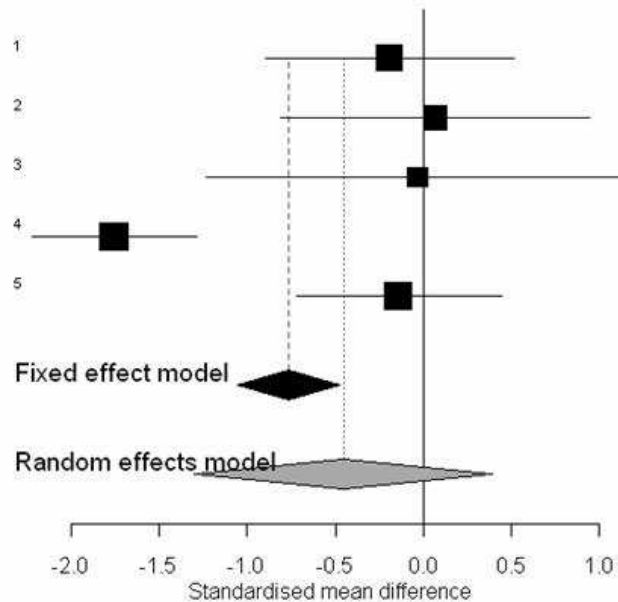


**B)**



**Figura 10.** Gráficas de cajas de los valores de NIC (mm) en los pacientes al inicio y final del tratamiento. La amplitud de la caja representa los percentiles 25 y 75, Los  $\top$   $\perp$  por encima o debajo de la caja representan los percentiles 5 y 95 de la distribución de los datos. **Abrev.:** SRP\_I: raspaje y alisado al inicio del tratamiento; SRP\_F: raspaje y alisado al final del tratamiento; ANTIM\_I: antimicrobiano al inicio del tratamiento; ANTIM\_F: antimicrobiano al final del tratamiento.

Como se observa en la Figura 11 y Tabla 5, la heterogeneidad de los estudios fue alta,  $I^2=81,6\%$ , presentando un valor de efecto total de 0,45.



Número de ensayos combinados: 5

	SMD	95%-CI	z	p.value
Modelo efectos aleatorios	-0.4548	[-1.3035; 0.3940]	-1.0502	0.2936

Cuantificación de la heterogeneidad:

$\tau^2 = 0.7802$ ;  $H = 2.71$  [1.84; 4];  $I^2 = 86.4\%$  [70.3%; 93.7%]

Prueba de Heterogeneidad:

Q	d.f.	p.value
29.35	4	< 0.0001

**Figura 11.** Valores de las SMD entre el tratamiento con antimicrobianos y el tratamiento convencional (SRP) de periodontitis. Los cuadrados negros representan los resultados de cada estudio más su intervalo de confianza del 95%. Los rombos grises y negros representan los efectos fijos y aleatorios del meta-análisis obtenidos por el método de Varianza Inversa.  $\tau^2$  es la raíz cuadrada entre las varianzas de los estudios (estimador DerSimonian-Laird).

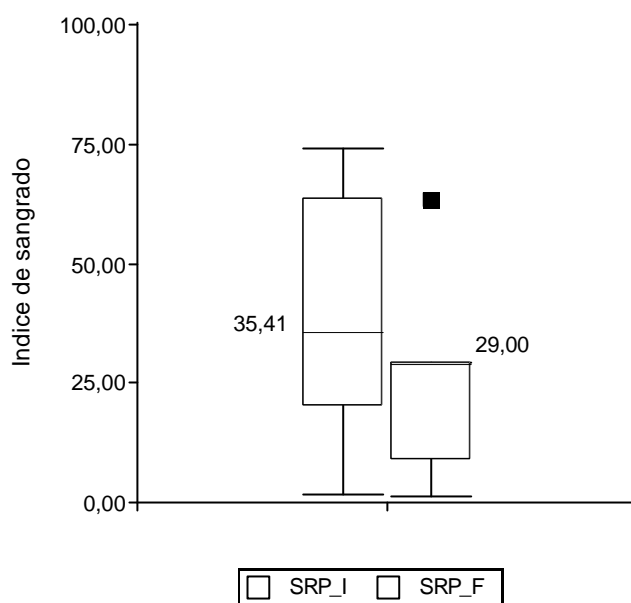
**Tabla 5.** Valores de diferencias de medias (SMD) por el método de la varianza inversa para cada estudio incluido en el meta-análisis. **Abrev.:** EUA: Estados Unidos de América; SMD: Diferencia de media estandarizada CI: Intervalo de Confianza; W: peso individual asignado a cada estudio

Autores	Año	Lugar	SMD - 95%CI	%W (efecto aleatorio)
1. Carvalho	2004	Brasil	-0.1913 [-0.8976; 0.5150]	20.61
2. Feres	2001	EUA	0.0680 [-0.8088; 0.9449]	19.13
3. Vergani	2004	Brasil	-0.0307 [-1.2310; 1.1697]	16.23
4. Mointaghavi	2007	Irán	-1.7538 [-2.2177; -1.2900]	22.43
5. López	2000	Chile	-0.1392 [-0.7202; 0.4417]	21.60

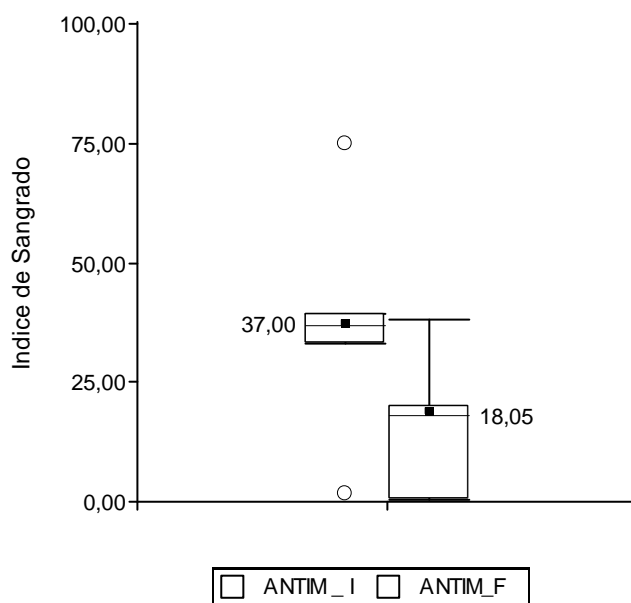
### **Índice de Sangrado**

El índice de sangrado disminuyó ligeramente en los pacientes tratados con SRP, a (Figura 12 A), mientras que el valor medio de este índice fue mucho menor en los pacientes tratados con antimicrobianos (Figura 12 B).

**A)**

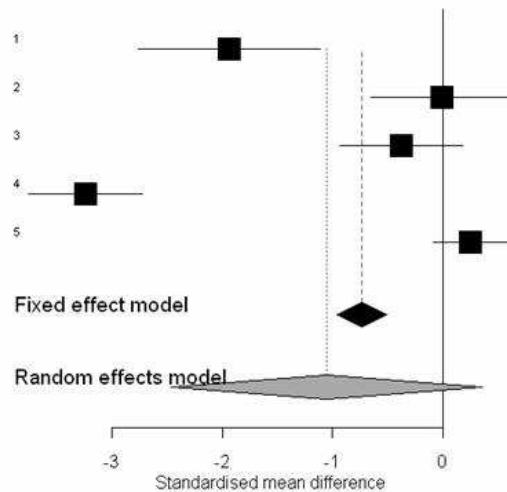


**B)**



**Figura 12.** Gráficas de cajas de los valores del IS (expresado como %) en los pacientes al inicio y al final del tratamiento. La amplitud de la caja representa los percentiles 25 y 75, Los  $\top$   $\perp$  por encima o debajo de la caja representan los percentiles 5 y 95 de la distribución de los datos. **Abrev.:** SRP\_I: raspaje y alisado al inicio del tratamiento; SRP\_F: raspaje y alisado al final del tratamiento; ANTIM\_I: antimicrobiano al inicio del tratamiento; ANTIM\_F: antimicrobiano al final del tratamiento

Según los resultados del meta-análisis para el parámetro clínico IS mostró una heterogeneidad de los estudios elevada,  $I^2 = 97\%$ , presentando un SMD total de -1,053 (Figura 13 y Tabla 6).



Número de ensayos combinados: 5

	SMD	95%-CI	z	p.value
Modelo efectos aleatorios	-1.0531	[-2.4573; 0.3511]	-1.4699	0.1416

Cuantificación de la heterogeneidad:

$\tau^2 = 2.4744$ ;  $H = 5.84$  [4.55; 7.5];  $I^2 = 97.1\%$  [95.2%; 98.2%]

Prueba de Heterogeneidad:

Q	d.f.	p.value
136.58	4	< 0.0001

**Figura 13.** Valores de SMD de IS entre el tratamiento con antimicrobianos y el tratamiento convencional (SRP) de periodontitis. Los cuadrados negros representan los resultados de cada estudio más su intervalo de confianza del 95%. Los rombos grises y negros representan los efectos fijos y aleatorios del meta-análisis obtenidos por el método de Varianza Inversa.  $\tau^2$  es la raíz cuadrada entre las varianzas de los estudios (estimador DerSimonian-Laird).

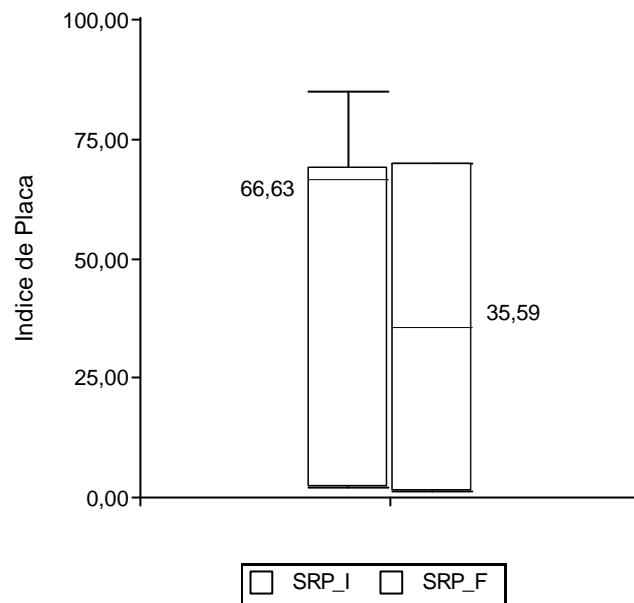
**Tabla 6.** Valores de diferencias de medias estandarizadas (SMD) por el método de la varianza inversa para cada estudio incluido en el meta-análisis. **Abrev.;** EUA: Estados Unidos de América; CI: Intervalo de Confianza; W: peso individual asignado a cada estudio.

Autores	Año	Lugar	SMD - 95%CI	%W (efecto aleatorio)
1. Carvalho	2001	Brasil	-1.9332 [-2.7556; -1.1108]	19.37
2. Knöfler	2001	Alemania	-0.0096 [-0.6562; 0.6369]	19.87
3. Cionca	2009	Suiza	-0.3761 [-0.9303; 0.1781]	20.09
4. Mointaghavi	2007	Irán	-3.2326 [-3.7463; -2.7188]	20.18
5. Haffajee	2008	EUA	0.2500 [-0.0956; 0.5957]	20.49

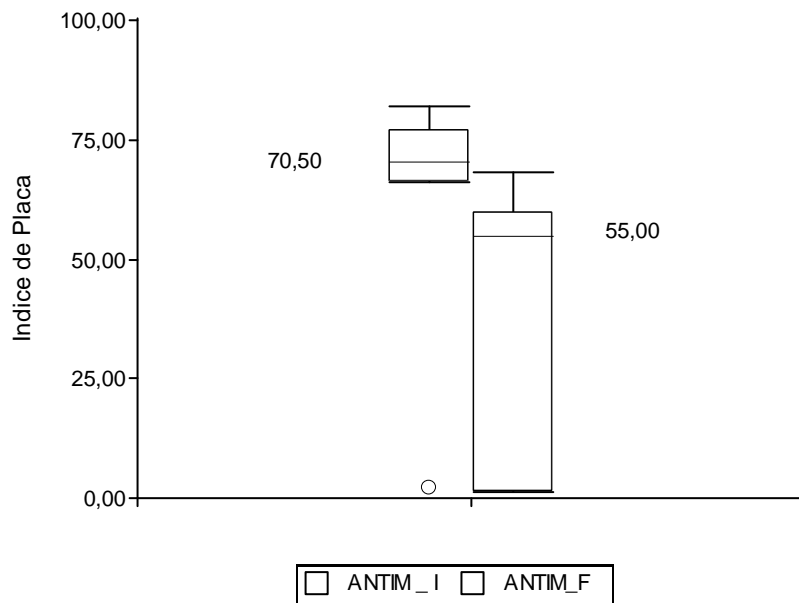
### **Índice de Placa**

Si bien los valores medios indican una disminución entre el inicio y el final de los tratamientos antimicrobianos y de raspaje y alisado, esta no resultó significativa (Figura 14 A y B).

