

Artículo original

Efectos del raspaje y alisado radicular a boca completa con azitromicina sobre los niveles de proteína C reactiva ultra sensible, parámetros clínicos y microbiológicos periodontales. Ensayo clínico aleatorizado.

High sensitive- C reactive protein, periodontal parameters and periodontal microbiota after scaling-root planning plus Azithromycin as treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial.

Jorge-Enrique SOTO¹, Heberth-Fernando ALDANA², Juan-Manuel NAVIA², Melissa PELÁEZ³, Jorge QUISOBONI², María-Alexandra O'MEARA², Adolfo CONTRERAS⁴.

1. Odontólogo, Especialista en Periodoncia, Profesor titular de la Escuela de Odontología Universidad del Valle (Cali, Colombia). 2. Odontólogo, Especialista en Periodoncia. 3. Bacterióloga, Laboratorio de Virología de la Universidad del Valle (Cali, Colombia). 4. Odontólogo, Magíster en Microbiología, Doctor en Biología Craneofacial, Profesor titular de la Escuela de Odontología Universidad del Valle (Cali, Colombia).

RESUMEN

Objetivo: El propósito de este ensayo clínico controlado aleatorizado simple ciego fue determinar el efecto del raspaje y alisado radicular en una sesión adjunto a azitromicina oral, sobre los niveles de proteína C reactiva ultra sensible y otros biomarcadores sanguíneos, parámetros clínicos y microbiológicos periodontales en pacientes con periodontitis crónica tres meses después del tratamiento.

Materiales y Métodos: 49 sujetos con periodontitis crónica participaron en el estudio y fueron asignados aleatoriamente en dos grupos de 27 pacientes, el grupo intervención recibió raspaje y alisado radicular adjunto a azitromicina (RAR+Azi) 500 mg/día por cinco días, y el grupo control recibió raspaje y alisado radicular más placebo (RAR+Pb), ambos tratamiento en

sesión única. Los grupos de periodontitis recibieron un examen periodontal a boca completa, análisis de sangre y cultivos microbiológicos al inicio del estudio y tres meses después del tratamiento. Se incluyó un grupo referencia de 25 pacientes periodontalmente sanos tomando muestras sólo al inicio. La variable principal de desenlace fue la variación de la proteína C reactiva ultra sensible. Las variables de resultado secundarias fueron la variación de triglicéridos, colesterol de alta densidad (HDL), colesterol de baja densidad (LDL), glucosa en ayunas, profundidad al sondaje (PS) y composición microbiana.

Resultados: La terapia RAR+Azi no redujo significativamente los niveles plasmáticos de hsPCR, sin embargo, se observó una tendencia positiva (4,33 a 2,99 mg/L). Este grupo obtuvo también una mayor reducción en PS, índice arterial y frecuencia de detección de *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* en comparación con el grupo RAR+Pb ($p < 0.05$). Los otros parámetros sanguíneos no cambiaron significativamente. En contraste, el grupo control aumentó los niveles de hsPCR después de la terapia y en algunos casos se detectó un aumento de PS.

Conclusiones: La terapia de RAR+Azi ofrece a corto plazo beneficios clínicos y microbiológicos comparado a RAR solo. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de hsPCR. Es necesario realizar estudios con mayor tiempo de seguimiento para confirmar o rechazar la hipótesis que el tratamiento periodontal solo o con antibióticos generan efectos en los niveles de hsPCR y otros marcadores de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Periodontitis crónica, proteína C reactiva, azitromicina, ensayo clínico aleatorizado.

SUMMARY

Objective: This single blind randomized clinical trial (RCT) determined the effect of scaling and root planning plus azithromycin (SRP+Azi) in serum C reactive protein levels and other blood biomarkers, clinical periodontal parameters and subgingival microbial composition three months after periodontal therapy.

Materials and Methods: Forty-nine chronic periodontitis patients participated in the study and were randomly assigned

Recibido para publicación: Octubre 09 de 2016
Aceptado para publicación: Diciembre 07 de 2016
Correspondencia:
JE, Soto, Universidad del Valle
jesotofranco@gmail.com



to a test group of 27 patients received one session of scaling and root planning plus oral azithromycin 500 mg daily for five days (SRP+Azi) while, 27 patients in the control group received the same single session of scaling and root planning plus placebo (SRP+Pb). A group of 25 subjects presenting periodontal health-gingivitis were included as a comparison group and in them was determined clinical periodontal parameters, blood parameters and microbiota at baseline. Periodontitis groups received a full mouth periodontal examination, blood test and microbiological cultures at baseline, and three months after therapy. Primary outcome variable was the variation in serum high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). Secondary outcome variables were variation of triglycerides, High density Cholesterol (HDL), low density Cholesterol (LDL), fasting glucose, pocket depth and microbial composition.

