



FACULTAD  
DE **ODONTOLOGÍA**  
UNIVERSIDAD FINIS TERRAE

**Comparación de efectividad de  
amoxicilina/metronidazol y de azitromicina  
como terapia coadyuvante durante el  
tratamiento periodontal no quirúrgico en  
pacientes con periodontitis crónica severa generalizada.  
Revisión sistemática.**

EMERSON GUERRERO JOFRÉ  
FELIPE IGLESIAS MARTÍNEZ

Tesis presentada a la Facultad de Odontología de la Universidad Finis Terrae,  
para optar al título de Cirujano Dentista

Profesor Guía: Dra. Pamela Pérez González  
Dr. Hugo Buitano Faundez

Santiago, Chile

2022

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecer a nuestros tutores, la Dra. Pamela Pérez y el Dr. Hugo Buitano quienes nos han apoyado en todo este proceso de manera constante, siempre dispuestos a resolver nuestras dudas, su apoyo en esta etapa final de nuestra carrera y su buena disposición que entregan como docentes.

Agradecemos a nuestras familias por el apoyo y motivación para cumplir nuestros objetivos.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN:</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT:</b>	<b>ii</b>
<b>INTRODUCCIÓN:</b>	<b>1-3</b>
<b>MARCO TEÓRICO:</b>	<b>4-17</b>
<b>HIPÓTESIS:</b>	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS:</b>	<b>18</b>
<b>METODOLOGÍA:</b>	<b>19-21</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS:</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS:</b>	<b>22-35</b>
<b>DISCUSIÓN:</b>	<b>36-41</b>
<b>CONCLUSIONES:</b>	<b>42</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:</b>	<b>43-48</b>
<b>ANEXOS:</b>	<b>49-61</b>

## RESUMEN

**Objetivo general:** Establecer si la amoxicilina más metronidazol es más efectiva que la azitromicina como terapia coadyuvante durante el tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ) en pacientes diagnosticados con periodontitis crónica severa generalizada.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura según el protocolo PRISMA utilizando las bases de datos PubMed y Scielo. Se incluyeron ensayos clínicos que hayan utilizado amoxicilina con metronidazol, azitromicina o ambos como coadyuvante al TPNQ, publicados en los últimos 10 años. Se utilizaron las variables reducción de profundidad al sondaje (PS), reducción de sangrado al sondaje (SS) y reducción de nivel de inserción clínica (NIC).

**Resultados:** Un total de 184 artículos fueron revisados, de los cuales 7 ensayos clínicos cumplieron con los criterios y fueron incluidos en la revisión. Tres de éstos utilizaron amoxicilina con metronidazol, uno utilizó azitromicina y tres utilizaron ambos antibióticos en sus grupos de estudio.

**Conclusiones:** Ambos esquemas antibióticos utilizados en los ensayos clínicos (azitromicina y amoxicilina con metronidazol) como coadyuvantes al TPNQ en pacientes con periodontitis crónica severa generalizada, obtuvieron mejores resultados en los parámetros clínicos de PS, SS y NIC al ser comparados con TPNQ sin uso de antimicrobianos

La terapia antibiótica de amoxicilina con metronidazol, utilizada en la TPNQ, logra resultados significativamente mejores que azitromicina según los parámetros clínicos de PS, SS y NIC.

Se sugiere que estudios futuros implementen otros esquemas antibióticos para determinar alternativas más efectivas como coadyuvantes en el TPNQ.

## ABSTRACT

**Objective:** To establish whether amoxicillin plus metronidazole is more effective than azithromycin as adjunctive therapy during non-surgical periodontal treatment (NSPT) in patients diagnosed with generalized severe chronic periodontitis.

**Methodology:** Systematic review of the literature according to the PRISMA protocol using the PubMed and Scielo databases. Clinical trials that have used amoxicillin with metronidazole, azithromycin or both as an adjuvant to NSPT, published in the last 10 years were included. The variables probing depth reduction (PD), bleeding on probing reduction (BOP) and clinical attachment level reduction (CAL) were used.

**Results:** A total of 184 articles were reviewed, of which 7 met the eligibility criteria and were included in the review. Three of these used amoxicillin with metronidazole, one obtained azithromycin, and three used both antibiotics in their study groups.

**Conclusions:** Both antibiotic regimens used in clinical trials (azithromycin and amoxicillin with metronidazole) as adjuvants to NSPT in patients with generalized chronic periodontitis, achieve better results in the clinical parameters of PD, CAL and BOP when compared to NSPT without use of antimicrobials

The antibiotic therapy of amoxicillin with metronidazole, used in NSPT, achieves significantly better results than azithromycin according to clinical parameters of PD, BOP and CAL.

It is suggested that future studies implement other antibiotic schemes to determine more effective alternatives as adjuvants in NSPT.

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica de los tejidos de inserción del diente, estando su causa relacionada a un desequilibrio de la microbiota con proliferación de bacterias periodontopatógenas debido al acumulo de biofilm (1). El edema, la inflamación y el daño generado por las bacterias permiten la formación de sacos periodontales, un nicho ecológico que se caracteriza por la presencia de una mayor proporción de bacterias Gram negativo y anaerobios facultativos y estrictos, produciendo una pérdida de inserción progresiva (2).

El abordaje del tratamiento de la periodontitis inicialmente es el tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ). El objetivo del TPNQ es el control del biofilm disbiótico, mediante su desorganización en forma mecánica, así como la remoción de factores retentivos de éste, como el cálculo dental. En presencia de sacos periodontales es necesario el pulido y alisado radicular (3). Requiriendo motivación del paciente, instrucción de higiene oral y control de factores de riesgo de la enfermedad. En caso de ser necesario, el tratamiento periodontal quirúrgico (TPQ) permite una mejor accesibilidad y el establecimiento de una correcta morfología gingival para facilitar el control de biofilm (4). Para complementar tanto la TPNQ como la TPQ, es posible recurrir al apoyo farmacológico, como lo son los antibióticos.

Los antibióticos como complemento para el TPNQ han sido descritos en la literatura en casos de persistencia de sacos periodontales y recidiva de la enfermedad (5,6,7). La prescripción y administración de antibióticos en odontología siempre debe realizarse de manera juiciosa y justificada según cada caso.

Los antibióticos comúnmente utilizados como complemento al TPNQ son de amplio espectro, incluyendo beta-lactámicos, tetraciclinas, macrólidos y lincosamidas. Sin embargo, el uso de antibióticos de manera indiscriminada ha permitido el desarrollo de cepas bacterianas resistentes a antimicrobianos, amenazando el tratamiento exitoso de enfermedades infecciosas (8). Se ha establecido que la penicilina es uno de los antibióticos con mayor número de casos de alergia a medicamentos en el mundo. Se estima que su prevalencia varía entre el 6 al 25% según región.(9) La

terapia combinada de amoxicilina y metronidazol se ha descrito como la primera opción, mostrando buenos resultados gracias al amplio espectro de la amoxicilina contra cocos Gram positivo, bacilos Gram positivo y bacilos Gram negativo más la cobertura de anaerobios que otorga metronidazol.(10,11) No obstante, surge la necesidad de contar alternativas a este esquema antibiótico señalado, debido a las potenciales reacciones alérgicas y/o adversas. La azitromicina pareciera ser una opción atractiva debido a su posología y limitados efectos secundarios, teniendo un espectro de acción contra bacterias Gram positivo y anaerobios Gram negativo (12). Estudios han demostrado su eficacia como complemento a la TPNQ (13,14).

La periodontitis crónica severa es un problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia, afectando al 10.8% de la población mundial en 2010 (15,16). Un estudio nacional de salud bucal realizado en 2007 por Gamonal et al. en 2010, estableció una pérdida de inserción clínica de 4 mm o más en al menos un diente en el 93,4 % de los adultos entre 35 y 44 años y en el 97,5% de los adultos mayores entre 65 y 74 años de edad (17).

Estudios han comprobado los beneficios del uso de antibióticos como complemento al TPNQ, observándose menor profundidad al sondaje y menor índice de sangrado en comparación al TPNQ sin administración de antibióticos (18,19). La elección de un esquema antibiótico en particular sigue siendo un tema controversial, existiendo múltiples opciones posibles de antibacterianos que difieren en dosificación, espectro de acción, reacciones adversas e interacciones, por lo que al momento de indicar estos agentes se debe tener siempre consideración de los factores del paciente (22). La elección del esquema dependerá de las necesidades del paciente, ya que pueden ser utilizados en casos de diagnóstico de abscesos periodontales, gingivitis necrotizante, pacientes que requieran el uso profilaxis antibiótica, entre otros (23,24,25).

Por este motivo, en este estudio se realizará una revisión sistemática con la finalidad de establecer si la amoxicilina más metronidazol es más efectiva que la azitromicina como terapia coadyuvante durante el tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes diagnosticados con periodontitis crónica severa generalizada.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal es una patología crónica, compleja y multifactorial que comienza como una gingivitis, la cual corresponde a una inflamación del periodonto de protección, y que posteriormente puede evolucionar a una periodontitis, donde se ve vulnerado, además del periodonto de protección, el periodonto de inserción, produciéndose reabsorción del hueso alveolar y pérdida del tejido de sostén de los dientes. Esta enfermedad multifactorial inicia con una acumulación de biofilm debido, principalmente a una escasa higiene oral; además, el inicio y progresión de estas patologías periodontales pueden verse influenciadas por enfermedades sistémicas, factores hormonales, fármacos, desnutrición, trauma oclusal, cepillado traumático, etc. (2,22,26,27).