A)



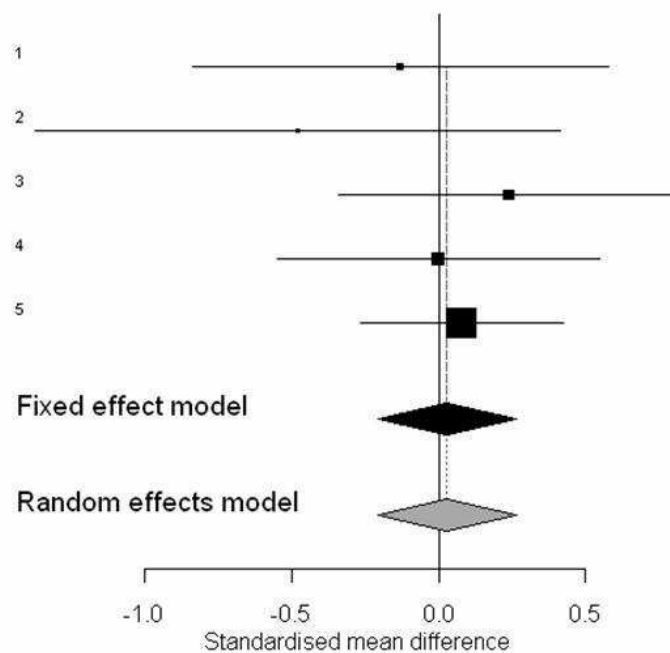
B)



**Figura 14.** Gráficas de cajas de los valores del índice de placa (expresado como %) en los pacientes al inicio y final del tratamiento. La amplitud de la caja representa los percentiles 25 y 75, Los  $\top$   $\perp$  por encima o debajo de la caja representan los percentiles 5 y 95 de la distribución de los datos. **Abrev.:** SRP\_I: raspaje y alisado al inicio del tratamiento; SRP\_F: raspaje y alisado al final del tratamiento; ANTIM\_I: antimicrobiano al inicio del tratamiento; ANTIM\_F: antimicrobiano al final del tratamiento.



En relación a este parámetro no se observó heterogeneidad en los estudios combinados para realizar el meta-análisis,  $I^2=0\%$ , sin embargo se observa que existe un efecto casi nulo del tratamiento ya sea con SRP o con antimicrobiano en relación a esta variable (Figura 15 y Tabla 7). El efecto mayor fue el obtenido en el ensayo de Feres, 2001 con un SMD de 0,5 (Tabla 7).



**Número de ensayos combinados: 5**

	SMD	95%-CI	z	p.value
<b>Modelo Efecto Aleatorio</b>	0.0286	[-0.2074; 0.2645]	0.2373	0.8125

**Cuantificación de la Heterogeneidad:**

$Tau^2 = 0.0000$ ;  $H = 1$  [1; 1.56];  $I^2 = 0\%$  [0%; 59.2%]

**Prueba de Heterogeneidad:**

Q	d.f.	p. value
2.04	4	0.7289

**Figura 15.** Valores de las diferencias de medias entre el tratamiento con antimicrobianos y el tratamiento convencional (raspaje y alisado) de periodontitis. Los cuadrados negros representan los resultados de cada estudio más su intervalo de confianza del 95%. Los rombos grises y negros representan los efectos fijos y aleatorios del meta-análisis obtenidos por el método de Varianza Inversa.  $Tau^2$  es la raíz cuadrar entre las varianzas de los estudios (estimador DerSimonian-Laird).

**Tabla 7.** Valores de diferencias de medias (SMD) por el método de la varianza inversa para cada estudio incluido en el meta-análisis. **Abrev.;** EUA: Estados Unidos de América; CI: Intervalo de Confianza; W: peso individual asignado a cada estudio.

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Lugar</b>	<b>SMD - 95%CI</b>	<b>%W (efecto aleatorio)</b>
1. Carvalho	2001	Brazil	-0.1290 [-0.8347; 0.5766]	11.18
2. Feres	2001	USA	-0.4784 [-1.3704; 0.4136]	7.00
3. López	2000	Chile	0.2416 [-0.3409; 0.8240]	16.41
4. Cionca	2009	Suiza	0.0000 [-0.5490; 0.5490]	18.48
5. Haffajee	2008	EUA	0.0785 [-0.2660; 0.4230]	46.93

## DISCUSIÓN

En el último documento emitido por la WHO (World Health Organization) 2010 se establecen pautas en diferentes áreas incluidas la salud bucal, a fin de lograr equidad social y establecer los determinantes de salud que permitan generar programas de salud. Entre los puntos considerados en relación a la salud bucal, en el documento de la WHO, se encuentra la enfermedad periodontal, la cual se reconoce como una de las más prevalentes en diversos países y de interés para su prevención y tratamiento (Blas *et al.* 2010).

### *De la periodontitis y su terapéutica*

Todos los estudios de este meta-análisis incluyeron pacientes con periodontitis crónica, y ajustados por la variable higiene oral. Bajo el término de periodontitis se incluye a las enfermedades inflamatorias que conducen a la destrucción del aparato de sostén dental. Con el compromiso del hueso alveolar se afecta la estabilidad del diente y la masticación, esto se traduce en una manifiesta incapacidad. Las periodontitis pueden evolucionar por brotes episódicos, seguir un curso en etapas (desde una forma inicial a otra avanzada), presentando un carácter crónico o agresivo y ser localizadas o generalizadas.

Todos los estudios del meta-análisis los pacientes presentaron disminución de la placa bacteriana al final del tratamiento. Es conocido que existen factores de periopatogenicidad, entre ellos ser reconocen:

A) Factores periopatógenos directos: se debe a la acción de elementos estructurales, metabólicos, exotoxinas, exoenzimas y otros productos elaborados por las bacterias que inciden directamente sobre los tejidos periodontales. Así, provocan lesiones tisulares, muerte celular, disminución de la proliferación de fibroblastos, avance microbiano, penetración en las células epiteliales, incremento de la apoptosis, fenómenos de citotoxicidad, etc (Kinane *et al.* 2001; Lamont RJ *et al.* 2002) Debemos destacar la penetración en los tejidos epiteliales, especialmente por *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* y *F. nucleatum* y probablemente a *T. forsythensis* y *T. denticola*. Lo que estaría favoreciendo mecanismos que determinan la muerte celular, acúmulos de células fagocíticas, liberación de factores inflamatorios y sensibilización de los tejidos por reacciones de hipersensibilidad (Cutler *et al.* 2006).

El microorganismo *T. forsythensis* generaría a apoptosis en células epiteliales que provocarían un cúmulo de macrófagos para eliminar dichas células (Arakawa *et al.* 2000) y;

B) Factores de patogenicidad indirecta algunas veces disminuyen y otras aumentan la respuesta del hospedador. Cuando disminuyen la respuesta por un lado pueden interferir en la fagocitosis por múltiples mecanismos de ellos destaca la elaboración de una leucotoxina por *A. actinomycetemcomitans*, uno de sus principales factores de virulencia que además induciría a la apoptosis en Polimorfos nuclearesn (PMN) (Meyer *et al.* 2008).

Además los microorganismos pueden interferir la respuesta específica mediante proteasas que destruyen inmunoglobulinas y factores del complemento, produciendo linfotoxicidad, activando linfocitos T supresores, inhibiendo la proliferación de linfocitos B activándolos policlonalmente, etc (Meyer *et al.* 2008). En ocasiones la patogenicidad indirecta se traduce en un incremento de la respuesta del hospedador, destruyendo proteasas reguladoras.

Dentro del tratamiento de esta enfermedad periodontal se incluyen las maniobras de SRP, que logran disminuir siempre el biofilm dental. Sin embargo, estudios sobre lipopolisacáridos (endotoxinas) describen que estos pueden inducir la activación de macrófagos que secretan enzimas lisosómicas, radicales de oxígeno, quimiocinas, citoquinas y prostaglandina E-2 (PGE-2); los cuales contribuyen a la inflamación y a la reabsorción ósea. La respuesta del hospedador puede ser normal o patológica. En este último caso puede ser debida a una hiper respuesta específica con la participación de linfocitos T y B y producción de anticuerpos neutralizantes o no que activan el complemento y si son de clase IgE, a los mastocitos (Fives-Taylor *et al.* 1999; Nakamura *et al.* 2004).

Al activarse los linfocitos T y macrófagos (monocitos) se liberan una serie de mediadores como citoquinas, quimiocinas y PGE-2 que establecen interrelaciones con diversas células y contribuyen al proceso inflamatorio, al daño tisular y a la destrucción ósea (Ruwanpura *et al.* 2004)

Pero la respuesta del hospedador puede estar disminuida por factores microbianos o intrínsecamente debido a una reducción de la respuesta específica (SIDA, medicación inmunosupresora, etc.) o inespecífica, que afecta principalmente a los PMN; en estas circunstancias la progresión de la enfermedad se hace más rápida ante la falta de control de las bacterias y/o un incremento de su agresividad. Entonces el efecto de las bacterias como la respuesta no controlada del

hospedador determinan fenómenos destructivos en los tejidos periodontales y la formación de bolsas, estas a su vez favorecen que se cree un bajo potencial de óxido-reducción y el desarrollo de microorganismos anaerobios (Liébana *et al.* 2004). Los resultados de este meta-análisis, en donde se aplicaron antimicrobianos, mostraron una remisión de algunos de los parámetros clínicos que favorecerían a la resolución en menor tiempo, sin intervenciones costosas y cruentas. Contrariamente, autores como Wilson *et al.* 2008, demuestran en su estudio que a los seis meses posterior de SRP, sin aplicación de antimicrobianos, no encuentran signos histológicos de inflamación crónica. Aunque estudios (Oh . 2008), debieron aplicar técnicas quirúrgicas plásticas para aumentar la encía insertada pérdida por las secuelas de la enfermedad y el tratamiento de SRP.

Como se observó en este meta-análisis particularmente entre los autores López *et al.* 2000; Knofler *et al.* 2007; Carvalho *et al.* 2005; Cionca *et al.* 2009 sugieren que el raspado y alisado radicular y la desinfección total de la boca puede reducir la necesidad de terapias complementarias. Los autores no observaron diferencias en parámetros clínicos antes del tratamiento, pero tenía una media significativamente menor de profundidad de sondaje lo que sugiere la necesidad de tratamiento adicional. Por otra parte, los autores observaron que 6 meses después del tratamiento con antibióticos, el promedio de la profundidad de sondaje fue significativamente inferior en el grupo problema en relación con el grupo control. La conclusión de esta investigación es que el tratamiento con metronidazol sistémico y amoxicilina mejoró significativamente los resultados clínicos a los 6 meses del tratamiento.

Contrariamente, Matarazzo *et al.* 2008, evaluó los efectos clínicos y microbiológicos del raspado y alisado radicular, solos o en combinación con metronidazol y / o amoxicilina en sujetos fumadores de cigarrillos. Los resultados mostraron una mejoría en la profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica en sujetos que recibieron los dos antibióticos juntos en comparación con los sujetos tratados con raspado y alisado como única técnica terapéutica. Esta investigación también mostró reducciones significativas en los recuentos promedio y proporción de patógenos periodontales como *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*. La principal conclusión de este trabajo es que importantes ventajas se observan cuando los antibióticos sistémicos se combinan con raspado y alisado en tratamiento en sujetos fumadores de cigarrillos con periodontitis crónica.