Results: Therapy with SRP+Azi do not significantly reduce the plasmatic levels of hs-CRP however, a positive trend was noticed (4,33 to 2,99 mg/l). This group obtained also greater reduction of pocket depth (PD), artery index and *P. gingivalis* and *P. intermedia* detection frequency when compared to the SRP-placebo group ($p < 0.05$). Other blood biochemistry parameters did not change significantly in the test group. In contrast, the control group increased the hs-CRP levels after therapy and in some cases a increase of pocket depth was detected.

Conclusions: Combined SRP+Azi therapy in chronic periodontitis did not reduced hs-CRP serum level significantly after three months. However, this group reduced significantly their probing pocket depth, reduced *P. gingivalis* and *P. intermedia* frequency and increased clinical attachment gain.

Key words: Chronic periodontitis, C-reactive protein, azithromycin, randomized clinical trial.

INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad en la mayoría de los países Latinoamericanos,

ocasionando un deterioro significativo sobre la calidad de vida de los sujetos que las padecen.¹ El manejo de los pacientes con ECV generan elevados costos para los servicios de salud. La aterosclerosis es el componente principal de la ECV y se presenta en una de cada cuatro personas.² Los principales factores de riesgo asociados con la aterosclerosis son la obesidad, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes, dislipidemias y antecedentes familiares de ECV.³

Recientes investigaciones han resaltado el papel de la inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis.⁴ Múltiples estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre altos niveles de reactantes de fase aguda asociados a la inflamación, por ejemplo la proteína C-reactiva (PCR) y el fibrinógeno, con el desarrollo de aterosclerosis y la incidencia de eventos cardiovasculares.⁴ La inflamación induce la expresión en el endotelio de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y E-Selectina) que favorecen la migración vascular de leucocitos y la progresión hacia placas ateromatosas inestables que pueden complicarse con la ruptura, trombosis e infarto.⁵

La periodontitis es una enfermedad de carácter infeccioso e inflamatorio, caracterizada por la pérdida de soporte dental, con formación de bolsas periodontales, pérdida ósea y de inserción, conocida como la sexta enfermedad crónica más común en humanos que también induce inflamación local y sistémica.⁶ Por lo tanto, los factores de riesgo y vías patógenas comunes pueden vincular la ECV y la periodontitis.

La prevalencia de periodontitis crónica es del 30-50 % y parece razonable prevenir y tratar de disminuir su impacto general en la salud.⁷ Eke *et al* en 2012, utilizando un examen completo de boca, estimaron que el 47,2 % de los adultos de EE.UU. tenían periodontitis crónica.⁸ Recientemente, en nuestra población la IV Encuesta Nacional de Salud Bucodental de Colombia (ENSAB IV) encontró una prevalencia de la enfermedad periodontal del 62%.⁹

La infección microbiana genera una respuesta inmuno-inflamatoria del periodonto que induce la destrucción de los tejidos blandos y duros como el hueso alveolar y es mediada por citoquinas como la IL-1, IL-8, IL-12, IL-6 TNF alfa e IFN γ , pero también induce un incremento local y sistémico de proteínas de fase aguda como la PCR y el amiloide sérico A.¹⁰⁻¹² En la degradación de tejido conectivo participan células inflamatorias y fagocíticas con la producción de metaloproteinasas (MMP-1, MMP-2).^{13,14} Algunas de estas citoquinas pueden generar efectos sistémicos y afectar la función del endotelio.¹⁵⁻¹⁷

Actualmente la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular se enfoca en las enfermedades que incluyen un componente infeccioso e inflamatorio y esto incluye la enfermedad periodontal.^{18,19} El mecanismo por el cual la periodontitis podría afectar la función endotelial es todavía incierto sin embargo, algunas vías tienen plausibilidad biológica. La periodontitis es una infección microbiana que vía bacteremia o toxemia pueden generar efectos sistémicos.²⁰