La etiología de la enfermedad periodontal está asociada a un biofilm dental disbiótico, en donde existe una mayor proporción de bacterias patógenas que surgen al permitir que el biofilm se acumule, madure y su ambiente interno se torne más anaerobio; la presencia de estas especies producirá una respuesta inflamatoria a nivel de los tejidos periodontales. Existe formación de un biofilm adherido a superficies dentarias, lo que inducirá a que las células epiteliales gingivales produzcan mediadores químicos de la inflamación. Esta respuesta genera edema del tejido gingival permitiendo la infiltración de células del sistema inmune como neutrófilos (PMNN), monocitos, macrófagos y linfocitos. La acumulación de PMNN en el surco gingival y la liberación de sus enzimas dañan las bacterias, pero al mismo tiempo genera injurias sobre el mismo tejido gingival. El daño sobre los tejidos, el edema y la inflamación permiten una mayor profundización del surco gingival, la cual se denomina saco periodontal; este nicho ecológico permite la colonización de bacterias anaeróbicas facultativas y estrictas proteolíticas lo cual aumenta la inflamación y la infiltración de PMNN, y por lo tanto, la degradación de tejido conectivo y hueso (2).



La enfermedad periodontal puede ser modificada por factores de riesgo sistémicos o locales. Entre los factores de riesgo locales podemos encontrar restauraciones desajustadas, mal posiciones dentarias, lesiones cervicales y tártaro entre otros; los cuales actúan como factores retentivos de placa bacteriana. Por otro lado, entre los factores de riesgo sistémicos demostrados podemos encontrar el tabaquismo y la Diabetes Mellitus (28). El tabaco genera vasoconstricción periférica del tejido gingival impidiendo la respuesta inflamatoria normal ante injurias por bacterias y procesos de reparación de tejidos dañados debido a la disminución de migración celular de fibroblastos, se puede evidenciar alteraciones en la actividad de PMNN, disminuyendo quimiotaxis, adherencia a superficies tisulares y fagocitosis y existe una capacidad proliferativa disminuida de linfocitos Th2 afectando los procesos de la inmunidad humoral. Los macrófagos también presentan alteraciones como una mayor liberación de interleucina-1 y prostaglandina E2 (29,30). La Diabetes Mellitus produce una respuesta inflamatoria inadecuada en presencia de periodontopatógenos de la microbiota gingival, debido a alteraciones de la función de PMNN y linfocitos. También existe una disminución de síntesis de colágeno y de reparación de tejidos debido a la hiperglucemia. Estos mecanismos no sólo agravan la enfermedad periodontal, sino que provocan una mayor susceptibilidad a infecciones en el paciente. La relación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal es bidireccional, es decir, un mal control de la enfermedad periodontal provoca un estado proinflamatorio en el paciente diabético que se asocia al desarrollo de resistencia a la insulina. Por otro lado, un mal control glicémico puede inducir una enfermedad periodontal más severa y una destrucción acelerada debido a la respuesta inflamatoria exacerbada frente a periodontopatógenos, la dificultad en la resolución de la inflamación y reparación de los tejidos (31,32).

## **2. Epidemiología de la enfermedad periodontal**

Según la Organización Mundial de la Salud, se estima que la enfermedad periodontal en estadios severos afecta aproximadamente a un 14% de la población adulta en el mundo. En Chile la periodontitis se considera un problema de salud

pública debido a su elevada prevalencia en la población, siendo esta la enfermedad crónica inflamatoria que más se observa en humanos (15). Esta enfermedad afecta la función masticatoria, causando pérdidas dentales, estado nutricional, problemas en el habla, lo que compromete considerablemente la calidad de vida desde un punto de vista social y económico de los que la padecen. Según estudios realizados entre los años 2007 y 2009, el Ministerio de Salud (MINSAL) transmitió los datos sobre la prevalencia de la gingivitis en niños que acuden a educación primaria de la zona norte y centro de Chile, donde los pacientes de 2 y 4 años de edad, presentaban una prevalencia de 32,6% y 45% de gingivitis, respectivamente, aumentando a 55,1% en niños de 6 años y a 66,9% a los 12 años, donde se dejó en claro que la prevalencia a la enfermedad aumentaba según la condición socioeconómica de cada niño, donde los estratos más bajos en zonas rurales presentaron mayor prevalencia de esta enfermedad, evidenciando las desigualdades en oportunidades de salud oral en esta población. Los estudios actuales que existen sobre prevalencia de periodontitis en Chile demuestran que existe una condición desfavorable periodontalmente en la población desde la adolescencia, lo que podría explicar el hecho de que exista una gran cantidad de población adulta desdentada (15).

Un estudio realizado en Santiago de Chile reveló que un 69,2% de la población entre 12 y 21 años presentaban un nivel de inserción clínica (NIC) mayor o igual a 1 mm, y un 4.5% con pérdida mayor o igual a 3mm (33). El daño periodontal aumenta con la edad, en presencia de hábito tabáquico, siendo mayor en mujeres que en hombres y afectando a los grupos sociales más vulnerables. La prevalencia según pérdida de inserción clínica mayor o igual a 2mm en escolares observado en este estudio es mayor al observado entre escolares de alto riesgo en el Reino Unido, como también en escolares suecos con diferentes antecedentes socioeconómicos, pero inferior al que se observa en niños de establecimientos rurales de EE.UU (33). Un estudio nacional de salud bucal realizado en 2007 por Gamonal et al. (2010), estableció una pérdida de 4 mm o más en al menos un diente en el 93,4 % de los adultos entre 35 y 44 años y en el 97,5% de los adultos mayores entre 65 y 74 años

de edad. Además, evidenció una pérdida mayor o igual a 6 mm en el 58,3% en adultos y 81,4% en adultos mayores (17).

### 3. Biofilm dental

El biofilm corresponde a un ecosistema que presenta comunidades de microorganismos pertenecientes a diversas especies y una matriz extracelular formada por exopolisacáridos. Esta estructura puede desarrollarse adherida a la superficie del tejido dental. El biofilm presente en la cavidad oral se caracteriza por ser polimicrobiano, metabólicamente activo y potencialmente patogénico. Las superficies dentarias poseen una película adquirida formada por saliva y fluido gingival crevicular. Inicialmente ocurre una adhesión a esta película adquirida con un predominio de estreptococos Gram positivo anaerobios facultativos, pudiéndose encontrar entre ellos, especies bacterianas que poseen fimbrias tales como *S. salivarius*, *S. mitis*, y *S. mutans*. Socransky definió este grupo como complejo amarillo, donde se encuentran los colonizadores tempranos. Se describieron otros como el grupo verde, donde se encuentran *Capnocytophaga* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo a; grupo morado con *Veillonella parvula* y *Actinomyces odontolyticus* y especies de *Actinomyces* en el grupo azul. Estas especies forman una estructura rica en proteínas y polisacáridos permitiendo la posterior coagregación bacteriana, facilitando la proliferación de bacterias Gram negativo del grupo naranja, entre las que se encuentra un predominio de *Fusobacterium nucleatum* y en menor proporción *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, entre otros. Se describe una coagregación de *F. nucleatum* con múltiples bacterias, entre ellas *Porphyromona gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tanarella forsythia*. Estas bacterias son anaerobias estrictas pertenecientes al grupo rojo, las cuales pueden habitar gracias al nicho ecológico formado en el saco periodontal. Este grupo presenta una fuerte asociación con la periodontitis en análisis microbiológicos de placa de sacos periodontales (18).

La estructura de biofilm otorga propiedades fisiológicas que representan una ventaja respecto a bacterias planctónicas como una mayor resistencia a cambios ecológicos

permitiéndoles sobrevivir bajo condiciones de nutrición limitada, una resistencia mejorada frente a agentes antimicrobianos y a mecanismos de defensa del huésped. Se ha observado acumulación de enzimas como betalactamasa y formaldehído deshidrogenasa en la matriz extracelular que permiten la inactivación de antibióticos hidrofílicos. La transferencia horizontal de genes entre bacterias se ha identificado como el principal mecanismo responsable del creciente número de cepas resistentes a antimicrobianos (19).

#### **4. Tratamiento periodontal**

El control del biofilm disbiótico de la enfermedad periodontal puede ser logrado de forma no quirúrgica y quirúrgica.

El tratamiento periodontal es dividido en las siguientes fases:

Fase sistémica: El objetivo de esta fase es eliminar o disminuir el impacto de las condiciones sistémicas en los resultados del tratamiento, protegiendo al paciente y los profesionales de la salud de peligros infecciosos. Se incluyen las variables y consideraciones específicas que tienen un impacto directo en la etiología de la periodontitis. Es crucial la realización de interconsultas para el diagnóstico de enfermedades no diagnosticadas o el control de enfermedades que requieran compensación previo al inicio del tratamiento con el odontólogo.

El tabaco es un factor de riesgo comprobado en la enfermedad periodontal, por lo que en esta fase se debe realizar consejería tabáquica para motivar al paciente a dejar este hábito paulatinamente hasta lograr el cese total y controlar de mejor manera la enfermedad periodontal.

La diabetes es el otro factor de riesgo comprobado que afecta directamente en el aumento de severidad y grado de la periodontitis. Estos pacientes deben estar controlados por su médico antes de iniciar un tratamiento periodontal para lograr mayor éxito.

El tratamiento periodontal induce una bacteremia al momento de realizarse, por lo que aquellas personas que necesiten una profilaxis antibiótica, deben venir con la prescripción apropiada antes de realizar el tratamiento (22).

Fase etiológica: El objetivo de esta fase es lograr condiciones óptimas de higiene y libre de infecciones a través de la eliminación de placa calcificada y no calcificada y de sus factores retentivos. La educación y motivación del paciente juega un papel esencial para su éxito. Se debe realizar instrucción de higiene oral (IHO) para lograr hábitos de higiene con una técnica de cepillado correcta y adecuada para el paciente. En el TPNQ, el profesional deberá desorganizar el biofilm disbiótico y eliminar los depósitos duros, que actúan como reservorio de bacterias anaerobias estrictas y facultativas, mediante destartraje supragingival y subgingival. En sacos profundos se requerirá de pulido y alisado radicular (3).