El resultado más importante de los estudios incluidos es una alta reducción en la profundidad de sondaje cuando se usa el SRP combinado con la terapia antimicrobiana - amoxicilina y metronidazol -en comparación con los grupos controles (tratamiento sólo de SRP).

Hay pruebas claras en cada uno de estos estudios que los antimicrobianos redujeron significativamente PB en los pacientes. Sin embargo, no hay un gran número de estudios disponibles para las comparaciones, lo que limita las conclusiones generales acerca del beneficio clínico de la aplicación de antibióticos. La administración sistémica de metronidazol y amoxicilina, en general, en conjunto con SRP permite cambios beneficiosos en la composición de la microbiota subgingival porque reduce los patógenos y permite el crecimiento de especies compatibles con el huésped. Además la combinación de estos antimicrobianos con un control estricto de la placa supragingival durante la terapia de la periodontitis crónica a mostrado resultados muy prometedores para el tratamiento de la misma (Feres, 2008).

La profundidad de bolsa como la observada en otros estudios (Heitz-Mayfield *et al.* 2010, Needleman *et al.* 2005; Hung *et al.* 2002) mostró una sensible disminución particularmente en el grupo de pacientes tratados con antimicrobianos, esto nos estaría indicando una reducción de la inflamación, (disminución del infiltrado celular inflamatorio que es reemplazado por colágeno, siendo mas resistente a la penetración con la sonda).

En cuanto al nivel de inserción clínica, para evaluar eficazmente la formación de una nueva inserción se requiere de un análisis histológico. Así un aumento en el nivel de inserción de sondeo después de las terapias no significa necesariamente que se haya logrado un verdadero incremento de la inserción de tejido conectivo. Probablemente, se debe a la mejor salud de los tejidos blandos circundantes que ofrecen mayor resistencia a la penetración de la sonda (Lindhe *et al.* 2003). En nuestro estudio encontramos un ligero incremento en el nivel de inserción clínica con raspaje y alisado y también con la terapéutica con antimicrobianos.

El índice de sangrado disminuyó ligeramente para los pacientes tratados con raspaje y alisado y mucho más en los tratados con antimicrobianos lo que nos indicaría que los sitios con enfermedad activa disminuyeron más que en los

controles (SRP). En estudios recientes (Demmer *et al.* 2008) de especies bacterianas, se ha demostrado que existen asociaciones entre los patrones bacterianos que componen el biofilm dental y los parámetros clínicos como IS.

El índice de placa disminuyó en ambos tratamientos, esto conduce a la desaparición de los signos clínicos de la inflamación. El biofilm está directamente relacionado con el infiltrado inflamatorio, por lo tanto esta disminución se esperaba como consecuencia de los tratamientos, teniendo en cuenta que a todos los pacientes se le realizaba remoción profesional del biofilm dental.

Feres *et al.* 2002, llegó a la conclusión de que el metronidazol y amoxicilina son antimicrobianos útiles debido a que disminuye rápidamente las cargas de patógenos periodontales, tratamiento que debe ir acompañado de otros procedimientos para lograr la estabilidad periodontal. Por otro lado, autores como Vergani Alonso *et al.* 2004 creen que no es necesario indicar el metronidazol en el tratamiento de periodontitis crónica. Haffajee *et al.* 2003. concluye que la terapia con antimicrobianos no parece crear cambios duraderos en los sitios que albergan especies resistentes.

El raspado y alisado presenta una respuesta variable según diferentes momentos de los estudios permitiendo resolver la periodontitis crónica. Otros autores como Van Dyke *et al.* 2008 resaltan que la respuesta inflamatoria en la periodontitis, que no logran una resolución adecuada, es la causa de la mayor destrucción tisular y plantea el uso de agentes específicos mediadores de lípidos que actuarían con los neutrófilos restableciendo la homeostasis de los tejidos.

Contrariamente autores como Cobb, 2008 creen que la naturaleza y magnitud de la respuesta del huésped, que se presenta en la enfermedad periodontal, tiene impacto sobre la gravedad y la tasa de progresión de la misma. Por esto el tratamiento tradicional de SRP permanece como el "Gold Standard" de las técnicas para la terapia de esta patología; sin embargo este tratamiento tiene una alta probabilidad de reinfeción en la bolsa periodontal. Esta reinfeción de la PD se debería a residuos de biofilm dental, compuesto por microorganismos resistentes por lo cual el máximo efecto se lograría con la combinación de SRP y antimicrobianos preferentemente aplicados localmente.

En la periodontitis crónica el sitio primario de la infección periodontal es el surco entre la raíz del diente y la encía (surco gingival); sitio en donde al progresar la enfermedad se genera una bolsa periodontal. Dentro de este surco subgingival, la



principal fuente de nutrientes para el desarrollo del biofilm es el fluido gingival (líquido crevicular). Este líquido proporciona proteínas, glicoproteínas, y otros nutrientes que provienen de la circulación sanguínea, además otros componentes que aportan estos nutrientes son la saliva y la dieta; que son utilizados por las bacterias para su proliferación y conformar el biofilm dental (Donlan *et al.* 2002).

Es necesario generar investigación adicional en esta área de la periodoncia incluyendo además estudios de genética bacteriana y biomarcadores de la enfermedad periodontal. Aunque los tratamientos suelen ser muy eficaces para detener el avance de la enfermedad y restaurar en cierto modo el tejido perdido, se necesitan más estudios para desarrollar y probar estrategias innovadoras de tratamiento que sean menos invasivas, más rentables aprovechando la comprensión de la regeneración de los tejidos y la reparación a nivel molecular. Priorizando la prevención en la comunidad de una enfermedad asociada cada día a más enfermedades sistémicas (riesgos en embarazos, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebro-vasculares, diabetes, enfermedad pulmonar) (Pihlstrom *et al.* 2005).

#### *De los estudios incluidos en el meta-análisis*

En este meta-análisis se trabajó con datos aportados desde diferentes puntos del mundo como son Sudamérica (Chile, Brasil), Norte América (Estados Unidos), Europa (Suiza) y Asia (Irán). En general no se observaron diferencias entre los datos aportados por los diferentes países origen de los estudios convencionales sobre periodontitis crónica. Sin embargo, es poco factible poder comparar la prevalencia de la enfermedad periodontal alrededor del mundo ya que la misma aparece como variable con la raza, la región geográfica y la carga genética individual de cada persona. La calidad de los datos disponibles de los países en desarrollo y desarrollados son poco comparable, se espera que investigaciones epidemiológicas futuras dilucidan este tema al utilizar una metodología adecuada y coherente.

Las condiciones de mala salud bucal pueden deberse a una serie de factores como son el estrato socioeconómico, cultural y el nivel de estudio, los cuales difieren entre los países y dentro de los países. Estas diferentes posiciones sociales, condiciones médicas, situaciones laborales y económicas y todas las situaciones

personales impactan en la salud general y bucal; siendo más notorias en las comunidades desfavorecidas de países poco industrializados, que tienen limitados recursos para protegerse (Blas *et al.* 2010; Rylev *et al.* 2008; Meyer *et al.* 2008)

De allí que es importante evaluar formas alternativas de lograr opciones terapéuticas que permitan una resolución más rápida y efectiva que las convencionales atendiendo a que uno de los determinantes de salud es el componente socio-cultural de los individuos.

#### *De la calidad de los estudios.*

Cuando se analizaron los principales requerimientos para la selección de los artículos, observamos diferencias en los puntos relacionados al diseño de los estudios y a la forma de presentación de los resultados. La mayoría de los de los estudios incluidos en este meta-análisis presentaron resultados de reducción de PB y NIC cuando se utilizaron antimicrobianos para el tratamiento de la periodontitis crónica (López *et al.* 2000; Knöfler *et al.* 2007; Carvalho *et al.* 2005; Cionca *et al.* 2009).

Una de las limitaciones de este estudio es el tamaño muestral de los estudios incluidos y los esquemas de protocolo de administración de los antimicrobianos. Este sesgo en las publicaciones ha sido observado en otros meta-análisis publicados sobre uso de medicación en odontología y en otras áreas (Ren *et al.* 2010).

La metodología estadística aplicada en este estudio supone que las diferencias en las desviaciones estándar entre los estudios reflejan diferencias en las escalas de medición y no las diferencias reales en la variabilidad entre las poblaciones de estudio. Esta suposición es fuerte y puede generar inconvenientes en circunstancias en donde se esperan diferencias reales en la variabilidad entre los participantes en los diferentes estudios que se incluyan en un meta-análisis. Por ejemplo, ciertos Ensayos Clínicos pueden incluir un mayor número de participantes y por lo tanto tener desviaciones estándar más grandes; siendo en ese caso difícil de interpretar el efecto global de intervención. Autores como Higgins *et al.* 2003 sostienen que la diversidad clínica y metodológica son inevitables en un meta-análisis y que de la misma deviene la heterogeneidad estadística.

Como arriba se mencionó resulta importante reconocer el tipo de variabilidad entre estudios de una revisión sistemática que puede denominarse como "heterogeneidad". Entre los componentes de un estudio que aportan a la heterogeneidad del meta-análisis es variabilidad de los participantes, de las intervenciones y la forma de presentación de los resultados estudiados que se puede describir como la diversidad clínica (a veces llamada heterogeneidad clínica), además de la variabilidad del diseño del estudio y el riesgo de sesgo puede ser descrito como la diversidad metodológica (a veces llamada heterogeneidad metodológica) (Bohning *et al.* 2002; Deek *et al.* 2007).

Algunos de estos componentes fueron observados en nuestro estudio (Figura 11 y 12). Las limitaciones de este estudio correspondieron al tamaño de la muestra y el esquema de protocolo. Los estudios no tienen idénticas indicaciones sobre las dosis o el tiempo de la ingesta de metronidazol y amoxicilina para el tratamiento de la periodontitis.

La realización de un meta-análisis de efectos aleatorios puede ser utilizado para incorporar la heterogeneidad entre los estudios; pensando principalmente en la heterogeneidad que no se puede explicar. En nuestro estudio se observó que el meta-análisis de dos de los parámetros (PB y IP) no presentaron heterogeneidad por lo cual pudo interpretarse un resultado de la combinación de los estudios incluidos (Figura 9 y 11).

Un meta-análisis de efectos fijos-análisis proporciona un resultado que puede considerarse como un "efecto de la intervención típica de los estudios incluidos en el análisis. Para el cálculo de un intervalo de confianza para un meta-análisis de efectos fijos-análisis se hace la suposición de que el verdadero efecto de la intervención (en magnitud y dirección) es el mismo valor en todos los estudios (es decir, fija en todos los estudios). Este supuesto implica que las diferencias observadas entre los resultados del estudio se deben únicamente a la intervención del azar, es decir, que no existe una heterogeneidad estadística.

Cuando existe una gran heterogeneidad que no puede ser fácilmente explicada, un enfoque analítico puede ser incorporado en un modelo de efectos aleatorios. Un modelo de efectos aleatorios meta-análisis consiste en la suposición de que los efectos se estima en los diferentes estudios no son idénticos, sino que siguen una cierta distribución (Deek *et al.* 2007).

Para los análisis de efectos aleatorios la estimación combinada e intervalo de confianza se refieren al centro de la distribución de los efectos de la intervención,

pero no describen el ancho de la distribución. A menudo, la estimación combinada y su intervalo de confianza se valoran en forma aislada como una estimación alternativa de la cantidad evaluada en el meta-análisis de efectos fijos.

El intervalo de confianza de un meta-análisis de efectos aleatorios, describe la incertidumbre en la localización de la media de los efectos sistemáticamente diferentes en los diferentes estudios. No describe el grado de heterogeneidad entre los estudios. Por ejemplo, cuando hay muchos estudios de meta-análisis, donde se puede obtener un intervalo de confianza reducido alrededor de la estimación de efectos aleatorios del efecto medio, incluso cuando hay una gran cantidad de heterogeneidad.

El paquete *meta* del programa R presenta una estimación de la varianza entre los estudios en un meta-análisis de efectos aleatorios (conocida como tau-cuadrado ( $\tau^2$ ). La raíz cuadrada de este número es la desviación estándar estimada de los efectos subyacentes en todos los estudios (Higgins *et al.* 2009).