Porphyromona gingivalis entre otros microorganismos tiene la capacidad de invadir y afectar las células endoteliales, ha sido identificado en placas de ateroma y pudiera afectar la producción de óxido nítrico y reducir la dilatación mediada por flujo (DMF).²¹ Por otra parte, estos patógenos pueden actuar como un disparador para una respuesta inflamatoria sistémica que, a su vez, podría tener efectos deletéreos en la pared vascular. Existen estudios que ha demostrado una relación entre la colonización microbiana bucal con el incremento del grosor de la intima media arterial como el estudio INVEST.^{22,23}

Se ha demostrado que los niveles séricos de las proteínas de fase aguda se encuentran aumentados en pacientes con periodontitis severa.^{24,25} Estos marcadores sistémicos se asocian con incremento del riesgo cardiovascular, y se reducen después del tratamiento periodontal, lo que ratifica que la infección e inflamación periodontal, inclu-

yendo el tratamiento periodontal produce efectos sistémicos.^{15,20,26-28} A la fecha, hay pocos ensayos clínicos que se centran en el efecto del tratamiento periodontal sobre los mediadores inflamatorios sistémicos.^{9,29,30-33}

El Análisis de esta evidencia en conjunto, revela que el tratamiento periodontal reduce significativamente los niveles de proteína C reactiva ultrasensible (hsPCR), neutrófilos y algunos otros marcadores inflamatorios sistémicos.^{9,13,23,28-31} El propósito de este ensayo clínico es evaluar el efecto del raspaje y alisado radicular adjunto a azitromicina en los niveles de hsPCR y otros marcadores bioquímicos, parámetros clínicos y microbiológicos periodontales en pacientes con periodontitis crónica. Plantea como hipótesis nula que no existe diferencia en el tratamiento periodontal sólo o con antibiótico adjunto sobre los niveles de hsPCR.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

Los pacientes con enfermedad periodontal crónica no tratada fueron invitados a participar en el estudio en dos clínicas universitarias de la ciudad de Cali (Colombia), la Universidad del Valle y la Universidad Santiago de Cali. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética humana de la Universidad del Valle de acuerdo con la declaración de Helsinki y registrado en clinicaltrials.gov número de identificación NCT01906450. El tiempo correspondiente al desarrollo de la investigación fue de dieciocho meses.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Se incluyeron hombres y mujeres de entre 25 y 70 años de edad sin afecciones crónicas graves como hipertensión, diabetes, síndrome metabólico o artritis, con al menos 16 dientes naturales en boca, excluido terceros molares, con periodontitis crónica moderada a severa según los criterios de clasificación de la Academia Americana de Periodoncia.³⁴ Los pacientes con periodontitis crónica tenían al menos 5 dientes

con profundidad al sondaje (PS) de 4 mm o más, y nivel de inserción clínica (NIC) igual o mayor a 3 mm, o al menos el 30 % de los sitios con PS y NIC mayor o igual a 4 mm y sangrado al sondaje (BOP) en cada sitio. Los pacientes sanos periodontales del grupo de referencia debían tener un promedio de BOP menor del 10 %, PS no mayores a 3 mm y sitios con NIC no mayor a 3 mm. Fueron excluidos los pacientes que recibieron tratamiento periodontal previo durante los doce meses anteriores al estudio, con infección o administración de antibiótico en los últimos 3 meses. También se excluyeron personas embarazadas o con tratamiento de ortodoncia, así como pacientes con disminución de la capacidad cognitiva.

Tamaño muestral

Se calculó un tamaño de muestra inicial de 25 pacientes por grupo para detectar cambios después del tratamiento periodontal del rango de 2,0 mg/L en nivel sérico de hs-PCR dentro de una significancia de 0,05 (análisis estadístico ados colas) y una potencia del 85%.

Diseño experimental y protocolo de tratamiento

En este ensayo clínico controlado aleatorizado, 27 sujetos por grupo fueron asignados al azar al grupo intervención y grupo control. El grupo control recibió raspaje y alisado radicular y placebo (RAR+Pb) en una sesión, mientras que el grupo intervención recibió RAR y Azitromicina (500 mg por día, durante 5 días) (RAR+Azi). La terapia con el placebo o el antibiótico comenzó inmediatamente después de la sesión de RAR que se realizó con curetas y terminó con ultrasonidos y duró entre 1 y 2 horas. Los tratamientos fueron realizados por dos periodoncistas experimentados (JS, MAO). Los parámetros periodontales, la bioquímica sanguínea y la microbiología subgingival se tomaron al inicio y tres meses después del tratamiento periodontal. Los grupos se equilibraron según la edad, el consumo de tabaco y el índice de masa corporal (IMC).