Reevaluación periodontal: Se debe evaluar el éxito del tratamiento inicial mediante la utilización de parámetros como índice de higiene oral, índice gingival, PS y SS. Al analizar los resultados se podrá determinar si se logró una estabilidad periodontal lo que permitirá continuar con la siguiente fase del tratamiento. En caso de no lograrse, se deberá realizar un retratamiento. En el tratamiento de gingivitis, se realizará la reevaluación periodontal, 2 semanas después de terminada la instrumentación periodontal. En casos de periodontitis, se realizará la reevaluación periodontal, 4 a 6 semanas de terminada la instrumentación periodontal (3).

Fase correctiva: Incluye procedimientos que tienen como objetivo rehabilitar la función y estética que haya sido afectada. Puede incluir operatoria directa e indirecta, ajuste oclusal, tratamiento endodóntico, ortodóntico, colocación de implantes, regularización de reborde y confección de prótesis según las necesidades del paciente. También se puede encontrar el TPQ, que tiene como objetivo crear accesibilidad para lograr un correcto pulido y alisado radicular, así como también establecer una correcta morfología gingival para facilitar el control de placa bacteriana, siendo de mayor utilidad en sitios con compromiso de furca o

defectos intraóseos para de esta forma lograr la disminución de la profundidad al sondaje aumentada (4).

Fase de mantención: Un tratamiento periodontal puede fracasar o ser menos efectivo al no acompañarlo de un control de mantención adecuado de biofilm oral. Estudios revelan que la terapia de soporte periodontal (TPS) que se realiza de forma constante se asocia a menor pérdida dentaria y a menor profundidad al sondaje en pacientes ya periodontalmente tratados. En las visitas de mantención de los pacientes, se realiza un examen extra e intraoral de los dientes, tejidos blandos y periodontales reevaluando cada factor que pueda retener placa, como también signos de traumatismos oclusal, también se evalúa la profundidad al sondaje, sangrado al sondaje, y supuración de cada diente definiendo el NIC antes y después del tratamiento para así anotar los cambios presentes al momento de la mantención y comprobar que la enfermedad no progrese. El profesional debe reforzar los hábitos de higiene oral del paciente, eliminar cálculo y placa presente si es necesario cada vez que el paciente acuda a control y sea necesario. En los pacientes con riesgo alto y moderado de presentar caries dental, se aplica flúor barniz, prescribiendo colutorios y dentífricos fluorados para calmar la sensibilidad dentinaria que podría provocar el destartraje efectuado. La frecuencia que debe acudir el paciente a controles post tratamiento va a depender según las necesidades del paciente como también el riesgo que tiene la enfermedad de progresar. Es importante dejar en claro al paciente sobre los factores de riesgo que presenta y motivar a producir un cambio positivo para mejorar el pronóstico del tratamiento (22).

La remoción mecánica de biofilm mediante medidas básicas de higiene como cepillado, uso de seda dental y destartraje realizado por el profesional pueden resolver cuadros periodontales leves a moderados, sin requerir de la administración de antibióticos.

Sin embargo, existe la posibilidad de que el TPNQ no sea suficiente para detener la progresión y lograr la remisión de la enfermedad periodontal de manera eficaz, debido a la dificultad de desorganizar el biofilm especialmente en el fondo de sacos

periodontales profundos. La imposibilidad de acceso con los instrumentos periodontales a sitios anatómicos como concavidades radiculares o furcaciones y la capacidad de algunos patógenos como *A. actinomycetemcomitans* de invadir tejidos periodontales, túbulos dentinarios o sitios no dentales como dorso lingual o tonsilas, son factores que pueden generar una recidiva de la enfermedad (2). En la literatura se ha descrito el uso de antimicrobianos de forma coadyuvante y particularmente en cuadros periodontales de mayor severidad, logrando mejores resultados durante el TPNQ, en torno a la reducción de PS, SS y reducción de pérdida de inserción clínica (5,6).

## **5. Indicaciones de uso de antibióticos en periodoncia**

En odontología los antibióticos suelen ser indicados en casos de infecciones que cursan con compromiso del estado general. En periodoncia su uso se reserva como complemento al tratamiento periodontal en pacientes que presenten enfermedades sistémicas que modifiquen la respuesta inmunoinflamatoria ya que la periodontitis en raros casos presenta compromiso del estado sistémico del paciente, salvo en las urgencias periodontales (22, 23, 24).

Una de las indicaciones corresponde a la gingivitis necrotizante que es una infección aguda del tejido gingival. Se caracteriza por un comienzo brusco, dolor intenso, sangramiento gingival y ulceraciones/necrosis de papilas interdentarias. Se ha identificado como factor etiológico la invasión de fusobacterias y espiroquetas. Se asocia a compromiso del sistema inmune. El tratamiento indicado es la remoción mecánica de placa bacteriana y debridación de tejido necrótico. El uso de enjuague de clorhexidina al 0,12% ha mostrado buenos resultados. La indicación de uso de antibióticos en esta enfermedad aguda corresponde a cuando existe compromiso del estado general del paciente o en pacientes inmunodeprimidos, siendo la primera opción Metronidazol, debido a su efectividad contra anaerobios estrictos (23,34).

Otras de las condiciones periodontales agudas en las cuales se puede indicar el uso de antibiótico es en absceso periodontal, que corresponde a una infección purulenta localizada de los tejidos periodontales, que se localiza en un determinado diente

afectado, se considera como urgencia dental debido a que generalmente los síntomas presentes incluyen dolor intenso y dificultad a la masticación. Sus características clínicas son aumento de volumen localizado de la encía del diente involucrado con la presencia de sangrado al sondaje, además de posible exudado purulento y aumento de la profundidad al sondaje. Tiene diferentes factores etiológicos, como por ejemplo una periodontitis insuficientemente tratada, traumatismo, presencia de cuerpos extraños, etc. Generalmente, los estudios microbiológicos muestran una composición bacteriana similar a la observada en la periodontitis, las cuales corresponden a anaerobios estrictos y bacilos Gram negativos. El tratamiento de urgencia corresponde al drenaje a través del saco periodontal o a través de una incisión externa en conjunto con pulido y alisado radicular, indicándose colutorio de clorhexidina al 0,12% para uso doméstico. En el caso de que exista compromiso del estado general del paciente o el absceso no pueda ser drenado de manera adecuada, se pueden prescribir antibióticos, donde las penicilinas, pertenecientes a la familia de los beta lactámicos, son los antimicrobianos de primera elección (22,24,35).

La Asociación Americana del Corazón (AHA) recomienda profilaxis antibiótica en pacientes con riesgo de presentar endocarditis bacteriana (portadores de válvulas cardíacas protésicas, endocarditis previa, enfermedad cardíaca congénita y receptores de trasplantes que desarrollen valvulopatías) durante el tratamiento odontológico que implique la manipulación de tejido gingival, periapical o perforación de mucosa oral. La endocarditis bacteriana tiene como etiología las bacterias *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*, principalmente. Éstas corresponden a cocos Gram positivo, anaerobios facultativos. Para prevenir esta condición, se indica la administración de antibiótico de amplio espectro de acción 1 hora previo al tratamiento. Estudios han demostrado bacteriemia transitoria posterior al pulido y alisado radicular, con presencia de bacterias periodontopatógenas en el torrente sanguíneo, por lo que en pacientes en riesgo de endocarditis también deben recibir profilaxis antibiótica previo al tratamiento periodontal (25,36).



## **6. Reacciones de hipersensibilidad a betalactámicos**

Se ha identificado a la penicilina como el fármaco con mayor cantidad de casos de alergia reportados en el mundo. Se estima que su prevalencia oscila entre el 6 al 25% según la población. El tipo de reacciones más comunes corresponden a reacciones cutáneas benignas como urticaria o exantema maculopapular tardío, identificando el grupo de las aminopenicilinas como alto riesgo para esta última. Dentro de las reacciones severas asociadas a beta-lactámicos, se encuentran síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

El mecanismo de hipersensibilidad de reacciones inmediatas (dentro de la primera hora de utilizar el fármaco) y reacciones aceleradas (entre 1 a 72 horas después de su uso) corresponde con mayor frecuencia a hipersensibilidad inmediata de tipo I, con presencia de IgE específicas (9).

## **7. Antibióticos como complemento al tratamiento periodontal**

El uso de antibióticos como complemento al TPNQ sigue siendo controversial y no existen protocolos definidos. Revisiones sistemáticas de Haffajee et al. en el año 2003 (18) y Herrera et al. 2002 (19) concluyeron que los resultados del tratamiento periodontal eran superiores al administrar antimicrobianos como complemento al pulido y alisado radicular. El uso de antimicrobianos sin la realización de TPNQ o TPQ no se indica como tratamiento para la periodontitis, ya que no existe suficiente evidencia que la respalde y por los posibles mecanismos de resistencia antimicrobiana que puedan desarrollarse en el biofilm (20). La Asociación Americana de Periodoncia (AAP) en el año 2004 recomendó el uso de antimicrobianos sistémicos siempre como complemento a la terapia periodontal, posterior al pulido y alisado radicular en aquellos casos en que no haya una respuesta favorable al tratamiento convencional, pacientes con condiciones médicas no controladas que predisponen a periodontitis o en situaciones que

involucren infecciones periodontales severas que pongan en riesgo la vida del paciente (7,37).