En concordancia con lo arriba expresado, la heterogeneidad de este meta-análisis corresponde a la variabilidad clínica y metodológica. Por lo cual se estimaron efectos aleatorios, en algunos casos la heterogeneidad fue muy alta como en las variables PB, NIC y IS (Figuras 9, 11 y 13).

#### *De la valoración de los estudios de revisiones sistemáticas y meta-análisis*

Si bien los resultados de este meta-análisis no fueron contundentes en relación a todos los parámetros clínicos, el valor de este tipo de estudio para la toma de decisiones en la práctica clínica periodontal es sumamente valiosa ya que permite al odontólogo tener una visión amplia de la temática expuesta,

La aplicación los meta-análisis, entendida como la combinación de resultados de varios estudios independientes, puede decirse que comenzó con el estudio de la eficacia de la vacuna tifoidea por Kart Pearson en 1904 y en los últimos 30 años, a causa de que existe la necesidad de que la investigación biomédica-odontológica y la práctica clínica se basen en pruebas pertinentes, es que esta metodología ha comenzado a tener un gran impacto y desarrollo en los últimos años (Sutton *et al.* 2008).

Asimismo, el uso del meta-análisis no ha quedado restringido a la medicina sino también es aplicado en áreas diversas como por ejemplo las decisiones gubernamentales, entre otras.

Esto se debe, particularmente en el área de la salud, a la necesidad de luchar contra la explosión de la información científica y hacer de esta algo útil aplicable a la práctica clínica.

## CONCLUSIONES

- Al analizar las listas de cotejo completa y reducida, se observó diferencias en las respuestas 3 y 5, que estaban relacionadas al diseño y forma de presentación de los resultados. El método no jerárquico de conglomerado puede discriminar en el que las respuestas no son un acuerdo entre revisores.
- Los estudios incluidos en el meta-análisis presentaron una alta heterogeneidad para las variables PB, NIC y IS.
- Se observó heterogeneidad en el esquema de tratamiento y en la dosificación de los antimicrobianos administrados, siendo el esquema más utilizado metronidazol 250 mg / amoxicilina 500 mg 3 veces diarias por 14 días.
- El tratamiento con antimicrobianos disminuyó la bolsa periodontal, el IS y tuvo un efecto casi nulo sobre IP.
- Este meta-análisis demostró que el uso de antimicrobianos tiene efectos similares a los obtenidos con SRP y siendo que la salud depende de muchos determinantes entre ellos el nivel socioeconómico, el nivel educacional, los sistemas de salud, entre otros, es que debe optarse por el uso de antimicrobianos luego de evaluar el contexto de cada paciente a fin de mejorar los resultados clínicos del tratamiento tradicional, considerándose sobre todo esta medicación como complemento de la terapia de raspaje y alisado como una estrategia terapéutica de la resolución de la periodontitis crónica.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Addy M, Martin MV. (2003). Systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontal diseases: a dilemma. *Oral Diseases*. 9 (Suppl. 1), 38- 44.
- Agresti A. *Categorical Data Analysis*. 2nd Ed. Wiley Interscience. John Wiley&SONS, INC. Publication. USA. 2002. pp totales.
- Ahumada JI, Santana ML, Serrano JS. *Farmacología práctica para las diplomaturas en Ciencias de la Salud*. Díaz de Santo. Madrid; 2002. pp. 246.
- Albandar JM. (2005). Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. Jul; 49(3):517-32.
- Amălinei C, Căruntu ID, Giușcă SE, Bălan RA. (2010). Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom J Morphol Embryol*. 51(2):215-28.
- American Academy of Periodontology. (2004). Systemic antibiotics in periodontics. Position Paper. *J Periodontol* 75: 1553-1565.
- Andreas Lundh and Peter C Gøtzsche. (2008). Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Medical Research Methodology* 8:22. The Cochrane Manual Issue 2, 2008. (<http://www.cochrane.org>).
- Apatzidou DA, Kinane DF. (2010). Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease. *Dent Clin North Am*. Jan; 54(1):1-12.
- Arakawa S, Nakajima T, Ishikura H, Ichinose S, Ishikawa I, Tsuchida N. (2000) Novel apoptosis-inducing activity in *Bacteroides forsythus*: a comparative study with three serotypes of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun*; 68(8):4611-5.
- Armitage G. (2004). Periodontal diagnosis and classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000.34:9-21.
- Avilés Merens R, Morales Morejón M, Sao Avilés L, Cañedo Andalia R. (2008). Los metanálisis: aproximaciones útiles para su comprensión. La Colaboración Cochrane en Cuba. Parte VII. The Cochrane Manual Issue 2. (<http://www.cochrane.org/admin/manual.htm>)
- Beirne P, Worthington HV, Clarkson JE. (2007). Routine scale and polish for periodontal health in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 17(4):CD004625.
- Blas E, Sivasankara Kurup A. (2010). Equity, social determinants and public health programmes. WHO Library Cataloguing-in-Publication data ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563970\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563970_eng.pdf)).
- Bohning DB, Malzahn U, Dietz E, Schlattmann P, Vlwatwongkasem C, Biggeri A. (2002). Some general points in estimating heterogeneity variance with the DerSimonian–Laird estimator. *Biostatistics*. 3, 4, pp. 445–457.



- Brown LJ, Løe H. (1993). Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 257-71.
- Bryers JD. (2008). Medical biofilms. *Biotechnol Bioeng. Review* 1;100(1):1-18.
- Byrne SJ, Dashper SG, Darby IB, Adams GG, Hoffmann B, Reynolds EC. (2009). Progression of chronic periodontitis can be predicted by the levels of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol.* 24(6):469-77.
- Carrioli G, Lede R. Metaanálisis: una valiosa técnica de investigación. Estrategias para la elección del mejor cuidado medico. *Productos Roche S. A. Q. e I.* 27-31.
- Carvalho LH, D'Avila GB, Leão A, Haffajee AD, Socransky SS, Feres M. (2004). Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population: I. Clinical results. *J Clin Periodontol.* 31: 1070–1076.
- Carvalho LH, D'Avila GB, Leção A, Gonçalves C, Haffajee AD, Socransky SS, Feres M. (2005). Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population II – microbiological results. *J Clin Periodontol.* 32: 406–411.
- Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. (2009). Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 80(3):364-71.
- Clarkson J, Harrison JE, Ismael AI, Needleman IG, Worthington H eds. (2003). *Evidence Based Dentistry for effective practice.* London: Martin Dunita (20).
- Clementini M, Vittorini G, Crea A, Gualano MR, Macrì LA, Deli G, La Torre G. (2008). Efficacy of AZM therapy in patients with gingival overgrowth induced by Cyclosporine A: a systematic review. *BMC Oral Health.* 8:34.
- Cobb CM. (2008). Microbes, inflammation, scaling and root planing, and the periodontal condition. *J Dent Hyg.* 82 Suppl 3:4-9.
- Colombo AP, Boches SK, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, Socransky SS, Hasturk H, Van Dyke TE, Dewhirst F, Paster BJ. (2009). Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol.* 80(9):1421-32.
- Cooper H & Hedges LV (1994), *The Handbook of Research Synthesis.* Newbury Park, CA: Russell Sage Foundation.

- Corbet EF, Zee KY, Lo ECM. (2002). Periodontal conditions in adult southern Chinese. *Periodontology 2000*. 29:122–152.
- Cosyn J, Wyn I. (2006). A systematic review on the effects of the chlorhexidine chip when used as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol*. 77(2):257-64.
- Cutler CW, Jotwani R. (2006) Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J Dent Res*.; 85(8):678-89.
- Darveau RP. (2009). The oral microbial consortium's interaction with the periodontal innate defense system. *DNA Cell Biol*. 28(8):359-60.
- Deek JJ and Higgins JPT. (2007). Statistical algorithms in Review Manager 5. Behalf of the Statistical Methods Group of the Cochrane Collaboration. [http://www2.cochrane.org/resources/handbook/Statistical\\_Methods\\_in\\_RevMan5.pdf](http://www2.cochrane.org/resources/handbook/Statistical_Methods_in_RevMan5.pdf) *q=resources\_handbook\_Statistical\_Methods\_in\_RevMan5*
- Demmer RT, Papapanou PN, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. (2008). Bleeding on probing differentially relates to bacterial profiles: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. *J Clin Periodontol*. 35(6):479-86.
- Deville WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HCW, van der Windt AWM and Bezemer PD. (2002). Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Medical Research Methodology*. 2:9.
- Ministerio de salud de Chile. (2006). Diagnostico microbiológico en periodoncia alcance biologico y validez clinica. *Periodontology 2000*. Vol. 14, 40-52
- Donlan RM and Costerton JW. (2002). Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms *Clinical Microbiology Reviews*. 167–193.
- Donna F. Stroup; Jesse A. Berlin; Sally C. Morton. (2000). Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting *JAMA*. 283(15):2008-2012.
- Egger M, Smith GD, Phillips AN. (1997). Meta-analysis: Principles and procedures. *BMJ*. 315(7121): 1533.
- Feres M. (2008). Antibiotics in the treatment of periodontal diseases: microbiological basis and clinical applications. *Ann R Australas Coll Dent Surg*. 19:37-44.
- Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS. (2001) Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole.
- Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson S, Socransky SS. (2002). Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol*. 29: 724–735.

- Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. (1999) Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol* 2000; 20:136-67.
- Gray JAM. (1997). Evidence-based healthcare. Edinburg:Churchill Livingstone.
- Goodman & Gillman. Vol II. Sección IX. Cap. 43-50. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed Española; 1996. pp. 1095-1299.
- Haffajee AD, Patel M, Socransky SS. (2008). Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 23: 148–157.
- Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. (2003). Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol*. 8(1):115-81.
- Hayes C, Antczak-Bouckoms A, Burdick E. (1992). Quality assessment and meta-analysis of systemic tetracycline use in chronic adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 19 (3) 164–168.
- Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol* 2000. 53:167-81.
- Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 29 Suppl 3:92-102.
- Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. (2002). A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 29 Suppl 3:136-59; discussion 160-2.
- Higgins 2008b; Higgins JPT, Green S. (2009). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 The Cochrane Collaboration.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *BMJ*. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. 6;327(7414):557-60.
- Humphrey LL, Fu R, Buckley D I, Freeman M, and Helfand M. (2008). Periodontal Disease and Coronary Heart Disease Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 23(12): 2079–2086.
- Hung HC, Douglass CW. (2002). Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J Clin Periodontol*. 29(11):975-86.
- International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Papers. (1999). *Ann Periodontol*. 4:i, 1-112.
- Jan Lindhe, Thorkild Karring . Niklaus P. Lang. Cap. 2. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 4th edition Editors Blackwell Publishing Ltd. Oxford UK. 2003. pp.50-73.

- Kennedy J. F., Paterson M. Structure and function of biofilms: Dahlem workshop reports. Edited by W. G. Charaklis and P. A. Wilderer, John Wiley & Sons, Chichester. 1989. pp. 387.
- Kinane DF, Podmore M, Murray MC, Hodge PJ, Ebersole J. (2001) Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontol* 2000 26:54-91.
- Knöfler G, Purschwitz, Jentsch. (2007). Evaluation of Partial- and Full-Mouth Scaling. *J Periodontol*. 78:2135-2142.
- Lamont RJ, Yilmaz O. (2002) In or out: the invasiveness of oral bacteria. *Periodontol* 2000;30:61-9
- Lang NP, Mombelli A, Attstrom R. Capítulo 3 Placa y sarro dental. *Periodontología Clínica e implantología odontológica*. Lindhe J, Thorkild K, Lang N. Editorial Medica Panamericana, S.A. Madrid, España, 2003, pp 102-134.
- Lau AH, Chang CW, Sabatini S. (1984). Antimicrob Agents Chemother. 25:306-10.
- Liebana J, Castillo AM, Álvarez M. (2004). Enfermedad periodontal: Consideraciones microbiológicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 9 suppl: 575-91.
- Loesche WJ, Grossman NS. (2001). Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev*. 14(4):727-52.
- Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel PP. (1991). Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. *J Periodontol*. 62(4):247-57.
- Lopez NJ, Gamonal JA, Martinez B. (2000). Repeated Metronidazole and Amoxicillin. Treatment of Periodontitis. A follow up study. *J Periodontol*. 71:79-89.
- Lopez NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. (2006). Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 33(9):648-60.
- Lundh A and Gøtzsche PC. (2008) Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Medical Research Methodology* 2008, 8:22
- Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. (2008). A Review of the Relationship between Tooth Loss, Periodontal Disease, and Cancer. *Cancer Causes Control*. 19(9): 895–907.
- Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Faveri M, Feres M. (2008). Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 35(10):885-96.