Además, se seleccionó otro grupo de referencia de 25 individuos periodontalmente sanos al inicio del estudio determinando niveles de hs-PCR, parámetros clínicos y microbiológicos periodontales. Este grupo recibió como tratamiento una profilaxis dental.

Aleatorización y asignación de las terapias

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cada grupo. El antibiótico o el placebo fue cegado para cada paciente, a los clínicos tratantes y examinadores. (los procedimientos fueron enmascarados por JQ).

Evaluación Periodontal

Los exámenes clínicos fueron realizados por dos periodoncistas entrenados y calibrados (coeficiente de correlación Interclase > 0.85 posterior a la evaluación de 60 sitios), utilizando una sonda periodontal manual (*PCP UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL*). Los parámetros clínicos de profundidad al sondaje PS definidos como distancia en mm desde el margen hasta el fondo del surco, nivel de inserción clínica (NIC) como la distancia en mm desde la unión amelocementaria a la parte inferior de la probable bolsa gingival, y sangrado al sondaje BOP expresado en porcentaje de sitios que sangran empleando la siguiente fórmula: [(sitios sangrantes / # dientes x 6) x 100]. La presencia de la placa dental fue registrada dicotómicamente en cuatro sitios por diente.

Evaluación de Laboratorio Sanguíneo

Una muestra de sangre venosa fue obtenida del brazo izquierdo inmediatamente después de ayunas por 7 horas. A su vez los parámetros de bioquímica sanguínea, glicemia y hsPCR fueron determinados a la inclusión. Además, el perfil lipídico fue determinado con ayuno de 12 horas y en reposo de 20 minutos momento de la toma del examen. Finalmente, se tomaron dos muestras de 10 cc de sangre (volumen total de toma de muestra en seis meses es 30 ml

de sangre) antes de iniciar tratamiento y tres meses después del tratamiento.

Evaluación microbiológica

A cada paciente se tomaron dos muestras microbiológicas, un muestreo basal y tres meses después del tratamiento periodontal. Se seleccionaron los seis sitios más profundos en cada individuo para insertar puntas de papel estéril y, posteriormente, recoger en un vial VMGA III para preservar la viabilidad microbiana.²²

Cultivo de bacterias periodontopáticas

Las muestras se depositaron en medios selectivos y no selectivos de acuerdo con protocolos previos y se incubaron adecuadamente para organismos anaeróbicos y facultativos (*Aneropack System from Oxoid*).³⁵ La identificación microbiana fue realizada por un microbiólogo entrenado (AC).

Variables de desenlace

El estudio determinó si RAR+Azi generó cambios en hs-PCR, triglicéridos, HDL, LDL, VLDL, nivel de glucosa, parámetros clínicos y microbiológicos periodontales en comparación con RAR+Pb.

Análisis Estadístico

La variable de resultado primaria fue la variación hs-PCR en ambos grupos intervenidos. Las variables de resultado secundarias incluyen cambios en PS, NIC, BOP, perfil lipídico y composición de microbiota. Las variables clínicas (PS, NIC y BOP) se calcularon por visita y luego por grupo. Además, la PS se dividió en tres categorías (1-3 y 4-6 mm y más de 7 mm) y el NIC en tres categorías (0-2 y 3-4 mm y más de 5 mm), las proporciones de cada categoría se calcularon al inicio y 3 meses después del tratamiento. Después de evaluar la normalidad de la distribución (Skewness, Kurtosis, y prueba de Kolmogorov-Smirnov), las diferencias de variancia se determinaron mediante ANOVA y post ANOVA (test *a*