Estudios indican que la administración de la terapia antibiótica amoxicilina 500 mg en comprimidos más metronidazol 250 mg en comprimidos cada 8 horas durante 10 días, iniciando el mismo día que se concluya el pulido y alisado radicular presenta una mayor reducción de sitios inicialmente profundos (mayores a 6 mm) evaluados posteriormente a los 6 meses, que la administración de antibioterapia a los 3 meses de realizado el pulido y alisado radicular inicial, durante la terapia periodontal de soporte (38).

Los antimicrobianos en la terapia periodontal pueden administrarse de manera local o sistémica. La decisión de administrar antimicrobianos siempre debe ser fundamentada, analizando los costos, riesgos y beneficios. Se deben considerar factores del paciente como reacciones de hipersensibilidad previas, situación socioeconómica y compromiso para el cumplimiento de la terapia. El uso inadecuado contribuye al desarrollo de especies bacterianas resistentes y expone al paciente a infecciones oportunistas, posibles reacciones alérgicas y reacciones adversas asociadas a medicamentos (39,40).

Las terapias antibióticas que tienen apoyo en la literatura por su efecto beneficioso como adyuvante a la terapia periodontal son: amoxicilina, amoxicilina más ácido clavulánico, amoxicilina más metronidazol, metronidazol, tetraciclinas, azitromicina y clindamicina. Su utilidad se debe a que en su espectro abarca las bacterias periodontopatógenas, incluyendo cepas bacterianas Gram negativo anaerobias y Gram positivo (22).

La terapia combinada de amoxicilina y metronidazol se ha descrito en la literatura como la primera opción, gracias a su efectividad contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas. Sin embargo, la creciente resistencia bacteriana y los casos de pacientes alérgicos a betalactámicos demandan una búsqueda de alternativas. La monoterapia de azitromicina surge como una opción interesante debido a su posología, limitados efectos secundarios y posibilidad de ser administrado en pacientes alérgicos a betalactámicos.

La Amoxicilina es un antibiótico bactericida semisintético perteneciente a las penicilinas. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la formación de la pared celular bacteriana, lo que conduce a la lisis celular. Esta pared bacteriana rodea a todas las bacterias y está formada por peptidoglucano, una molécula compuesta por azúcares y proteínas. En las bacterias Gram positivas, la pared celular es más densa que en las Gram negativas, donde estas últimas tienen una membrana exterior que está compuesta por proteínas y lípidos (10).

Las resistencias bacterianas generadas a los betalactámicos son mediante cuatro mecanismos, la producción de enzimas betalactamasas, las cuales hidrolizan el anillo betalactámico inactivando el antibiótico e impidiendo su efecto bactericida. El segundo mecanismo es la modificación de la diana de las proteínas de unión a penicilina (PBP) debido a alteraciones por mutaciones, la cual entorpece la unión de los betalactámicos a esta proteína y con ello disminuye su acción. El tercer mecanismo es gracias a las alteraciones en la permeabilidad en las membranas celulares bacterianas mediante la modificación del diámetro o número de las porinas, bloqueando el ingreso del antimicrobiano. El cuarto mecanismo se da gracias a las bombas de eflujo las cuales permiten el bombeo y expulsión del antibiótico (10).

Su espectro de acción va dirigido a bacterias Gram positivo, algunos Gram negativos anaerobios, cocobacilos Gram negativo y enterobacterias. Los efectos adversos de los betalactámicos pueden relacionarse a reacciones alérgicas por hipersensibilidad, como también puede causar problemas gastrointestinales en el de la administración vía oral. Puede generar disbiosis, la cual consiste en una superinfección de organismos endógenos oportunistas como bacterias u hongos, manifestándose de forma oral, digestiva, vaginal, etc. (39).

Metronidazol es un antiparasitario, amebicida, tricomonicida y bactericida sintético que actúa en la cadena transportadora de electrones teniendo gran efectividad contra bacterias anaerobias. La capacidad del metronidazol para ingresar a las células sin la necesidad de utilizar un mecanismo de transporte específico dificulta a las bacterias generar resistencia como es el caso con otros antibióticos, sin

embargo se ha reportado mecanismos de resistencia asociados a disminución de la entrada, aumento de eflujo y reducción de la tasa de activación reductiva (40).

Entre sus efectos adversos se puede encontrar neurotoxicidad en raros casos, náuseas, dolor abdominal y dolor de cabeza al ser ingerido en conjunto de alcohol debido al efecto antabus. Se ha descrito un posible efecto cancerígeno, pero no existen estudios concluyentes (11,40).

Azitromicina es un antibiótico macrólido de amplio espectro con actividad bactericida mayor hacia bacterias aerobias Gram negativo y limitados efectos secundarios. Sin embargo, Sefton et al. (1996) evidenció su efectividad contra anaerobios periodontales (41). Su mecanismo de acción es la inhibición de síntesis de proteínas bacterianas mediante su unión con la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Tiene buena absorción vía oral y posee una vida media larga (cercana a 68 horas) lo que su liberación hacia los tejidos es prolongada, lo que ayuda a mantener una mayor concentración del fármaco en los tejidos gingivales y fluido gingival crevicular (12). Sus principales efectos adversos son malestar gastrointestinal, cefalea, arritmia y en casos raros hepatotoxicidad. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad hepática, renal e intervalo QT prolongado. Estudios de laboratorio de largo plazo han demostrado que no posee potencial carcinogénico ni mutagénico. Existe la posibilidad de ser utilizado en pacientes alérgicos a betalactámicos. Además, puede haber una mayor adherencia del paciente al tratamiento gracias a su esquema farmacológico, de menor cantidad de comprimidos por día y menor número de días (42). La azitromicina logra concentraciones mucho mayores en los tejidos respecto a su concentración sérica. Además, tiene la capacidad de concentrarse en compartimientos intracelulares de fibroblastos y leucocitos (PMN y macrófagos) liberándose lentamente hacia el sitio de infección, persistiendo posterior al fin de la terapia (43). Esto genera una semivida de eliminación de aproximadamente 3 días, permitiendo la dosificación de una vez al día y un tratamiento de menor duración en comparación con otros antimicrobianos (44).

Ensayos clínicos aleatorizados con al menos 6 meses de seguimiento han demostrado los beneficios del uso de Amoxicilina de 500mg más Metronidazol de 500mg cada 8 horas por 7 días o Azitromicina de 500mg cada 24 horas por 3 días

como terapia coadyuvante a la terapia mecánica periodontal en torno a la reducción de PS, SS y NIC en un tiempo de 12 meses en comparación a pacientes donde no se utilizó. Los resultados sugieren que el esquema de amoxicilina con metronidazol tendría un mayor impacto sobre la reducción de profundidad al sondaje y la pérdida de inserción clínica que la azitromicina (42,43). Además, se han reportado menos efectos adversos de la azitromicina en comparación con la amoxicilina y metronidazol (13).

Por esto surge la pregunta: ¿Es la amoxicilina con metronidazol más eficaz según los parámetros de PS, SS y NIC como coadyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica en comparación a la azitromicina en pacientes diagnosticados con periodontitis crónica severa generalizada?

Este estudio tiene como objetivo revisar la literatura que establezca la efectividad según disminución de PS, SS y disminución de NIC de dos esquemas antimicrobianos (amoxicilina con metronidazol y azitromicina) utilizados como complemento al tratamiento periodontal en pacientes diagnosticados con periodontitis crónica severa generalizada.

## **HIPÓTESIS**

El uso de amoxicilina/metronidazol presenta mayor efectividad que el uso de azitromicina como coadyuvante en la terapia periodontal no quirúrgica de pacientes diagnosticados con periodontitis crónica severa generalizada.

## **OBJETIVOS**

### **a) Objetivo General**

Establecer si la amoxicilina más metronidazol es más efectiva que la azitromicina como terapia coadyuvante durante el tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes diagnosticados con periodontitis crónica severa generalizada.

### **b) Objetivos Específicos**

1. Establecer la profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica y sangrado al sondaje en pacientes diagnosticados con periodontitis crónica severa generalizada tras completar el tratamiento periodontal no quirúrgico complementado con amoxicilina con metronidazol
2. Establecer la profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica y sangrado al sondaje en pacientes diagnosticados con periodontitis crónica severa generalizada tras completar el tratamiento periodontal no quirúrgico complementado con azitromicina

## METODOLOGÍA

**a) Diseño del estudio:** El diseño del estudio corresponde a una revisión sistémica de la literatura según el protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

**b) Universo y muestra:** El universo corresponde a los artículos publicados en las bases de datos Medline y SciELO. La muestra corresponde a los resultados de la búsqueda dentro de ambas bases de datos utilizando términos MESH “Periodontitis, Amoxicillin, Metronidazole y Azithromycin” y conectores booleanos AND y OR.