- Miremadi SR, Cosyn J, De Bruyn H. (2008). Guidelines for the use of antimicrobial agents in the treatment of chronic periodontitis in Belgium *Rev Belge Med Dent.* 63(3):91-6.
- Moeintaghavi A, Talebi-ardakani MR, Haerian-ardakani A, Zandi H, Taghipour S, Fallahzadeh H, Pakzad A, Fahami N. (2007). Adjunctive effects of systemic amoxicillin and metronidazole with scaling and root planing: a randomized, placebo controlled clinical trial. *J Contemp Dent Pract.* 8(5):51-9.
- Mombelli A, Samaranayake L. (2004). Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *Int Dent J.* 54. 3-14.
- Nakamura T, Nitta H, Ishikawa I. (2004) Effect of low dose *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide pretreatment on cytokine production by human whole blood. *J Periodontal Res;*39(2):129-35.
- Needleman I, Moles DR, Worthington H. (2006). Periodoncia basada en la evidencia, revisiones sistemáticas y calidad de la investigación. *Periodontology 2000* vol. 13, 12-28.
- Needleman I, Moles DR, Worthington H. (2005). Evidence-based periodontology, systematic reviews and research quality. *Periodontology 2000.* 37: 12-28.
- Needleman I, Moles DR. (2005). A guide to decision making in evidence-based diagnostics. *Periodontol 2000.* 39:164-77.
- Olarte CA; Jovana Ortega, C. (2002). Enfermedad periodontal: una nueva clasificación / Periodontal disease: a new classification. *Rev. Fed. Odontol. Colomb.* 202:10-30.
- Panos N. Papapanou, Jan Lindhe. Capitulo 2. Epidemiología de la enfermedad periodontal. *Periodontologia Clinica e implantologia odontologica.* Lindhe J, Thorkild K, Lang N. Editorial Medica Panamericana, S.A. Madrid, España, 2003, pp 69-96.
- Persson G. (2006). Diagnóstico periodontal por sitio frente al diagnostico por individuo. *Periodontology 2000.* vol. 14, 145-163.
- Petersen PE. (2003). The World Oral Health Report. ([http://www.who.int/oral\\_health/media/en/orh\\_report03\\_en.pdf](http://www.who.int/oral_health/media/en/orh_report03_en.pdf)).
- Petersen PE, Ogawa H. (2005). Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *Journal of Periodontology.* 76:2187–2193.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. (2005). Periodontal diseases. *Lancet.* 366: 1809–20.
- Poulet PP, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. (2007). Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol Immunol.* 22(5):333-9.
- Poulet PP, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. (2005). Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with

- high-dose metronidazole and the spiramycin/ metronidazole combination. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 55, 347–351.
- Proenza O, Ilisástegui Ortueta ZT, Rodríguez Calzadilla. (2002). Diagnóstico educativo y capacitación periodontal. *Rev Cubana Estomatol*. 39(3).
- Quirynen M, Teughels W, De Soete M, Van Steenberghe D. (2002). Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol 2000*, Vol.28, 72-90.
- Ren Rui-min, Kou Min, Lan Xiao-xu. (2010). Efficacy and safety of tamsulosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta analysis. *Chin Med J*. 123(2):234-238
- Ruwanpura SM, Noguchi K, Ishikawa I. (2004) Prostaglandin E2 regulates interleukin-1beta-induced matrix metalloproteinase-3 production in human gingival fibroblasts. *J Dent Res*;83(3):260-5.
- Rylev M, Kilian M. (2008). Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *J Clin Periodontol*. 35(8 Suppl):346-61.
- Saglimbeni. M, Salazar de Plaza E. (2002). Uso terapéutico de la amoxicilina-ácido clavulánico en la enfermedad periodontal. *Acta Odont. Venezolana*. 40(3)
- Sedlacek MJ, Walker C. (1986). Hemodialysis clearance of metronidazole and its metabolites. *Antimicrob Agents Chemother*. 29:235-8.
- Sheiham A, Netuveli GS. (2002). Periodontal diseases in Europe. *Periodontology 2000*. 29:104–121.
- Siciliano R and Mola F. (2000). Multivariate data analysis and modeling through classification and regression trees. *Comp Statistics & Data Analysis*. 32:285-301.
- Singh S, Roy S, Chumber SK. (2009). Evaluation of two local drug delivery systems as adjuncts to mechanotherapy as compared to mechanotherapy alone in management of chronic periodontitis: A clinical, microbiological, and molecular study. *J Indian Soc Periodontol*. 13(3):126-32.
- Socransky SS, Haffajee AD. Capítulo 4. Microbiología de la enfermedad periodontal. *Periodontología Clínica e implantología odontológica*. Lindhe J, Thorkild K, Lang N. Editorial Medica Panamericana, S.A. Madrid, España, 2003, pp 138-179.
- Stawinska N, Kochanowska I, Zietek M. (2009). A new specific and useful tool in differential diagnosis of periodontitis. *J Physiol Pharmacol*. 60 Suppl 8:73-5.
- Sterne JAC, Egger M (2001). Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 54, 1046–1055.

- Sullivan Pepe M. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford University Press Inc., New York. 2003. pp 1-300.
- Sutton AJ and Higgins JPT. (2008). Recent developments in meta-analysis. *Statist. Med.* 27:625–650.
- Suvan J.E. (2006). Efectividad en el tratamiento mecánico no quirúrgico de las bolsas. *Periodontology 2000*. vol.13, 48-71.
- Tanner ACR, Kent R Jr., Kanasi E, Lu SC, Paster BJ, Sonis ST. (2007). Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *J Clin Periodontol.* 34:917-30.
- Tripathi, K. Farmacología en Odontología: Fundamentos. 1° ed. Editorial Panamericana. España. 2008. pp. 528.
- Van Der Velden U. (2006). Finalidad y problemas de la clasificación de la enfermedad periodontal. *Periodontology 2000*. Vol. 14, 13-21.
- Van Dyke TE. (2008). The Management of Inflammation in Periodontal Disease. *J Periodontol.* 79(8 Suppl): 1601–1608.
- Vergani Alonso S, Silva EB, Vinholis AH, Marcantonio RAC. (2004). Systemic use of metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: a pilot study using clinical, microbiological, and enzymatic evaluation. *Braz Oral Res.* 18(2):121-7.
- Wang YC, Li WY, Wu DC, Wang JJ, Wu CH, Liao JJ, Lin CK. (2009). In vitro activity of 2-methoxy-1,4-naphthoquinone and stigmasta-7,22-diene-3{beta}-ol from *Impatiens balsamina* L. against multiple antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *Evid Based Complement Alternat Med.*
- Willershausen B, Krahwinkel T, Valentinis L, Todt M. (2003). Correlation between inflammatory periodontal diseases and cardiovascular diseases. *Eur J Med Res.* 12;8 (11):499-504.
- Wilson TG Jr, Carnio J, Schenk R, Myers G. (2008). Absence of histologic signs of chronic inflammation following closed subgingival scaling and root planing using the dental endoscope: human biopsies - a pilot study. *J Periodontol.* 79(11):2036-41.
- Oh SL. (2009). Attached gingiva: Histology and surgical augmentation. *Gen Dent.* 57(4):381-5.

## ANEXO I

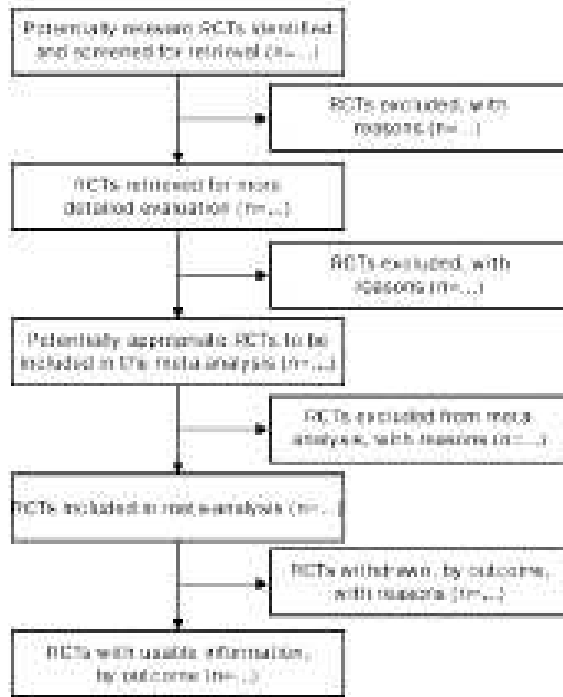
### Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement checklist

Heading	Subheading	Description	Reported? (Y/N)	Page number
<b>Title</b>		Identify the report as a meta-analysis (or systematic review) of RCTs*		
<b>Abstract</b>		Use a structured format*		
		<b>Describe</b>		
	Objectives	The clinical question explicitly		
	Data sources	The databases (ie, Med) and other information sources		
	Review methods	The selection criteria (ie, population, intervention, outcome, and study design), methods for validity assessment, data abstraction, and study characteristics, and quantitative data synthesis in sufficient detail to permit replication		
	Results	Characteristics of the RCTs included and excluded; qualitative and quantitative findings (ie, point estimates and confidence intervals); and subgroup analyses		
	Conclusion	The main results		
		<b>Describe</b>		
<b>Introduction</b>		The explicit clinical problem, biological rationale for the intervention, and rationale for review		
<b>Methods</b>	Searching	The information sources, in detail* (eg, databases, registers, personal files, expert informants, agencies, hand searching), and any restrictions (years considered, publication status,* language of publication**)		
	Selection	The inclusion and exclusion criteria (defining population, intervention, principal outcomes, and study design)*		
	Validity assessment	The criteria and process used (eg, masked conditions, quality assessment, and pair findings**)		
	Data abstraction	The process or processes used (eg, completed independently, in duplicate**)		
	Study characteristics	The type of study design, participants' characteristics, details of intervention, outcome definitions, etc.,* and how clinical heterogeneity was assessed		
	Quantitative data synthesis	The principal measures of effect (eg, relative risk); method of combining results (statistical testing and confidence intervals); handling of missing data; how statistical heterogeneity was assessed;* a rationale for any a priori sensitivity and subgroup analyses; and any assessment of publication bias*		
<b>Results</b>	Trial flow	Provide a meta-analysis profile summarizing trial flow (see figure)		
	Study characteristics	Present descriptive data for each trial (eg, age, sample size, intervention, dose, duration, follow-up period)		
	Quantitative data synthesis	Report agreement on the selection and validity assessment; present simple summary results (ie, each treatment group in each trial, for each primary outcome); present data needed to calculate effect sizes and confidence intervals in intention-to-treat analyses (eg 2x2 tables of counts, means and SDs, proportions)		
<b>Discussion</b>		Summarize key findings; discuss clinical inferences based on internal and external validity; interpret the results in light of the totality of available evidence; describe potential biases in the review process (eg, publication bias); and suggest a future research agenda		

#### Quality of reporting of meta-analyses



## Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement flow diagram



\*The Journal is happy for readers to make copies of the checklist and flow diagrams. Permission need not be obtained from the journal for reproduction of these items.

# Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population

## I. Clinical results

L. H. Carvalho<sup>1</sup>, G. B. D'Avila<sup>1</sup>,  
A. Leão<sup>1</sup>, A. D. Haffajee<sup>2</sup>,  
S. S. Socransky<sup>2</sup>, M. Feres<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Periodontology, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil; <sup>2</sup>Department of Periodontology, The Forsyth Institute, Boston, MA, USA; <sup>3</sup>Dental Research Division, Department of Periodontology, Guntur University, SP, Brazil

*Carvalho LH, D'Avila GB, Leão A, Haffajee AD, Socransky SS, Feres M: Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population: I. Clinical results. J Clin Periodontol 2004; 31: 1070–1076. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00603.x. © Blackwell Munksgaard, 2004.*

### Abstract

**Objective:** The current investigation evaluated the clinical effects of scaling and root planing (SRP) alone or in combination with systemic metronidazole and/or repeated professional removal of supragingival plaque in subjects with chronic periodontitis.