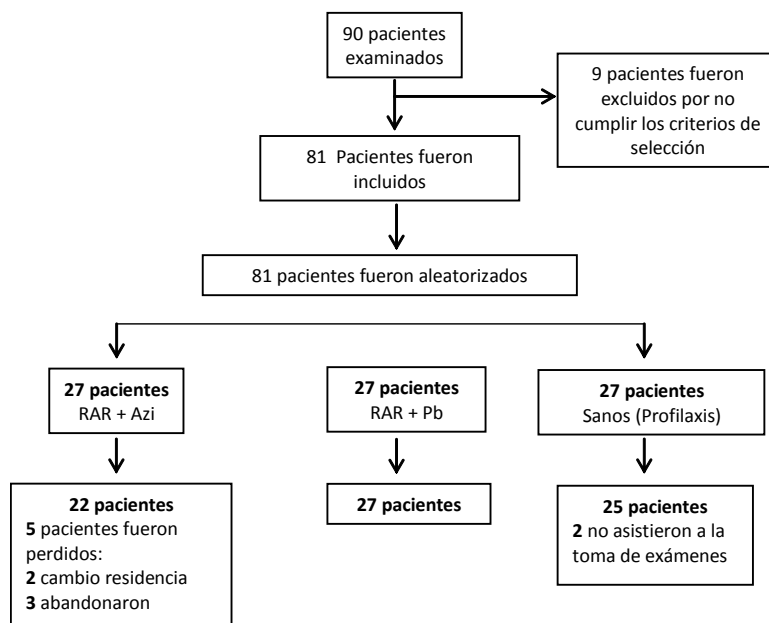


Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes y distribución de los grupos. Grupo RAR+Azi, raspaje y alisado radicular con azitromicina 500mg; Grupo RAR+Pb, raspaje y alisado radicular con placebo 500mg; Grupo Sanos con profilaxis supragingival.

posteriori de Scheffé). Se utilizaron pruebas de rango múltiple para comparar el efecto del tratamiento periodontal (comparación intragrupo de intervención-control) y después de la visita de seguimiento (comparación intergrupos de intervención, control y referencia). Las variables de confusión fueron fumar, el IMC y el género. Las variables microbiológicas fueron la frecuencia de cada patógeno y la proporción de microbiota. La frecuencia bacteriana después del tratamiento se determinó mediante la prueba de Chi cuadrado y la comparación intragrupo mediante la prueba T. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Se empleó el programa *SPSS 17.0 IBM Statistics*.

RESULTADOS

Se analizaron tres grupos de estudio. Veintisiete pacientes fueron asignados a RAR+Azi o grupo intervención, 27 pacientes a RAR+Pb o grupo control y finalmente 27 sujetos en el grupo de referencia o pacientes sanos. Cinco pacientes fueron excluidos del análisis en el grupo

de intervención debido a la pérdida de contacto. En el grupo control, todos los sujetos completaron el estudio (Figura 1). El promedio de edad de pacientes fue de 42,9 años. Los sujetos sanos eran más jóvenes que los pacientes con periodontitis ($p < 0,019$) (Tabla 1). El grupo de control tenía 14 fumadores (51,8%) sin ser significativo en comparación con los otros 2 grupos ($p < 0,23$). Los fumadores se distribuyeron de la forma más uniforme entre los grupos (Tabla 1).

Efectos sistémicos de la intervención

Variable principal de desenlace (hsPCR)
Los grupos de periodontitis crónica no tratados presentaron el nivel basal mayor de hs-PCR sérica > 4 mg/L que el grupo de sanos 2,33 mg/L (Tabla 2). El tratamiento con RAR+Azi redujo la hsPCR de 4,33 mg/L a 2,99 mg/L. Por el contrario, el grupo de tratamiento con RAR+Pb aumentó sus niveles de hs-PCR de 4,59 mg/L a 5,61 mg/L (Tabla 2).

Otros biomarcadores

Tabla 1. Descripción socio demográfica y clínica de los grupos de estudio.

	RAR+Azi (n=22)	RAR+Pb (n=27)	Sanos (n=25)	P- value
Edad	43.4	46.2	39.2	0,0193
IMC	24.31	24.86	24.0	0,8922
Genero - no. (%)				
Masculino	6 (28%)	13 (48.1%)	16 (64%)	0,1415
Femenino	16 (72%)	14 (51.9%)	9 (36%)	
Nivel de educacion - no. (%)				
Primaria	2 (9.09%)	9 (33.3%)	1 (4%)	0,006
Secundaria	17 (77.2%)	13 (48.1%)	13 (52%)	
Tecnica	1 (4.5%)	2 (7.4%)	4 (16%)	
Universitaria	2 (9.09%)	3 (11.1%)	7 (28%)	
Ingreso mensual familiar - COP				
Menos de \$ 1.500.000	19 (86.36%)	12 (45.5%)	18 (72%)	0,036
Entre \$ 1.501.000 - 8.000.000	3 (13.63%)	15 (55.5%)	7 (28%)	
Más de 8.000.000	0	0	0	
Consumo de cigarrillo - no. (%)				
Fumador	3 (13.63%)	14 (51.85%)	5 (20%)	0,2302
No fumador	19 (86.36%)	13 (48.14%)	20 (80%)	
Presión sanguínea mm/hg				
Presión sistólica	119	120.3	115.9	0,0981
Presión diastólica	79.7	73.9	74	

RAR = Raspaje y alisado radicular, AZI= azitromicina, Pb= placebo IMC= Índice de masa corporal, COP= Pesos Colombianos.