Se utilizó (“Periodontitis”[Mesh] AND (“Amoxicillin”[Mesh] AND “Metronidazole”[Mesh] OR (“Azithromycin”[Mesh])) en PubMed y (Periodontitis) AND (((Amoxicillin) AND (metronidazole)) OR (azithromycin)) en SciELO

### **c) Criterios de inclusión y exclusión**

Como criterios de inclusión se utilizaron:

1. Estudios que incluyan pacientes diagnosticados con periodontitis crónica severa generalizada
2. Ensayos clínicos que incluyan Amoxicilina más metronidazol como complemento al tratamiento periodontal no quirúrgico.
3. Ensayos clínicos que incluyan Azitromicina como complemento al tratamiento periodontal no quirúrgico.
4. Ensayos clínicos que muestran variables de profundidad al sondaje, sangrado al sondaje y nivel de inserción clínica antes y después del tratamiento periodontal no quirúrgico.
5. Estudios entre el año 2012 y 2022
6. Estudios en español e inglés

Como criterios de exclusión se utilizaron:

1. Publicaciones que incluyan pacientes embarazadas, diabéticos, fumadores, alérgicos, y pacientes que presenten enfermedades que requieran profilaxis

antibiótica o estén en tratamiento crónico con medicación antiinflamatoria o inmunosupresora

## 2. Estudios ilegibles

### d) Variables

#### Cuadro de operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Naturaleza de la variable	Nivel de medición	Instrumento u obtención de datos.	Indicador o codificación.
Esquema antibiótico utilizado	<i>Esquema antibiótico utilizado como terapia coadyuvante en el tratamiento periodontal no quirúrgica</i>	Cualitativa	Nominal	Base de datos Medline y Scielo	0: Amoxicilina con Metronidazol 1: Azitromicina 2: Amoxicilina con Metronidazol y Azitromicina
Disminución de profundidad al sondaje	<i>Distancia en milímetros del margen gingival a fondo del surco gingival</i>	Cuantitativa	Continua	Sonda milimetrada periodontal Carolina del Norte	Diferencia entre la medición en milímetros de profundidad al sondaje previo al TPNQ y en cada reevaluación posterior TPNQ



Disminución de sangrado al sondaje	<i>Presencia de sangrado en surco gingival de sitios sondeados</i>	Cuantitativa	Continua	Sonda milimetrada periodontal Carolina del Norte/OMS	Diferencia entre la medición en porcentaje del sangrado al sondaje de todos los sitios previo al TPNQ y en cada reevaluación posterior TPNQ
Disminución de nivel de inserción clínica	<i>Área más coronal de inserción de fibras de tejido conectivo gingival a cemento radicular a través de las fibras de Sharpey</i>	Cuantitativa	Continua	Sonda milimetrada periodontal Carolina del Norte	Diferencia entre la medición en milímetros de nivel de inserción clínica previo al TPNQ y en cada reevaluación posterior TPNQ

**e) Técnicas de selección de estudios:** Para la selección de los estudios se siguió el flujograma PRISMA.

Esta se realizó por dos operadores de forma independiente, para evitar sesgos de búsqueda

**f) Análisis e interpretación de los datos:** Se dispondrán tablas que incluyen: Título del artículo, nombre de los autores, año, muestra, esquema antibiótico utilizado, disminución de profundidad al sondaje, disminución de sangrado al sondaje, disminución de nivel de inserción clínica y conclusiones.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio no tiene consideraciones éticas involucradas al ser una sistémica de la literatura. Los autores no tienen conflictos de interés que informar.

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda

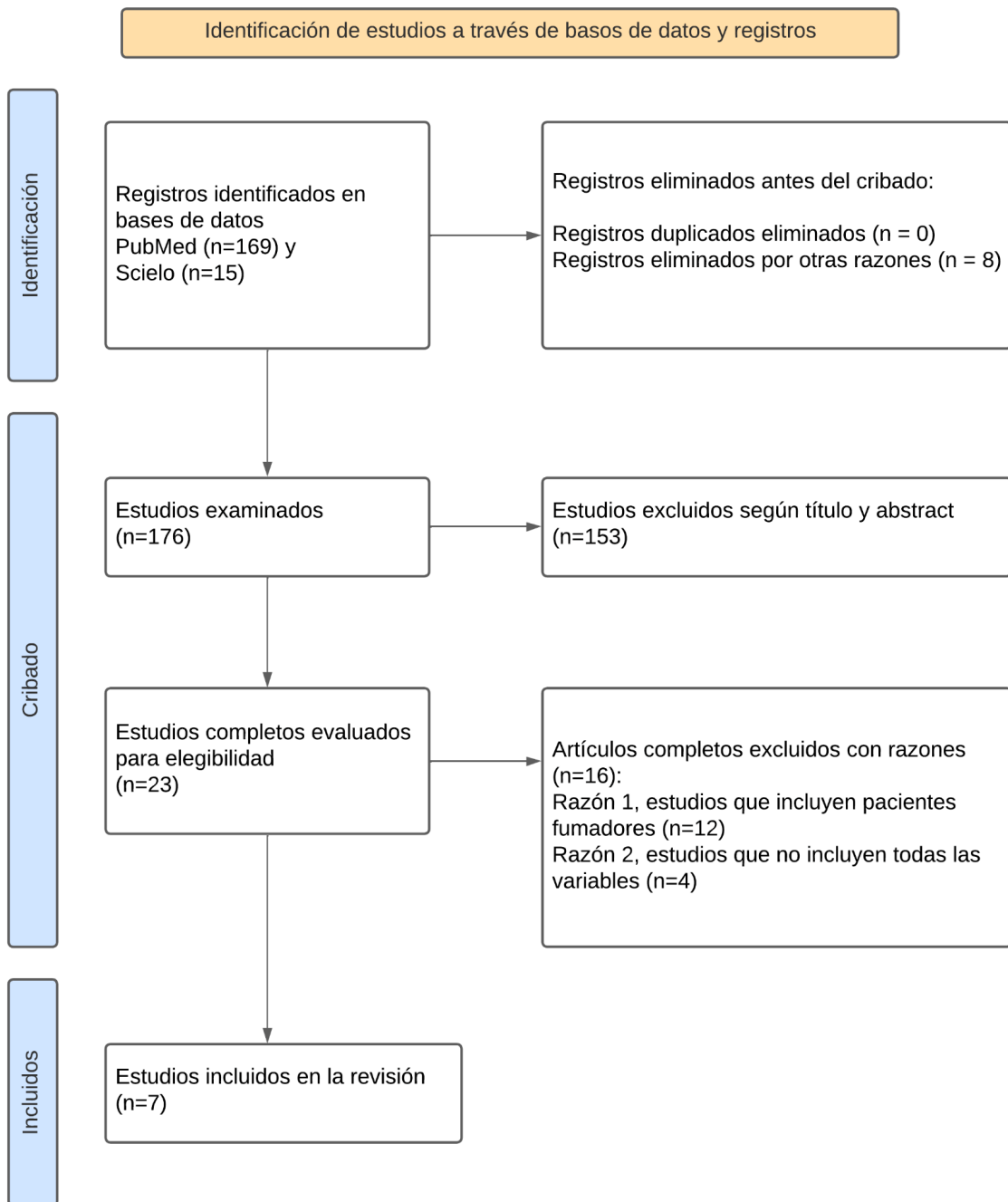
Una vez realizada la búsqueda de la evidencia, se encontraron 169 artículos en Pubmed y 15 artículos en Scielo.

Se eliminaron los duplicados (n=0) y registros en otros idiomas (n=8)

Una suma total de 176 artículos fueron revisados según título y abstract de los que se excluyeron (n=153) debido a no cumplir con los criterios de elegibilidad mencionados.

23 artículos fueron seleccionados para la revisar su elegibilidad, filtrándose su texto completo donde se excluyeron los artículos que incluyeran pacientes fumadores o no incluyeran todas las variables previo y posterior al tratamiento. Finalmente se eliminan 16 artículos.

Al término de la realización del flujograma PRISMA, se obtiene un total de 7 artículos incluidos en la revisión sistemática. El proceso de selección de los artículos se encuentra en el diagrama de flujo de PRISMA (Page et al., 2020) (Fig.1) (46).



**Figura 1.** Flujograma PRISMA (Page et al. 2020) (46).

Un total de 7 ensayos clínicos fueron seleccionados para la revisión, 3 de estos utilizaron esquemas de amoxicilina con metronidazol, 1 utilizó azitromicina y 3 estudios incluyeron ambos esquemas antibióticos.

Título	Autores	Año	Tiempo	Esquema utilizado	Muestra	Reducción de PS (mm)	Reducción de SS (%)	Reducción de NIC (mm)	Conclusiones
The Effect of Adjunctive Systemic Antibiotics on Microbial Populations Compared to Scaling and Root Planing Alone for the Treatment of Periodontitis: A Pilot Randomized Clinical Trial	Lu H, He L, Jin D, Zhu Y, Meng H.	2022	3 meses 6 meses	Amoxicilina 500 mg con metronidazol 200 mg 3 veces al día por 7 días	7	3 meses: 1,34 ± 0,37 6 meses: 1,33 ± 0,38	3 meses: 46,25 ± 9,43 6 meses: 61,05 ± 9,38	3 meses: 0,49 ± 0,40 6 meses: 0,46 ± 0,44	Se demuestra una ventaja abrumadora del pulido y alisado radicular con coadyuvante de amoxicilina y metronidazol sobre el pulido y alisado radicular sin antibióticos en mejorar la condición periodontal, y la disbiosis del microbioma periodontal y salival. Se observaron claras ventajas en reducir la profundidad al sondaje, suprimir sangrado al sondaje y reducción de disbiosis microbiológica.
				Grupo control con placebo	7	3 meses: 0,88 ± 0,36 6 meses: 1,07 ± 0,34	3 meses: 21,7 ± 15,5 6 meses: 43,5 ± 10,12	3 meses: 0,44 ± 0,20 6 meses: 0,58 ± 0,13	

Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial	Borges I, Faveri M, Figueroid o L, Mendes P, Retamal-Valdes B, Lira S, Feres M.	2017	3 meses 6 meses 1 año	Amoxicilina 500 mg con metronidazol 400 mg, 3 veces al día por 7 días	22	1 año: 1,4 ± 0,9	1 año: 38,5 ± 2,6	1 año 0,7 ± 1,2	La duración de la administración de AMX + MTZ tuvo mayor impacto en la eficacia del tratamiento que la dosis. Los sujetos que tomaron por 14 días exhibieron mayor reducción en PS y NIC. El uso de metronidazol de 400 mg o 250 mg más 500 mg de amoxicilina 3 veces al día por 14 días tuvo beneficios significativos estadísticamente y beneficios relevantes clínicamente.
				Amoxicilina 500 mg con metronidazol 250 mg, 3 veces al día por 7 días	22	1 año: 1,4 ± 0,9	1 año: 41,9 ± 2,6	1 año: 0,8 ± 1,2	
				Amoxicilina 500 mg con metronidazol 400 mg, 3 veces al día por 14 días	22	1 año: 1,4 ± 0,9	1 año: 42,5 ± 2,6	1 año: 0,8 ± 1,2	