**Methods:** Forty-four adult subjects (mean age: 45 ± 6 years) with periodontitis were randomly assigned to four treatment groups; a control (C, n = 10) that received SRP and placebo and three test groups treated as follows: Test 1 (T1) (n = 12) received SRP and metronidazole (400 mg t.i.d., M) for 10 days; Test 2 (T2) (n = 12) received SRP, weekly professional supragingival plaque removal for three months (professional cleaning (PC)) and placebo; and Test 3 (T3) (n = 10) received SRP, M and PC. Pocket depth (PD), attachment level (AL), bleeding on probing (BOP) and presence of visible plaque and suppuration were measured at six sites per tooth at baseline and at 90 days post-therapy. Significance of differences over time was determined using the Wilcoxon test, and among groups using ANCOVA.

**Results:** A reduction in full-mouth mean clinical parameters was observed at 90 days after all therapies. Sites with baseline PD < 4 mm showed an increase in mean PD in the control group and in mean AL in all treatment groups. Sites with baseline PD of 4–6 mm in subjects who received PC as part of therapy (T2, T3) showed a marked reduction in PD, AL, and in the % of sites with BOP. Subjects who received metronidazole (T1 and T3) showed the best clinical response at sites with an initial PD of > 6 mm. The major clinical benefit occurred when the combination of SRP, M and PC was used. Group T3 showed the least attachment loss in initially shallow pockets. This group also exhibited the greatest reduction in the % of sites with BOP and suppuration as well as in mean PD and AL at sites with baseline PD > 4 mm.

**Conclusion:** The data suggest a significant clinical benefit in combining SRP, systemic metronidazole and weekly professional supragingival plaque removal for the treatment of chronic periodontitis.

**Key words:** antibiotics; metronidazole; oral hygiene; periodontal disease; periodontal therapy; professional supragingival plaque removal; scaling and root planing; subgingival plaque; supragingival plaque; treatment

Accepted for publication: 8 March 2004

## Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole

M. Ferenc, A. D. Haffajee, K. Allard,  
S. Som and S. S. Socransky  
Department of Periodontology,  
The Forsyth Institute, Boston MA, USA

Ferenc M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS: Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 597-609.  
© Munksgaard, 2001.

### Abstract

**Aim:** The current investigation evaluated changes in levels and proportions of 40 bacterial species in subgingival plaque samples during, immediately after and up to 1 year after metronidazole or amoxicillin therapy combined with SRP.  
**Method:** After baseline clinical and microbiological monitoring, 17 adult periodontitis subjects received full mouth SRP and 14 days systemic administration of either metronidazole (250 mg, TID,  $n=8$ ) or amoxicillin (500 mg, TID,  $n=9$ ). Clinical measurements including % of sites with plaque, gingival redness, bleeding on probing and suppuration, pocket depth (PD) and attachment level (AL) were made at baseline, 90, 180 and 360 days. Subgingival plaque samples were taken from the mesial surface of all teeth in each subject at baseline, 90, 180 and 360 days and from 2 randomly selected posterior teeth at 3, 7, and 14 days during and after antibiotic administration. Counts of 40 subgingival species were determined using checkerboard DNA-DNA hybridization. Significance of differences over time was determined using the Quade test and between groups using ANCOVA.  
**Results:** Mean PD was reduced from  $3.22 \pm 0.12$  at baseline to  $2.81 \pm 0.16$  ( $p < 0.01$ ) at 360 days and from  $3.38 \pm 0.23$  mm to  $2.80 \pm 0.14$  mm ( $p < 0.01$ ) in the amoxicillin and metronidazole treated subjects respectively. Corresponding values for mean AL were  $3.21 \pm 0.30$  to  $2.76 \pm 0.32$  ( $p < 0.05$ ) and  $3.23 \pm 0.28$  mm to  $2.94 \pm 0.23$  mm ( $p < 0.01$ ). Levels and proportions of *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* were markedly reduced during antibiotic administration and were lower than baseline levels at 360 days. Counts ( $\times 10^5$ ,  $\pm$ SEM) of *B. forsythus* fell from baseline levels of  $0.66 \pm 0.16$  to  $0.04 \pm 0.02$ ,  $0.13 \pm 0.04$ ,  $0.10 \pm 0.03$  and  $0.42 \pm 0.19$  in the amoxicillin group at 14, 90, 180 and 360 days respectively ( $p < 0.001$ ). Corresponding values for metronidazole treated subjects were:  $1.69 \pm 0.28$  to  $0.02 \pm 0.01$ ,  $0.20 \pm 0.08$ ,  $0.22 \pm 0.06$  and  $0.22 \pm 0.08$  ( $p < 0.001$ ). Counts of *Campylobacter* species, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum* subspecies, *F. periodonticum* and *Prevotella nigrescens* were also detected at lower mean levels during and immediately after therapy, but gradually increased after withdrawal of the antibiotics. Members of the genera *Actinomyces*, *Streptococcus* and *Capsocytophaga* were minimally affected by metronidazole. However, amoxicillin decreased the counts and proportions of *Actinomyces* species during and after therapy.  
**Conclusions:** The data suggest that metronidazole and amoxicillin are useful in rapidly lowering counts of putative periodontal pathogens, but must be accompanied by other procedures to bring about periodontal stability.

Key words: microbiology; bacteria; subgingival plaque; periodontal diseases; periodontitis; metronidazole; amoxicillin; antibiotics

Accepted for publication 8 August 2000

## Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy

M. Feres<sup>1</sup>, A. D. Haffajee<sup>2</sup>, K. Allard<sup>2</sup>,  
S. Som<sup>2</sup>, J. M. Goodson<sup>2</sup> and  
S. S. Socransky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Periodontology, Guarulhos University – UNG, Sao Paulo, Brazil,  
<sup>2</sup>Department of Periodontology, The Forsyth Institute, Boston, MA, USA

Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson J, Socransky SS: Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 724-735. ©Blackwell Munksgaard, 2002.

### Abstract

**Aim:** The purpose of the present investigation was to determine the percentage and identity of antibiotic-resistant species in subgingival plaque and saliva samples from chronic periodontitis patients treated by scaling and root planing followed by orally administered amoxicillin or metronidazole.

**Method:** In all, 20 chronic periodontitis patients were selected for study. After clinical and microbiological monitoring, subjects were randomly assigned to receive either orally administered amoxicillin at the dosage of 500 mg, 3 times daily for 14 days or orally administered metronidazole at the dosage of 250 mg, 3 times daily for 14 days. For the antibiotic resistance determinations, subgingival plaque samples were taken from six posterior teeth at baseline, and 90 days; and from two randomly selected teeth at 3, 7 and 14 days during and after antibiotic administration. Samples were plated on enriched blood agar plates with or without either 2 µg/mL metronidazole or 2 µg/mL amoxicillin. Colonies were counted at 7 days. Significant differences in percentage of resistant organisms over time were determined by the Quade test. Microbial growth was washed from antibiotic-containing media and the identity of species determined using checkerboard DNA-DNA hybridization. Data were compared with those obtained in a previous study from subjects receiving SRP only or SRP followed by 14 days of orally administered doxycycline. The level of doxycycline used to determine antibiotic resistance in that study was 4 µg/mL.

**Results:** The mean percentage of resistant isolates increased during antibiotic administration and returned to baseline levels by 90 days post therapy. The mean percentages ( $\pm$  SEM) of isolates resistant to 2 µg/mL metronidazole were 53  $\pm$  9, 65  $\pm$  9, 79  $\pm$  4 and 69  $\pm$  7 at baseline, 3, 7 and 14 days during antibiotic administration, and 57  $\pm$  4, 64  $\pm$  5, 62  $\pm$  7 and 47  $\pm$  6 at 3, 7, 14 and 90 days after antibiotic administration. At the same time points, the percentage of resistant isolates to amoxicillin was 0.5  $\pm$  0.2, 22  $\pm$  12, 14  $\pm$  5 and 37  $\pm$  11 during, and 31  $\pm$  11, 8  $\pm$  3, 3  $\pm$  2 and 3  $\pm$  0.6 after, administration. Antibiotic-resistant isolates of resistant species detected during or after therapy were also detected prior to therapy. The most prevalent resistant species in the metronidazole-treated group were: *A. naeshoudti* 1, *S. constellatus*, *A. naeshoudti* 2, *S. mitis*, *S. oralis*, *A. odontolyticus*, *S. sanguis*, and in the amoxicillin-treated group: *S. constellatus*, *P. nigrescens*, *E. saburreus*, *A. naeshoudti* 1, *S. oralis*, *P. melaninogenica* and *P. intermedia*.

**Conclusions:** Systemic antibiotic administration transiently increased the percentage of resistant subgingival species, but a major component of subgingival plaque remained sensitive to the agents during their administration. Antibiotic-resistant isolates of resistant species could be detected in samples both prior to and after therapy. However, % antibiotic-resistant isolates returned to baseline levels 90 days after antibiotic administration.

**Key words:** amoxicillin; antibiotics; bacteria; metronidazole; microbiology; periodontal diseases; periodontitis; resistance; subgingival plaque.

Accepted for publication 20 August 2001

## Repeated Metronidazole and Amoxicillin Treatment of Periodontitis. A Follow-Up Study

Néstor J. López,\* Jorge A. Garmonal,\* and Benjamin Martínez†

**Background:** The prevailing concept is that little or no clear benefit is derived from antibiotic therapy in chronic periodontitis. Studies to determine the effect of metronidazole plus amoxicillin (M+A) on adult periodontitis are questionable because standard design for clinical trials was usually not used. In addition, there is no information about the effect of M+A as the sole therapy for periodontitis.

**Methods:** A randomized, triple-blind, controlled clinical trial was used to determine the effect of systemic administration of M+A, as the sole therapy, in progressive adult periodontitis. Forty-six subjects with moderate to advanced adult periodontitis who showed  $\geq 2$  mm attachment loss in at least 2 sites in the previous 2 months were entered in the study. Subjects were randomly distributed to a group who received 21 tablets of metronidazole 250 mg plus amoxicillin 500 mg, or to a group receiving a placebo (1 tablet every 8 hours for 1 week). Patients were examined every 2 months for 12 months. The M+A or placebo regimen was repeated at 4 and 8 months. No effort was made to change the oral habits of patients and they received no additional therapy. Differences between groups were assessed using the Mann-Whitney U test. The differences at every 2-month interval within each group were assessed using the ANOVA test.

**Results:** Seven subjects abandoned the study; at 12 months the M+A group had 20 subjects and the placebo group 19. There were no significant differences in the clinical parameters at baseline between the 2 groups. After 2 months and thereafter, the M+A group showed significant clinical improvement while the placebo group showed a progressive deterioration of periodontal status. At 12 months compared to baseline, subjects of the M+A group showed: 1) a significant overall mean attachment gain of 0.43 mm ( $P=0.005$ ); 2) a significant decrease of active sites ( $P<0.03$ ); 3) a significant increase of sites gaining attachment level ( $P<0.01$ ); 4) a significant reduction of pocket depth ( $P<0.00006$ ); and 5) a significant decrease in percentage of bleeding on probing sites (BOP) ( $P<0.0005$ ). Significant differences between both groups at all 2-month evaluations were found in overall mean attachment level ( $P<0.000004$ ), in percent of active sites ( $P<0.03$ ), and in percent of BOP sites ( $P<0.02$ ). Sites exhibiting  $\geq 2$  mm of attachment loss in 2 successive or alternate evaluations, and periodontal abscess were noticed only in the placebo group.

**Conclusions:** A 1-week course of systemic M+A every 4 months, as the only therapy, arrests the progression of adult periodontitis and significantly improves the clinical parameters of the disease. *J Periodontol* 2000;71:79-89.

### KEY WORDS

Triple-blind studies; clinical trials, controlled; metronidazole/therapeutic use; amoxicillin/therapeutic use; periodontitis/drug therapy.

\* Department of Conservative Dentistry, Section of Periodontics, Faculty of Dentistry, University of Chile, Santiago, Chile.