Tabla 2. Proteína C reactiva.

	1. RAR+Azi (n=22)	2. RAR+Pb (n=27)	3. Sanos (n=25)	P- inter			
	Hs PCR				Grupo1-2	Grupo1-3	Grupo2-3
Línea base	4,33	4,59	2,33	0,3967	0,1532	0,3589	0,9562
12 semanas	2,99	5,61	2,33	0,4040	0,4630	0,6389	0,1724
P-intragrupos	0,9906	0,1461					

hsPCR= proteína C reactiva de alta sensibilidad. Prueba utilizada: ANOVA

La intervención periodontal con o sin antibiótico no generó cambios significativos en el número de leucocitos, colesterol total, LDL y HDL, sin embargo, el VLDL aumentó en el grupo RAR+Azi (p 0.027) (Tabla 3). La glucosa fue menor en el grupo sano (p 0,029) (rango 75-115 mg/dl). Curiosamente, en el tratamiento con RAR+Azi se

aumentó el nivel de glucosa (p 0,0001) y también el índice arterial (p 0,04) (Tabla 3).

Efectos clínicos de la intervención

En ambos grupos de estudio, hubo una reducción de la PS y BOP después del tratamiento (Tabla 4). En el grupo RAR+Azi, el

número promedio de sitios dentro o menores de 3 mm aumentó de 28.55 % al inicio al 37.23 % después de 3 meses (p 0.007), mientras que el grupo RAR+Pb no alcanzó significación estadística (p 0.958). En general, el RAR+Azi mostró una reducción significativa en PS de 4-6 mm y de 7 mm o más después de la intervención (Tabla 4).

Tabla 3. Parámetros sanguíneos al inicio del estudio y a los tres meses.

	1. RAR+Azi (n=22)	2. RAR+Pb (n=27)	3. Sanos (n=25)	P- inter	Grupo1-2	Grupo1-3	Grupo2-3
Hemo leuco							
Línea base	6,47	7,43	6,24	0,0153	0,0685	0,4359	0,0042
12 semanas	5,92	7,02	6,24	0,1734	0,1448	0,9745	0,0850
P-intragrupos	0,6723	0,4308					
Hemo eri							
Línea base	4,48	4,76	NA	0,0233*	0,0284		
12 semanas	4,66	4,80	NA	0,3493*	0,1846		
P-intragrupos	0,1606	0,7822					
Hemo PLT							
Línea base	275,52	272,49	NA	0,5942	0,5942		
12 semanas	278,90	275,03	NA	0,7939	0,7938		
P-intragrupos	0,7602	0,7822					
% Linfo							
Línea base	37,10	33,01	NA	0,0752*	0,1395		
12 semanas	35,38	33,94	NA	0,5864*	0,6729		
P-intragrupos	0,5328	0,6725					
% Gran							
Línea base	57,58	59,49	NA	0,4196*	0,6223		
12 semanas	55,65	57,91	NA	0,4302*	0,5200		
P-intragrupos	0,5121	0,5094					
Glic ayu							
Línea base	85	92,74	90,84	0,0296	0,0628	0,0050	0,7763
12 semanas	87,63	93,22	90,84	0,1202	0,0598	0,1023	0,5949
P-intragrupos	0,0001	0,1462					
Col total							
Línea base	183,66	201,81	194,80	0,2026	0,1534	0,0880	0,8189
12 semanas	198,09	199,29	194,80	0,9351	0,7553	0,9660	0,7555
P-intragrupos	0,2596	0,9311					
Col HDL							
Línea base	60,05	56,85	60,60	0,0192	0,0344	0,3569	0,0116
12 semanas	57	58,89	60,60	0,0612	0,4256	0,0315	0,0732
P-intragrupos	0,0644	0,2313					
Col LDL							
Línea base	107,20	117,66	108,32	0,7358	0,5135	0,6013	0,6080
12 semanas	102,68	115,29	108,32	0,3521	0,2355	0,2815	0,3841
P-intragrupos	0,3219	0,8355					
Col VLDL							
Línea base	25,23	27,29	NA	0,5599	0,5597		
12 semanas	38,27	28,63	NA	0,0913	0,0911		
P-intragrupos	0,0273	0,7097					