				Amoxicilina 500 mg con metronidazol 250 mg, 3 veces al día por 14 días	21	1 año: 1,3 ± 0,9	1 año: 46,5 ± 2,7	1 año: 0,8 ± 1,3	
				Grupo control	22	1 año: 0,8 ± 0,9	1 año: 27,0 ± 2,6	1 año: 0,4 ± 1,2	
Comparison of adjunctive azithromycin and amoxicillin/metronidazole for patients with chronic periodontitis: Preliminary	Saleh A, Rincon J, Tan A, Firth M.	2016	3 meses	Azitromicina 500 mg, 1 vez al día por 3 días	11	0,45 ± 0,30	28,4 ± 10,6	0,16 ± 0,37	El grupo de amoxicilina con metronidazol presentó mejores resultados que el grupo de azitromicina y el grupo control.

randomized control trial				Amoxicilina 500 mg con metronidazol 200 mg, 3 veces al día por 7 días	22	0,92 ± 0,58	39,3 ± 20,1	0,55 ± 0,65	
				Grupo control	22	0,65 ± 0,42	32,6 ± 12,5	0,30 ± 0,35	
Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial	Feres M, Soares G, Mendes J, Silva M, Faveri M, Teles R, Socransk y S, Figueiredo L.	2012	3 meses 6 meses 1 año	Metronidazol 400 mg, 3 veces al día por 14 días	33	Sitios de 4-6 mm: 3 meses: 1,5 ± 0,5 6 meses: 1,6 ± 0,6 12 meses: 1,7 ± 0,5  Sitios de ≥7 mm: 3 meses: 3,3 ± 0,8	3 meses: 34,1 6 meses: 53,8 12 meses: 57,8	Sitios de 4-6 mm: 3 meses: 1,3 ± 0,5 6 meses: 1,4 ± 0,5 12 meses: 1,4 ± 0,5  Sitios de ≥7 mm: 3 meses: 2,7 ± 0,9	Ambos esquemas antibióticos tuvieron un número estadísticamente significativo menor de sitios con profundidad al sondaje menor o igual a 5,7 y 8 mm en comparación con SRP sólo. AMX +MTZ y MTZ mostraron menor cantidad de sitios residuales de



						6 meses: 3,6 ± 1,0		6 meses: 2,9 ± 0,9	profundidad menor o igual a 5mm. No hubo diferencias significativas entre ambos antibióticos. Sin embargo se observa una tendencia hacia AMX+MTZ con mayor beneficios en todos los parámetros clínicos. El tratamiento de periodontitis crónica generalizada mejoró significativamente al utilizar MTZ o AMX+MTZ.
						12 meses: 3,9 ± 0,9		12 meses: 3,1 ± 1,1	
				Amoxicilina 500 mg con metronidazol 400 mg, 3 veces al día por 7 días	34	Sitios de 4-6 mm: 3 meses: 1,7±0,5  6 meses: 1,8±0,5  12 meses: 1,9±0,5	3 meses: 37,3  6 meses: 46,8  12 meses: 52,3	Sitios de 4-6 mm: 3 meses: 1,4 ± 0,4  6 meses: 1,5 ± 0,4  12 meses: 1,6 ± 0,4	
						Sitios de ≥7 mm: 3 meses: 3,7 ± 0,7  6 meses: 4,0 ± 0,8  12 meses: 4,1 ± 0,7		Sitios de ≥7 mm: 3 meses: 3,0 ± 0,6  6 meses: 3,2 ± 0,7  12 meses: 3,4 ± 0,8	

				Grupo control	34	<p>Sitios de 4-6 mm: 3 meses: 1,2 ± 0,5</p> <p>6 meses: 1,3 ± 0,5</p> <p>12 meses: 1,3 ± 0,5</p> <p>Sitios de ≥7 mm: 3 meses: 2,6 ± 1,0</p> <p>6 meses: 2,9 ± 1,3</p> <p>12 meses: 3,1 ± 1,4</p>	<p>3 meses: 27,5</p> <p>6 meses 44,2</p> <p>12 meses 47,1</p>	<p>Sitios de 4-6 mm: 3 meses: 1,0 ± 0,5</p> <p>6 meses: 1,1 ± 0,4</p> <p>12 meses: 1,2 ± 0,5</p> <p>Sitios de ≥7 mm: 3 meses: 2,0 ± 0,9</p> <p>6 meses: 2,3 ± 1,1</p> <p>12 meses: 2,6 ± 1,2</p>	
Comparing the periodontal tissue response to non-surgical scaling and root planing alone, adjunctive azithromycin, or	Liaw A, Miller C, Nimmo A	2019	2 meses	Grupo control	11	0,66	29,8	0,63	Todos los grupos experimentaron mejoras significativas en el nivel de inserción clínica de toda la boca, la profundidad al

adjunctive amoxicillin plus metronidazole in generalized chronic moderate-to-severe periodontitis: a preliminary randomized controlled trial				Amoxicilina 500mg + con metronidazol 400 mg 3 veces al día por 7 días	12	0,87	23,8	0,80	sondaje y el sangrado al sondaje. El grupo en estudio de Azitromicina exhibió mayores reducciones en PS que el grupo control para sitios severos de referencia, mientras que amoxicilina con metronidazol mostró mejoras significativas en reducción en profundidad al sondaje y de nivel de inserción clínica que el grupo control para sitios severos y moderados de referencia.
				Azitromicina 500 mg, 1 vez al día por 3 días	11	0,80	22,0	0,75	
Nonsurgical therapy of chronic periodontitis with adjunctive systemic azithromycin or amoxicillin/metronidazole	Jentsch H, Buchman A, Friedrich A y Eick S	2015	3 meses 12 meses	Azitromicina 500 mg, 1 vez al día por 3 días	29	3 meses: 1,20 12 meses: 1,50	3 meses: 29,0 12 meses: 30,0	3 meses: 1,11 12 meses: 1,18	En ambos grupos, PS, NIC y SS se redujeron significativamente. Se puede afirmar la no inferioridad del tratamiento con

				Amoxicilina 500mg + con metronidazol 200 mg 3 veces al día por 7 días	31	3 meses: 1,13 12 meses: 1,28	3 meses: 23,0 12 meses: 22,0	3 meses: 0,89 12 meses: 1,05	azitromicina frente a amoxicilina/metronidazol. La administración de azitromicina podría ser una alternativa al uso de amoxicilina/metronidazol adyuvante al pulido y alisado radicular en pacientes con periodontitis crónica moderada o grave; sin embargo, se necesita un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo
Clinical and microbiological effects of systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Martande S, Prapeep A, Singh S, Kurari M, Naik S, Kumar D y Singh P	2016	1 mes 3 meses 6 meses 12 meses	Azitromicina 500 mg, 1 vez al día por 3 días	35	1 mes: 1,28 ± 0,92 3 meses: 2,11 ± 0,96 6 meses: 2,82 ± 0,89 12 meses: 2,91 ± 0,88	1 mes: 40.75 ± 11.61 3 meses: 54.97 ± 9.54 6 meses: 52.65 ± 9.28 12 meses: 49.83 ± 10.21	1 mes: 1,2 ± 0,75 3 meses: 2,14 ± 0,73 6 meses: 2,51 ± 0,78 12 meses: 2,71 ± 1,15	Los resultados de este estudio demostraron que la azitromicina mostró una mejora significativa en los parámetros clínicos y microbiológicos en comparación con pulido y alisado

associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial									radicular solo. Hubo una diferencia significativa en la ganancia de NIC, reducción media en PS y SS, así como una diferencia significativa en los niveles detectables de <i>A.actinomyces</i> en individuos tratados con azitromicina en comparación con el grupo placebo				
	Placebo	35	1 mes: 0,74 ± 1,01	1 mes: 42,11 ± 13,01	1 mes: 0,82 ± 0,28	3 meses: 1,71 ± 1,01	3 meses: 52,91 ± 10,02	3 meses: 1,22 ± 0,87		6 meses: 1,31 ± 0,99	6 meses: 47,31 ± 9,91	6 meses: 1,57 ± 1,31	12 meses: 1,51 ± 0,98

**Tabla 2.** Resumen estudios seleccionados

Esta revisión bibliográfica incluyó un total de 7 ensayos clínicos y se pudo contrastar los diferentes resultados en la literatura respecto al uso de antimicrobianos de forma coadyuvante en el TPNQ.

Se pudo evidenciar cómo la utilización de antimicrobianos en el TPNQ puede alterar la eficacia del tratamiento.

Debido a la heterogeneidad de las metodologías utilizadas en cada artículo respecto a dosificación, tiempo de reevaluación desde finalizado el TPNQ y medidas de tendencia central no se pudo realizar un análisis estadístico con metaanálisis. Por esta razón se sintetizaron los resultados y conclusiones de todos los artículos incluidos en esta revisión.