† Department of Oral Pathology.

## Clinical Evaluation of Partial- and Full-Mouth Scaling in the Treatment of Chronic Periodontitis

Gerhild U. Knöfler,\* Regina E. Purschwitz,\* and Holger F.R. Jentsch\*

**Background:** Full-mouth scaling (FMS) is claimed by some researchers to be superior to standard scaling and root planing (SRP). The aim of the present study was to evaluate clinical outcomes of two modalities of non-surgical periodontal therapy for patients with chronic periodontitis.

**Methods:** In a prospective, randomized, controlled clinical study, 37 subjects with chronic periodontitis were treated by SRP in two quadrants at 4-week intervals (N = 20) or by FMS (N = 17). Clinical attachment level (CAL), probing depth (PD), and bleeding on probing (BOP) were recorded at premolar and molar teeth at baseline and after 6 and 12 months.

**Results:** Both therapies resulted in significant improvements of all clinical variables. After 12 months, CAL at pockets with PDs of 4 to 6 mm was reduced significantly from  $4.5 \pm 0.8$  mm to  $3.4 \pm 1.0$  mm with SRP and from  $4.7 \pm 0.9$  mm to  $3.8 \pm 1.1$  mm with FMS ( $P < 0.001$ ). PD decreased from  $4.4 \pm 0.6$  mm to  $3.3 \pm 0.9$  mm in the SRP group and from  $4.5 \pm 0.7$  mm to  $3.5 \pm 1.0$  mm in the FMS group ( $P < 0.001$ ). BOP was reduced from  $63.6\% \pm 45.3\%$  to  $29.0\% \pm 42.6\%$  in the SRP group and from  $59.6\% \pm 43.8\%$  to  $28.6\% \pm 38.3\%$  in the FMS group ( $P < 0.001$  and  $P = 0.001$ , respectively). There were no significant differences between the groups with respect to CAL gain, PD, and BOP reduction.

**Conclusion:** Both therapy modalities have the same positive influence on clinical outcome at premolar and molar teeth with PDs of 4 to 6 mm. *J Periodontol* 2007; 78:2135-2142.

### KEY WORDS

Infection control; periodontal disease; randomized clinical trial; therapy.

\* Department of Conservative Dentistry and Periodontology, University of Leipzig, Leipzig, Germany.

The disruption and elimination of supra- and subgingival dental biofilm is essential to reduce the infection and inflammation of periodontal tissues.<sup>1,2</sup> The non-surgical procedure of scaling and root planing (SRP) is the standard protocol involving consecutive treatment of the root surfaces per quadrant at 1- to 2-week intervals. In the literature, the terminology for this non-surgical procedure is diverse and includes scaling and root planing,<sup>3</sup> supra- and subgingival debridement,<sup>1,4</sup> quadrant root planing,<sup>5,6</sup> and partial-mouth disinfection.<sup>5,7,8</sup> The procedure is effective in patients with chronic periodontitis<sup>9-11</sup> and results in marked clinical improvement.<sup>3,9</sup> SRP leads to a decrease of the total subgingival microbial counts.<sup>1,11</sup> Reduction in the periodontopathogens occurs only partly, at least temporarily, and recolonization of the periodontal pockets with all of the clinical signs of periodontal disease might occur.<sup>12</sup> Supportive periodontal treatment was adopted to provide a periodic decrease in the microbial load, to interrupt the re-establishment of the biofilm, and to prevent or reverse any damage to the periodontal attachment for long-term stability.<sup>1,13</sup>

Hand and power-driven instruments (sonic or ultrasonic) are used for instrumentation of the root surfaces. The efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis for single-rooted

doi:10.1902/jep.2007.070010

2135

## Systemic use of metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: a pilot study using clinical, microbiological, and enzymatic evaluation

### *Utilização sistêmica do metronidazol no tratamento da doença periodontal crônica: estudo piloto sobre avaliação clínica, microbiológica e enzimática*

Solange Alonso Vergani\*  
Emílio Barbosa e Silva\*  
Adriana Helena Vinholis\*  
Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio\*\*

**ABSTRACT:** The aim of the present parallel, double-blind investigation was to evaluate the effect of using systemic metronidazole alone or associated to scaling and root planing on adult chronic periodontal disease, monitored at baseline, 30, 60 and 90 days. Twelve subjects were divided into three groups: the first group (Group I - 22 sites) was submitted to scaling and root planing (SRP) alone; the second group (Group II - 30 sites) received SRP and 250 mg of metronidazole (3 times a day for 10 days), and the third group (Group III - 31 sites) was treated with metronidazole alone. The clinical parameters evaluated were probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), plaque index (PI), gingival index (GI) and bleeding upon probing (BP). Microbiological (BANA test) and enzymatic (Pocket Watch) tests were also performed. All three proposed treatments produced significant improvements in clinical conditions of subjects, from baseline, 30, 60 and 90-day period, except for clinical attachment level. The results obtained by microbiological and enzymatic tests did not show statistical differences among the groups for the 90-day period ( $r = 0.7924$  and  $r = 0.7757$ , respectively). In relation to clinical parameters, statistical differences among groups were observed only for the gingival index ( $p = 0.0261$ ) between Groups I and II, and probing depth ( $p = 0.0124$ ) between Group I and the others. We conclude that the use of systemic metronidazole did not produce additional effects on the microbiological conditions of these patients with chronic periodontal disease.

**DESCRIPTORS:** Periodontal diseases; Metronidazole; Aspartate aminotransferase.

**RESUMO:** O objetivo do presente estudo paralelo, duplo-cego foi o de avaliar os efeitos do uso do metronidazol sistêmico, associado ou não à raspagem e ao alisamento radicular, sobre a doença periodontal crônica do adulto, observados inicialmente, nos 30, 60 e 90 dias. Foram selecionados 12 pacientes, distribuídos em 3 grupos: o primeiro grupo (Grupo I - 22 sítios) foi submetido a raspagem e alisamento radicular (RAR) somente; o segundo grupo (Grupo II - 30 sítios) recebeu RAR e 250 mg de metronidazol (3 X/dia, durante 10 dias); o terceiro grupo (Grupo III - 31 sítios) foi tratado somente com metronidazol. Os parâmetros clínicos avaliados foram profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NI), índice de placa (IP) e gengival (IG) e sangramento à sondagem (SS). Os pacientes foram submetidos, ainda, à análise microbiológica (BANA) e enzimática ("Pocket Watch"). Os três tratamentos propostos melhoraram significativamente as condições clínicas dos pacientes no início, e nos períodos de 30, 60 e 90 dias, exceto para o nível de inserção clínica. As análises microbiológica e enzimática não apresentaram diferença estatística entre os três grupos para o período de 90 dias ( $r = 0,7924$  e  $r = 0,7757$ , respectivamente). Já nos parâmetros clínicos, encontrou-se diferença estatística somente para o índice gengival ( $p = 0,0261$ ) entre os Grupos I e II e, para a profundidade de sondagem, ( $p = 0,0124$ ) entre o Grupo I e os outros grupos. Pode-se concluir que o uso do metronidazol sistêmico não produziu efeitos adicionais na microbiota de pacientes com doença periodontal crônica.

**DESCRIPTORES:** Doenças periodontais; Metronidazol; Aspartato aminotransferase.

## INTRODUCTION

The treatment of periodontal diseases has been carried out by means of mechanical elimi-

nation of supra- and subgingival biofilm. This procedure alters the biofilm composition, reduces

\*MS; \*\*PhD - Department of Periodontology, School of Dentistry of Araraquara, São Paulo State University.

## Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population II – microbiological results

L. H. Carvalho<sup>1,2</sup>, G. B. D'Avila<sup>1</sup>,  
A. Leão<sup>1</sup>, C. Gonçalves<sup>2</sup>,  
A. D. Haffajee<sup>3</sup>, S. S. Socransky<sup>3</sup>  
and M. Feres<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Periodontology, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ);

<sup>2</sup>Department of Periodontology, Gama Filho University (UGF), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup>Department of Periodontology, The Forsyth Institute, Boston MA, USA <sup>4</sup>Dental Research Division, Department of Periodontology, Guarulhos University (UnG), Sao Paulo, Brazil

Carvalho LH, D'Avila GB, Leão A, Gonçalves C, Haffajee AD, Socransky SS, Feres M. Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population II – microbiological results. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 406–411. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.01721.x. © Blackwell Munksgaard, 2005.

### Abstract

**Objective:** The current investigation evaluated changes in levels and proportions of 39 bacterial species in subgingival plaque samples after scaling and root planing (SRP) alone or in combination with systemic metronidazole and/or professional cleaning in subjects with chronic periodontitis.

**Methods:** Forty-four adult subjects (mean age 45 ± 6 years) with periodontitis were randomly assigned in four treatment groups, a control (C, n = 10) that received SRP and placebo and three test groups treated as follows: T1 (n = 12): SRP and metronidazole (M, 400 mg tid) for 10 days; T2 (n = 12): SRP, weekly professional supragingival plaque removal for 3 months (PC) and placebo; and T3 (n = 10): SRP, M and PC. Subgingival plaque samples were taken from seven sites per subject at baseline and 90 days post-therapy. Counts of 39 subgingival species were determined using checkerboard DNA–DNA hybridization. Significance of differences over time was determined using the Wilcoxon signed ranks test and among groups using ANCOVA.

**Results:** The mean counts of the majority of the species were reduced post-therapy in the 4 treatment groups. Counts ( $\times 10^5 \pm$  SEM) of *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* and *D. sputum* were significantly reduced in groups T2 and T3. Levels of beneficial species, such as some *Actinomyces* species, *Veillonella parvula*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis* and *Streptococcus gordonii* were minimally affected in levels when the combined therapy was applied (T3). Mean proportions of red complex species decreased from 18.4% at baseline to 3% at 90 days post-therapy in group T3 ( $p < 0.01$ ), from 25.8% to 2.3% in group T2 ( $p < 0.01$ ), from 17.7% to 5.6% in group T1 ( $p < 0.05$ ) and from 19.4% to 8.8% in group C (NS). Proportions of the suspected periodontal pathogens from the orange complex were also markedly reduced in groups T2 and T3.

**Conclusions:** All treatments reduced counts and proportions of red complex species. Adjunctive therapy appeared to have a greater effect and also affected members of the orange complex.

**Key words:** antibiotic; metronidazole; periodontal disease; periodontal therapy; professional cleaning; scaling and root planing; subgingival plaque; supragingival plaque; treatment

Accepted for publication 15 October 2004



## Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis

A. D. Haftajee, M. Patel,  
S. S. Socransky  
Department of Periodontology, The Forsyth  
Institute, Boston, MA, USA

Haftajee AD, Patel M, Socransky SS. Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 148–157. © 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Blackwell Munksgaard.

**Background/aim:** To examine subgingival microbiological changes in chronic periodontitis subjects receiving scaling and root planing (SRP) alone or with systemically administered azithromycin, metronidazole or a sub-antimicrobial dose of doxycycline. **Methods:** Ninety-two periodontitis subjects were randomly assigned to receive SRP alone or combined with azithromycin, metronidazole or sub-antimicrobial dose doxycycline. Subgingival plaque samples taken at baseline, 2 weeks, and 3, 6, and 12 months were analyzed for 40 bacterial species using checkerboard DNA–DNA hybridization. Percentage of resistant species and percentage of sites harboring species resistant to the test antibiotics were determined at each time-point.

**Results:** All treatments reduced counts of red complex species at 12 months, although no significant differences were detected among treatment groups for most species at all time-points. Both antibiotics significantly reduced counts of red complex species by 2 weeks. Percentage of resistant isolates increased in plaque samples in all adjunctive treatment groups, peaking at the end of administration, but returned to pretreatment levels by 12 months.

**Conclusion:** The significant reduction of red and orange complex species at 2 weeks in the subjects receiving SRP plus azithromycin or metronidazole may have contributed to a better clinical response in these treatment groups. Therapy did not appear to create lasting changes in the percentage of resistant isolates or sites harboring resistant species.

**Keywords:** antibiotic; antibiotic resistance; azithromycin; chronic periodontitis; metronidazole; periodontal pathogens; periodontal therapy; scaling and root planing; sub-antimicrobial dose doxycycline.