	1. RAR+Azi (n=22)	2. RAR+Pb (n=27)	3. Sanos (n=25)	P- inter	Grupo1-2	Grupo1-3	Grupo2-3
TG							
Línea base	133,69	136,48	124,84	0,138	0,9519	0,0699	0,1013
12 semanas	183,68	144,18	124,84	0,0346	0,2356	0,0155	0,0868
P-intragrupos	0,1423	0,7035					
IA							
Línea base	3,38	4,66	NA	0,0049	0,0048		
12 semanas	2,90	3,61	NA	0,5567	0,5561		
P-intragrupos	0,0444	0,8751					
Leuco= leucocitos, Eritro= Eritrocitos, PLT= Plaquetas, Gran=granulocitos, Glic Ayu= Glicemia en ayunas (rango normalidad 70-100mg/dl), Col= colesterol (<200 mg/dl), HDL= lipoproteínas de alta densidad (> 50 mg/dl), LDL= lipoproteínas de baja densidad (< 100 mg/dl), VDL= lipoproteínas de muy baja densidad (< 40 mg/dl), TG= triglicéridos (< 150 mg/dl) IA= índice arterial (<5). Prueba utilizada: ANOVA.							

Por último, el grupo RAR+Azi aumentó la cantidad de sitios con NIC entre 3-4 mm (p 0.043), lo que refleja una mejoría clínica en los niveles de inserción.

Efectos de la intervención en la microbiota subgingival

Se observó una disminución significativa de la frecuencia de detección de *P. gingivalis* (p 0.045), *P. intermedia* (p 0.01) y de bacilos entéricos Gram-negativos (BEGN) (p 0.02), en el grupo RAR+Pb. Por el contrario, existió un incremento significativo (p 0,05) en la detección de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en el grupo RAR+Pb (Tabla 5).

DISCUSIÓN

El grupo intervención no experimentó reducciones significativas en hsPCR a las 12 semanas de la intervención (Tabla 2), lo que significa que este ECA no logró rechazar la hipótesis propuesta. La atrición y pérdida de pacientes posiblemente estuvieron asociados con este resultado (Tabla 3). Posiblemente el corto periodo de seguimiento no permitió comprobar las variaciones, curiosamente en el grupo intervención existió una ligera reducción de los niveles de hsPCR, coincidiendo con otros trabajos,^{15,31,36} mientras el grupo RAR+Pb,

evidenció un incremento sin significancia estadística (Tabla 3), se desconoce la significancia sistémica de estos nuevos hallazgos. Sin embargo, este fenómeno podría explicarse por la bacteremia transitoria que produce la terapia periodontal, el incremento de la carga microbiana en el torrente sanguíneo, que sobre estimula los mecanismos de defensa del huésped llevando a un incremento de las proteínas de fase aguda. Podría existir un efecto protector del uso de azitromicina durante el tratamiento periodontal, traducidos en la disminución de hsPCR³⁷ y disminución de la bacteremia³⁸.

En este estudio en particular, la terapia RAR+Azi logró una reducción significativa del índice arteria a las 12 semanas (p 0.04) y podría explicarse por la actividad anti-inflamatoria de los macrolidos, que probablemente dependía de su capacidad para prevenir la producción de mediadores proinflamatorios y citoquinas, y sugieren que estos agentes, pueden tener efectos terapéuticos de forma independiente de su actividad antibacteriana.^{36,39}

Hallazgos recientes han confirmado que la periodontitis no tratada genera una alteración en los niveles de lípidos séricos en donde la exposición bacteriana sistémica a bacterias periodontopáticas podría ser el

vínculo biológico,^{35,40} algunos autores han sugerido una disminución en estos lípidos de baja densidad después de la intervención periodontal,⁴¹ sin embargo en nuestro estudio se encontró un aumento significativo en los niveles de VLDL a las 12 semanas en el grupo RAR+Azi (p 0,02), pasando de 25,23 mg/dl a 38,27 mg/dl (valor de referencia normal <30mg/dl), lo que podría explicarse por el efecto que tiene la azitromicina al aumentar significativamente la expresión de los genes de lípidos / colesterol y sobre-regulando la biosíntesis del colesterol.⁴² La inflamación y la endotoxemia inducida por la periodontitis severa pueden aumentar la activación de macrófagos dependiente de VLDL y la acumulación de colesterol celular, y por lo tanto la aterogénesis.⁴³

Las propiedades pro aterogénicas de las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL en relación al lipopolisacárido bacteriano podrían tener un efecto potenciado como respuesta a la endotoxemia causada por la terapia inicial, se necesitaría un periodo de seguimiento mayor para evaluar cambios en estos niveles.