## DISCUSIÓN

### **Estudios que utilizaron amoxicilina con metronidazol**

Lu et al. (2022) demostraron que el esquema antibiótico de amoxicilina de 500 mg con metronidazol de 200 mg, 3 veces al día por 7 días como coadyuvante al pulido y alisado radicular presentaba mejores resultados en el promedio de disminución de PS, SS y NIC respecto a un grupo control de pulido y alisado radicular sin administración de antibióticos, en mediciones a los 3 meses y 6 meses de finalizado el TPNQ. El estudio incluyó un total de 14 pacientes, 7 pacientes en grupo de estudio y 7 en grupo control. Las ventajas clínicas del esquema antibiótico sobre el grupo control se mantuvieron por 6 meses, con una diferencia de reducción de profundidad al sondaje de 1,33 mm contra 1,07mm. Respecto al SS, el grupo de administración de antibióticos logró una disminución de 61,05% contra 43,5% del grupo control a los 6 meses. En mediciones microbiológicas, a los 3 meses se observó una prominente ventaja del grupo de estudio. Sin embargo, a los 6 meses ambos grupos presentaron resultados similares. Durante el estudio no se reportaron efectos adversos (47).

Borges et al. (2017) evidenciaron que el uso de amoxicilina de 500 mg con metronidazol de 400 mg o 250 mg, 3 veces al día por 14 días en conjunto con pulido y alisado radicular presentó los mejores beneficios clínicos en comparación a grupo de administración por 7 días y grupo control según reducción de PS, NIC y reducción del número de sacos periodontales a 1 año del TPNQ. El uso de antibióticos en un régimen de 7 días presentó mejoras significativas respecto al grupo control pero de forma menos evidente que el grupo de 14 días. Al comparar las dosis de metronidazol de 250 o 400 mg, se observa que esta no afectó significativamente la eficacia clínica del tratamiento. La administración por mayor tiempo y la mayor dosis de metronidazol no tuvo efecto sobre el número de efectos adversos durante el estudio, sin observar diferencias significativas entre los grupos (48).

Feres et al. (2012) demostraron que el uso de amoxicilina 500 mg con metronidazol de 400 mg, 3 veces al día por 7 días o metronidazol de 400 mg, 3 veces al día por 7 días como coadyuvante al pulido y alisado radicular mejoraba significativamente el tratamiento de la periodontitis crónica generalizada. Ambos esquemas antibióticos mostraron una reducción de PS y de NIC significativamente mayor que el grupo control en las evaluaciones a 3, 6 y 12 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos esquemas, pero existe una tendencia hacia mejores resultados del grupo de amoxicilina con metronidazol. Ambos grupos con antibióticos presentaron un menor número de sacos periodontales a 1 año de finalizado en TPNQ que el grupo control. 8 pacientes del grupo de metronidazol y 7 del grupo de amoxicilina con metronidazol reportaron efectos adversos que incluían diarrea, cefalea, vómitos e irritabilidad, sin existir diferencias estadísticamente significativas en el reporte de efectos adversos entre ambos esquemas antibióticos (49).

### **Estudios que utilizaron azitromicina**

Martande et al. (2016) evidencian que la azitromicina como terapia antibiótica al tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ) complementaria muestra una mejora significativa en los parámetros clínicos y microbiológicos en pacientes con periodontitis moderada y/o severa, en comparación a los que recibieron TPNQ con placebo. El estudio incluyó un total de 70 participantes, donde el grupo de estudio que incluyó 35 personas, fue asignado a TPNQ con azitromicina 500 mg vía oral 1 vez al día por 3 días y el grupo control fue asignado a TPNQ con placebo. Hubo una diferencia significativa en la ganancia de nivel de inserción clínica de aproximadamente 1mm a favor del grupo en estudio evidenciada desde el control al tercer mes luego de utilizado el esquema antibiótico. En relación al SS hubo una diferencia de aproximadamente 5% menos de sitios sangrantes en el grupo de estudio al sexto mes como también al año luego de utilizar el esquema antibiótico y en relación a la profundidad al sondaje, el grupo control presentó menor reducción,



con aproximadamente 1.5mm al sexto mes tanto como al año luego de utilizar el esquema antibiótico. Cabe recalcar las ventajas significativas que tuvo este antibiótico en este estudio, sin embargo se informaron efectos secundarios relacionados a la ingesta de azitromicina (50).

### **Estudios que utilizaron amoxicilina con metronidazol y azitromicina**

Saleh et al. (2016) observaron que el uso de amoxicilina de 500 mg con metronidazol de 200 mg, 3 veces al día por 7 días en conjunto con pulido y alisado radicular presentaba una mayor disminución de profundidad al sondaje que azitromicina de 500 mg, 1 vez al día por 3 días y grupo control al ser evaluado 3 meses de finalizado el TPNQ. El grupo de administración de amoxicilina y metronidazol presentó una mayor reducción de sacos de 4 a 6 mm que el grupo control. Ambos antibióticos mostraron una reducción del NIC en sitios de molares y una reducción significativa del número de sitios profundos (>6mm) y no así en el grupo control, sugiriendo el uso de antibióticos como coadyuvantes al TPNQ en casos de presencia de sacos profundos de forma generalizada. La Amoxicilina con metronidazol sería mejor disminuir el número de sitios moderados y profundos que la azitromicina. Los efectos adversos reportados durante el estudio incluyeron diarrea y malestar gastrointestinal de 5 pacientes del grupo de amoxicilina y metronidazol y de 4 pacientes del grupo de azitromicina. La principal limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra, lo que podría explicar la falta de diferencias significativas entre ambos antibióticos. Inicialmente el grupo de azitromicina presentaba un menor promedio de NIC que los otros dos grupos, lo que pudo haber influido en la reducción de este parámetro al final del estudio (51).

Liaw et al. (2019) evidencia que el esquema antibiótico de amoxicilina 500mg con metronidazol 400 mg, 3 veces al día por 7 días y azitromicina 500 mg, 1 vez al día por 3 días como terapia coadyuvante al pulido y alisado radicular, presentaba mayores resultados en la mediana de disminución de PS, SS y NIC, respecto a un grupo control de pulido y alisado radicular sin la administración de antibióticos, en

mediciones a los 2 meses de finalizado el tratamiento periodontal no quirúrgico. Este estudio incluyó un total de 34 pacientes, los cuales 11 utilizaron un esquema antibiótico de azitromicina de 500mg, 1 vez al día por 3 días, 12 utilizaron amoxicilina 500mg con metronidazol 400 mg 3 veces al día por 7 días y 11 en el grupo control. se evaluaron después de 2 meses realizado el TPNQ y se evidencio que en periodontitis moderada el grupo en estudio con amoxicilina con metronidazol, mostró una reducción de profundidad al sondaje estadísticamente significativa que el grupo control y el grupo en estudio con azitromicina tuvo una ganancia significativa sobre el grupo control luego de la evolución a los 2 meses, sin embargo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de estudio para favorecer el uso de uno por el otro (52).

Jentsch et al. (2015) compararon los parámetros clínicos de PS, SS y NIC entre dos esquemas antibióticos utilizados como terapias coadyuvantes a la TPNQ. Se utilizó amoxicilina de 500 mg con metronidazol 200 mg 3 veces al día por 7 días, los que integraron un grupo de 31 personas, por otro lado se utilizó azitromicina 500 mg al día por 3 días en un grupo de 29 personas. Se evaluaron estos parámetros clínicos a los 3 y 12 meses respectivamente, donde ambos esquemas mejoraron significativamente los parámetros evaluados antes mencionados, sin embargo, el grupo que utilizó azitromicina tuvo un promedio de mejoría levemente mayor al de amoxicilina con metronidazol. dejando como conclusión que ambos esquemas son eficaces frente al tratamiento de la periodontitis y recalando la ventaja del uso de la azitromicina al tener un corto curso de administración, lo que puede contribuir al cumplimiento de los pacientes y ser una alternativa ideal como coadyuvante para el TPNQ. Aunque aquí se comparan dos esquemas antibióticos, se menciona que el uso debe limitarse a casos seleccionados. Un control mecánico bien logrado es una condición necesaria, ya que es sabido que los antibióticos son menos eficaces dentro de biopelículas bacterianas (53).

Todos los artículos incluidos en este estudio coinciden en el beneficio clínico que otorga el uso de antibióticos de forma sistémica de forma coadyuvante al TPNQ en caso de periodontitis crónica generalizada, siempre considerando su prescripción a conciencia según cada caso. Ambos antimicrobianos lograron una mayor disminución de PS, de SS y NIC al ser comparados con grupos donde el tratamiento no incluyera la administración de antimicrobianos.

Dentro de los artículos que incluyeron grupos de estudio de ambos antimicrobianos, Saleh et al. (2016) y Liaw et al. (2019) coincidieron en que el esquema de amoxicilina con metronidazol logra mejores resultados que el uso de azitromicina. Los resultados de esta revisión concuerdan con Teughels et al. (2020) que concluyeron en una revisión sistemática con metaanálisis que amoxicilina con metronidazol es el esquema antibiótico que logra una mayor reducción de PS, SS y NIC y que azitromicina tiene un impacto significativo en estos parámetros, pero no mayor a amoxicilina y metronidazol (13). Cabe destacar que Saleh et al. (2016) recalca las limitaciones del estudio debido al tamaño de muestra menor y las características de tener menor cantidad de sitios profundos en el grupo de administración de azitromicina. Por el contrario, Jentsch et al. (2015) reporta leves mejoras en sus resultados en el grupo de administración de azitromicina sobre amoxicilina con metronidazol

Ninguno de los estudios reportó diferencias estadísticamente significativas de efectos adversos de alguno de los antibióticos sobre el otro.

Las principales limitaciones de esta revisión fueron las diferencias en la dosificación de los esquemas antibióticos reportados en la literatura, el bajo tamaño de muestra utilizada en cada estudio, el bajo número de ensayos clínicos que comparan amoxicilina con metronidazol y azitromicina y las diferentes medidas de tendencia central utilizadas para el análisis de los resultados de cada artículo.