Anna D. Haftajee, Department of Periodontology, The Forsyth Institute, 140 The Fenway, Boston, MA 02115, USA  
Tel: +1(617) 862 8343;  
fax: +1(617) 262 4021;  
e-mail: ahaftajee@forsyth.org  
Accepted for publication June 5, 2007

In an earlier paper, the clinical effects of systemically administered azithromycin, metronidazole or sub-antibacterial dose doxycycline (SDD) as adjuncts to scaling and root planing (SRP) were examined (10). It was found that subjects receiving the systemically administered antibiotics, azithromycin or metronidazole, showed greater clinical improvement at 12 months post-therapy compared with subjects receiving SRP only and that the difference among groups was more marked at sites with initially deeper pockets. The dosage,

duration, and mechanism of action of the three adjunctive agents are quite different and thus, the effects on the subgingival microbiota were examined. To date, there are few studies examining the changes in the subgingival microbiota in subjects receiving these adjunctive agents and no 'head to head' comparison.

Although it has been shown that bacterial species residing in biofilms are much more resistant to antibiotics than the same species in a planktonic state (1, 2, 11, 20), antibiotics have been used frequently in the

treatment of periodontal infections. Of the single antibiotics that have been evaluated, systemically administered metronidazole appeared to have the most consistent beneficial effect on clinical parameters of periodontal diseases and on subgingival plaque composition (29). Metronidazole is attractive for the treatment of patients with chronic periodontitis because the narrow spectrum of this agent is thought to work specifically on the anaerobic microbiota associated with periodontal diseases. Indeed, several investigations suggested that

J Periodontol. 2010 Jan;81(1):15-23.

## Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis.

Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A.

Department of Periodontology, School of Dental Medicine, University of Geneva, Rue Barthélemy-Menn 19, CH-1205 Geneva, Switzerland. Norbert.Cionca@unige.ch

### Abstract

**BACKGROUND:** It has been suggested that use of systemic antibiotics should be limited to patients with specific microbiologic profiles. The main purpose of the present analysis was to study whether microbiologic testing before therapy was of value in predicting which patients would specifically benefit from adjunctive amoxicillin and metronidazole, given in the context of full-mouth scaling and root planing (SRP) within 48 hours. **METHODS:** This was a 6-month, single-center, double-masked, placebo-controlled, randomized longitudinal study. Fifty-one patients received full-mouth periodontal debridement, performed within 48 hours; then, 25 subjects received metronidazole, 500 mg, and amoxicillin, 375 mg, three times a day for 7 days, and 26 received a placebo (control group). Pooled microbiologic samples were taken from the deepest pocket at baseline in each quadrant before and 6 months after treatment. Six periodontal pathogens were quantified by real-time polymerase chain reaction. **RESULTS:** Forty-seven patients were followed for 6 months. After treatment, test subjects had a substantially lower mean number of persisting sites with probing depth >4 mm and bleeding on probing than did control subjects (0.4 versus 3.0;  $P = 0.005$ ; month 6). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (previously *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) could not be detected in the antibiotic group after treatment. However, in the placebo group, three of six subjects positive for *A. actinomycetemcomitans* continued to be positive. Lower frequencies were also noted in the test group for *Porphyromonas gingivalis* ( $P = 0.013$ ) and *Tannerella forsythia* (previously *T. forsythensis*) ( $P = 0.007$ ). However, even subjects testing negative for *A. actinomycetemcomitans* at baseline had a significantly better primary clinical outcome if they received the active drugs. The presence of six putative periodontal pathogens (*A. actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* spp., *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, and *T. forsythia*) quantified prior to therapy was not correlated with the outcome of full-mouth SRP with or without amoxicillin and metronidazole. **CONCLUSION:** Excellent clinical results in the antibiotics group were obtained regardless of the presence or absence of six classic periodontal periopathogens prior to treatment.

PMID: 20059413 | PubMed - indexed for MEDLINE

## ANEXO III

**SENTENCIAS DEL PROGRAMA R, PAQUETE *metacont*** (<http://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta.pdf>)

### **Profundidad de Bolsa**

```
# data(R_PD2)
rpd1 <- metacont(n.e, mean.e, sd.e, n.c, mean.c, sd.c, data=R_PD2, sm="SMD")
plot(rpd1)
rpd1
rpd1
```

### **Nivel de Inserción Clínica**

```
# data (R_AI)
RAL <- metacont(n.e, mean.e, sd.e, n.c, mean.c, sd.c, data=R_AI, sm="SMD")
plot(RAL)
RAL
RAL
```

### **Indice de Placa**

```
# data (R_Plaque)
Plaque<- metacont(n.e, mean.e, sd.e, n.c, mean.c, sd.c, data=R_Plaque,
sm="SMD")
plot(Plaque)
Plaque
```

### **Indice de Sangrado**

```
# data (R_BOP)
RBOP <- metacont(ne, meane, sde, nc, meanc, sdc, data=R_BOP, sm="SMD")
plot(RBOP)
RBOP
```

## **PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

### **Presentaciones a Congresos**

#### *Internacionales*

Bono A, Kremer M, Brunotto M. Validación de lista de chequeo para meta-análisis de periodontitis crónica. IX Jornadas Nacionales de Bioestadística y III Encuentro Odontológico Estadístico. Universidad de Concepción Chile. 7-9 de enero 2009.

#### *Nacionales*

Bono A, Brunotto M. Métodos Multivariados para la validación de Criterios de Selección de meta-análisis de terapia antimicrobiana para periodontitis crónica. XLII Reunión de la Sociedad Argentina de Odontología. San Luis 2009.

### **Participación en congresos**

1. II Jornadas de Epidemiología Clínica, VIII Reunión Red Cochrane Iberoamericana, IX Reunión LatinCLEN. Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Medicina. Dpto. de Epidemiología clínica y bioestadística. Educación Médica continua. Bogota - Colombia.
2. 3er Congreso Iberoamericano de Periodoncia. 30° Reunión de la SAP. ITI Section Meeting, Interfase Periimplantaria: Cómo conservar y recuperar la salud? En 3° Congreso de la Federación Iberoamericana de Periodoncia. Bs. As. - Argentina
3. 2do. Congreso Odontológico del MERCOSUR,
4. X Jornadas de Periodoncia "Homenaje Prof. Dr. Carlos Salle Lolier".
5. IX Encuentro de la Sociedad Latinoamericana de Rehabilitación de la Cara y Prótesis B.M.F. Punta del este - Uruguay.
6. 4° Oral-B Forum/II Simposio Internacional de Periodoncia – UnG, dictado por el Prof. Dr. Arie Jan van Winkelhoff y la Profa. Dra. Magda Feres, Sao Paulo/SP - Brasil.

## **Otros**

Beca Doctoral SECyT (2008 a 2009 -2009 a 2010. Renovación Res HCS 2276/09))

## **Participación en el dictado de cursos con relación al tema de la tesis doctoral**

1. Dictante de Curso - Taller, elaboración redacción y publicación de artículos científicos. Tema: Revisiones sistemática y metanálisis. Organizado por la Secretaria de Ciencia y Técnica, Secretaria de Postgrado de la Facultad de Odontología, U.N.C.
2. Dictado de ateneo en la cátedra de Farmacología y terapéutica, Facultad de Odontología, Cátedra "A" sobre Meta-análisis de ensayos básico-clínicos sobre aplicación de Amoxicilina y/o Metronidazol en la terapéutica de periodontitis crónica.

## INDICE DE FIGURAS

	<b>Páginas</b>
Figura 1 – Diente Humano.....	11
Figura 2 – Diseño Meta-análisis.....	19
Figura 3 – Esquema de selección para meta-análisis.....	29
Figura 4 – Diagrama de Flujo.....	36
Figura 5 – Conglomerado Jerárquico.....	40-41
Figura 6 – Grafico de Barras sobre lista de cotejo.....	41
Figura 7 – Coeficiente Kappa.....	42
Figura 8 – Graficas de los valores de PB.....	45
Figura 9 – Comparación SRP versus Antimic – PB (Fores Plot).....	46
Figura 10 - Gráficas de los valores de NIC.....	48
Figura 11 – Comparacion SRP versus Antimic – NIC (Fores Plot).....	49
Figura 12 - Graficas de los valores de IS.....	51
Figura 13 – Comparacion SRP versus Antimic – Is (Fores Plot).....	52
Figura 14 - Graficas de los valores de IP.....	54
Figura 15 - Comparacion SRP versus Antimic – IP (Fores Plot).....	55

## INDICE DE TABLAS

	<b>Paginas</b>
Tabla 1 – Lista de Cotejo.....	30
Tabla 2 – Tratamiento y rango de edades.....	43
Tabla 3 – P valores de los estudios del meta-análisis.....	44
Tabla 4 – Valores diferencias de medias para PB.....	47
Tabla 5 – Valores diferencias de medias para NIC.....	50
Tabla 6 – Valores diferencias de medias para IS.....	53
Tabla 7 – Valores diferencias de medias para IP.....	56
Tabla 8 – Resumen de los estudios incluidos en meta – análisis.....	91

**Tabla 8. Estudios incluidos en Meta-análisis**

<b>AUTORES</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS</b>	
<b>Carvalho et al. 2004</b>	Lugar	Brasil
	Tiempo del estudio	90 días
	Dosis /tratamiento	400 mg de metronidazol, tres veces al día durante 10 días 400 mg of metronidazole three times a day for 10 days.
	Diseño	RCT
	Participantes	44 individuos
	Rango edad	45+- 6 años
<b>Feres et al., 2001</b>	Lugar	EUA
	Tiempo del estudio	360 días
	Dosis /tratamiento	500 mg amoxicilina en combinación con 250 mg metronidazol por 14 días
	Diseño	RTC
	Participantes	17 individuos
	Rango edad	Mayores de 20 años de edad
<b>Feres et al., 2002</b>	Lugar	EUA
	Tiempo del estudio	90 días
	Dosis /tratamiento	amoxicilina 500mg, 3 veces diariamente por 14 días o metronidazol 250mg, 3 veces diariamente por 14 días
	Diseño	RTC
	Participantes	20 individuos
	Rango edad	Mayores de 20 años
<b>López et al. 2000</b>	Lugar	Chile
	Tiempo del estudio	12 meses
	Dosis /tratamiento	400 mg de metronidazol 3 veces al día por 10 días 400 mg of metronidazole three times a day for 10



		days.
<b>Knöfler et al., 2007</b>	Diseño	RTC
	Participantes	46 participantes
	Rango edad	Entre 36 y 68 años de edad
	Lugar	Alemania
	Tiempo del estudio	12 meses
<b>Vergani et al., 2004</b>	Dosis /tratamiento	No indica forma de administración
	Diseño	RTC
	Participantes	37 Individuos
	Rango edad	Entre 37 y 65 años de edad
	Lugar	Brasil
<b>Carvalho et al. 2005</b>	Tiempo del estudio	90 días
	Dosis /tratamiento	250 mg de metronidazol 3 veces al día por 10 días
	Diseño	RTC
	Participantes	20 individuos
	Rango edad	Entre 29 y 63 años de edad
<b>Cionca et al. 2009</b>	Lugar	Brasil
	Tiempo del estudio	90 días
	Dosis /tratamiento	400 mg metronidazol, 3 veces al día por 10 días
	Diseño	RTC
	Participantes	44 individuos
<b>Haffajee et al. 2008</b>	Rango edad	45 +- 6 años de edad
	Lugar	Suiza
	Tiempo del estudio	6 meses
	Dosis /tratamiento	Metronidazol 500 mg, amoxicilina 375 mg 3 veces al día por 7 días
	Diseño	RCT
<b>Haffajee et al. 2008</b>	Participantes	51 individuos
	Rango edad	No especificado
	Lugar	EUA
	Tiempo del estudio	12 meses

estudio	
Dosis /tratamiento	Metronidazol 250 mg 3 veces diariamente por 14 días
Diseño	RCT
Participantes	92 individuos
Rango edad	Mayores de 20 años

**Abrev.:** *RTC*: ensayo clínico aleatorizado (randomized trial controlled); *A*: amoxicilina; *M*: metronidazol; *EUA*: Estados Unidos de América. \*En todos los estudios los participantes estaban ajustado por la higiene oral.