## CONCLUSIÓN

La terapia periodontal no quirúrgica (TPNQ), por sí sola, es efectiva en lograr reducción de profundidad al sondaje (PS), sangrado al sondaje (SS) y nivel de inserción clínica (NIC), por lo que la prescripción de antibióticos como coadyuvante siempre debe ser evaluada caso a caso según las necesidades del paciente. Los antimicrobianos como coadyuvantes a la TPNQ tienen una mayor utilidad durante el tratamiento de casos de periodontitis con sacos moderados y profundos con una distribución generalizada.

Ambos esquemas antibióticos utilizados en los ensayos clínicos (azitromicina y/o amoxicilina con metronidazol) seleccionados son efectivos al ser utilizados de forma sistémica como terapia coadyuvante a la TPNQ en pacientes con periodontitis crónica generalizada, logrando mejores resultados según los parámetros clínicos de PS, SS y NIC al compararlo con la TPNQ sin uso de antimicrobianos. Estos beneficios pudieron ser observados hasta 12 meses después de finalizada la TPNQ en 4 de los ensayos clínicos revisados.

La azitromicina puede ser una alternativa efectiva en caso de ser necesario un tratamiento coadyuvante a la TPNQ durante el tratamiento de periodontitis crónica severa generalizada. Siendo una opción en caso de pacientes alérgicos a betalactámicos.

El tamaño de la muestra es la principal limitación en estos ensayos clínicos que pudo haber alterado los resultados obtenidos.

Se sugiere incluir más esquemas antibióticos en futuros estudios para determinar alternativas de antimicrobianos que sean efectivos como coadyuvantes en el TPNQ. Los resultados indican que la terapia antibiótica amoxicilina con metronidazol es más efectiva que la azitromicina utilizada como coadyuvante a la TPNQ, presentando un mayor impacto sobre los parámetros clínicos de PS, SS y NIC

## BIBLIOGRAFÍA

1. Socransky S, Haffajee A. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 2002; 28: 12-55
2. Lindhe J, Lang K. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 6 ed. Argentina. Médica Panamericana; 2017.
3. Castro-Rodríguez Y. Enfermedad periodontal en niños y adolescentes. A propósito de un caso clínico. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2018; 11(1): 36-38
4. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease. *Periodontol 2000*. 2017; 75: 152-188.
5. Elashiry M, Morandini A, Timothius C, Ghaly M, Cutler C. Selective antimicrobial therapies for periodontitis: Win the “battle and the war”. *Int J Mol Sci*. 2021; 22
6. Walters J, Lai P. Should antibiotics be prescribed to treat chronic periodontitis?. *Dent Clin North Am*. 2015 Oct; 59(4): 919-933
7. Slots J, Research S, Therapy C. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol 2004*;75:1553-65.
8. Soares G, Figuereido L, Favieri M, Crotelli S, Duarte P, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci*. 2012; 20(3): 295-309.
9. Castells M, Khan D, Phillips E. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019; 2338-2351.
10. Suarez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(2): 116-129
11. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology*. 2017
12. Zhang Z, Zheng Y, Bian X. Clinical effect of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Periodont Res*. 2016; 51: 275-283

13. Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020; 47: 257-281
14. Khattri S, Kumbargere Nagraj S, Arora A, Eachempati P, Kusum CK, Bhat KG, Johnson TM, Lodi G. Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 11
15. Carvajal P. Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. *Rev Clin Implantol Rehabil Oral.* 2016; 9(2): 177-183.
16. Kassebaum N, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray C, Marcenes W, Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression *Res.* 2014 Nov; 93(11): 1045–1053.
17. Gamonal J, Mendoza C, Espinoza I, Muñoz A, Urzúa I, Aranda W, Carvajal P, Arteaga O. Clinical attachment loss in Chilean adult population: First Chilean national dental examination survey. *J Periodontol.* 2010; 81(2): 1403-1410
18. Haffajee A, Socransky S, Gunsolley J. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003; 8(1): 115-181.
19. Saini R, Saini S, Sharma S. Biofilm: A dental microbial infection. *J Nat Sc Biol Med.* 2011; 2:71-5.
20. MINSAL. Orientaciones técnicas para la prevención y tratamiento de las enfermedades gingivales y periodontales. 2017.
21. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2002; 29 (3), 136–159.
22. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(8): 46-66.
23. Todescan S, Atot R. Managing patients with necrotizing ulcerative gingivitis. *J Can Dent Assoc.* 2013; 79: 46

24. Alharbi O, Zubair M, Agwan A, Sadaf D. Management of acute periodontal abscess mimicking acute apical abscess in the anterior lingual region: a case report. *Cureus*. 2019; 11(9): e5592.
25. Wilson W, Gewitz M, Lockhart P, Bolger A, DeSimone D, Kazi D, Couper D, Beaton A, Kilmartin C, Miro J, Sable C, Jackson M, Baddour L. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143(20): e963–978.
26. Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F. *Periodontología clínica de Carranza*. 11 ed. Chile. Amolca; 2014.
27. Slots J. Periodontitis: Facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017; 75:7-23.
28. Berglundh T, Chapple I, Escribano M, Jepsen S, Terán A, Rioboo M, et al. Nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Periodoncia clínica*. 2019; V(15).
29. Rojas J, Rojas L, Hidalgo R. Tabaquismo y su efecto en los tejidos periodontales. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2014; 7(2): 108-133
30. Chaffee B, Couch E, Vora M, Holliday R. Oral and Periodontal Implications of Tobacco and Nicotine Products. *Periodontol 2000*. 2021 Oct; 87(1): 241-253.
31. Fajardo M, Rodríguez O, Hernández M, Mora N. Diabetes y enfermedad periodontal: aspectos fisiopatológicos actuales de su relación. *MEDISAN*. 2016; 20(6):845.
32. Morales A, Bravo J, Baeza M, Werlinger F, Gamonal J. Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: Cambios en los paradigmas. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2016; 9(2): 203-207.
33. López R, Fernández O, Jara G, Baelum V. Epidemiology of clinical attachment loss in adolescents. *J Periodontol*. 2001; 72: 1666-1674.
34. Malek R, Gharibi A, Khilil N, Kissa J. Necrotizing ulcerative gingivitis. *Contemp Clin Dent*. 2017; 8: 496-500
35. Salinas M, Millán R, León J. Abscesos del periodonto: Conducta odontológica. *Acta odontol. venez*. 2008; 46(3): 346-360.

36. Waghmare A, Vhanmane P, Savitha B, Chawla R, Bagde HS. Bacteremia following scaling and root planing: A clinic-microbiological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2013; 17(6): 725-30.
37. Alassy H, Pizarek J, Kormas I, Peddeercini A, Wolff L. Antimicrobial adjuncts in the management of periodontal and peri-implant diseases and conditions: a narrative review. *Front Oral Maxillofac Med*. 2021; 3: 16.
38. Kaner D, Christan C, Dietrich T, Bernimoulin J, Kleber B, Friedmann A. Timing Affects the Clinical Outcome of Adjunctive Systemic Antibiotic Therapy for Generalized Aggressive Periodontitis. *J Periodontol*. 2007; 78(7): 1201–1208.
39. Huttner A, Bielicki J, Clements M, Frimodt-Moller N, Muller A, Paccaud J, Mouton J. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 871-879
40. Dingsdag S, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 265-279
41. Sefton A, Maskell J, Beighton D, Whiley A, Shain H, Foyle D, Smith S, Smales F, Williams J. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J Clin Periodontol*. 1996; 23(11): 998-1003.
42. Feres M, Figueireido L, Silva G, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015; 67: 131-186
43. Ercan E, Uzun B, Ustaoglu. Effects of azithromycin versus metronidazole-amoxicillin combination as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy of generalized aggressive periodontitis. *Niger J Clin*. 2015; 18(4): 506-510.
44. Matzneller P, Krasniqi S, Kinzig M, Sorgel F, Huttner S, Lackner E, et al. Blood, tissue, and intracellular concentrations of azithromycin during and after end of therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 ;57(4): 1736-42.
45. Beauduy C, Winston L. Tetraciclina, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas y oxazolidinonas. En: Katzung B., editores. *Farmacología básica y clínica*. New York: McGraw Hill; 2019.



46. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: 71
47. Lu H, He L, Jin D, Zhu Y, Meng H. The Effect of Adjunctive Systemic Antibiotics on Microbial Populations Compared to Scaling and Root Planing Alone for the Treatment of Periodontitis: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Periodontol*. 2022; 93(4): 570-583.
48. Borges I, Faveri M, Figueiredo L, Mendes P, Retamal-Valdés B, Lira S, Feres M. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(8): 822-832.
49. Feres M, Soares G, Mendes J, Silva M, Faveri M, Teles R, Socransky S, Figueiredo L. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012; 39(12): 1149-1158.
50. Martande S, Prapeep A, Singh S, Kurari M, Naik S, Kumar D y Singh P. Clinical and microbiological effects of systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* (2016), 7, 72–80.
51. Saleh A, Rincon J, Tan A, Firth M. Comparison of adjunctive azithromycin and amoxicillin/metronidazole for patients with chronic periodontitis: preliminary randomized control trial. *Aust Dent J*. 2016; 61(4): 469-481.
52. Liaw A, Miller C, Nimmo A. Comparing the periodontal tissue response to non-surgical scaling and root planing alone, adjunctive azithromycin, or adjunctive amoxicillin plus metronidazole in generalized chronic moderate-to-severe periodontitis: a preliminary randomized controlled trial. *Aust Dent J*. 2019; 64(2): 145-152.
53. Jentsch H, Buchman A, Friedrich A y Eick S. Nonsurgical therapy of chronic periodontitis with adjectives systemic azithromycin or amoxicillin/metronidazole. *Clin Oral Investig* 2016 Sep;20(7):1765-73