Este estudio reveló beneficios importantes de la azitromicina adjunta cuando se compara con RAR sólo (Tabla 4), por ejemplo el grupo intervención mostró una reducción significativa en los niveles de inserción

Tabla 4. Parámetros clínicos periodontales al inicio y a los tres meses.

	1. RAR+Azi (n=22)	2. RAR+Pb (n=27)	3. Sanos (n=25)	P- inter	Grupo1-2	Grupo1-3	Grupo2-3
Placa Bacteriana %							
Línea base	59,31	35,18	13,4	0,001	0,0165	0,0000	0,0000
12 semanas	26,04	19,33	13,4	0,001	0,0000	0,0000	0,2569
P-intragrupos	0,002	0,004					
Sangrado al sondaje %							
Línea base	49,72	56,94	24,77	0,0001	0,4035	0,0035	0,0000
12 semanas	24,72	22,82	24,77	0,0001	0,0000	0,0000	0,5826
P-intragrupos	0,0027	0,000					
Bolsas periodontales ≤ 3mm							
Línea base	28,55	26,06	57,74	.000	0,6508	0,0000	0,0000
12 semanas	37,23	24,26	52,04	.000	0,0162	0,0072	0,0000
P-intragrupos	0,007	0,958	NA				
Bolsas periodontales 4 - 6 mm %							
Línea base	21,45	23	NA	0,6656	0,6653	0,001	0,0000
12 semanas	12,40	21,03	NA	0,0894	0,0890	0,0082	0,0000
P-intragrupos	0,0446	0,3820					
Bolsas periodontales ≥ 7 mm %							
Línea base	3,18	6,04	NA	0,3006	0,2958	0,0000	0,0000
12 semanas	0,86	12,19		0,0020	0,0006	0,0276	0,0000
P-intragrupos	0,0024	0,7597					
NIC 0 - 2 mm %							
Línea base	50,86	59,41	48,68	0,336*	0,3098	0,7328	0,1194
12 semanas	48,27	51,56	48,68	0,893*	0,6797	0,9620	0,6681
P-intragrupos	0,7832	0,2569					
NIC 3 - 4 mm %							
Línea base	28,56	23,22	40,92	0,001*	0,2686	0,0427	0,0012
12 semanas	39,95	29,85	40,92	0,074*	0,0766	0,7980	0,0358
P-intragrupos	0,0435	0,1122					
NIC ≥ 5mm %							
Línea base	20,38	14,55	10,36	0,1108	0,0946	0,0457	0,8904
12 semanas	14,36	18,56	10,36	0,0730	0,2193	0,8895	0,1168
P-intragrupos	0,1325	0,2249					

RAR = Raspaje y alisado radicular, Azi= azitromicina, Pb= placebo, NIC= Nivel de inserción clínica. % expresada en porcentaje de sitios. Prueba utilizada: ANOVA.

clínica (p 0,043), así como en los rangos de PS. Estos resultados deben interpretarse con cautela, sólo 22/27 pacientes en el grupo intervención completaron el ensayo, mientras que en el grupo control todos los

pacientes lo completaron. Otra limitación importante del estudio fue el periodo de seguimiento de tres meses. Aunque planeamos un periodo de seguimiento de seis meses, fué imposible de completar.

El beneficio adicional de los antibioticos es mas evidente en las lesiones periodontales profundas (44,45,46). En pacientes con periodontitis agresiva con PS inicial 6,7-6,3 mm, la reducción de PS fue 2,88-1,85

Tabla 5. Parámetros microbiológicos al inicio del estudio y a los tres meses (porcentaje de colonias)

	1. RAR+ Azi (n=22)	2. RAR+Pb (n=27)	3. Sanos (n=25)	P- inter	Grupo1-2	Grupo1-3	Grupo2-3
<i>A.actinomycetencomitans</i>							
Línea base	0 (0,0%)	2 (7,4%)	1 (4,0%)	0,236	0,192	0,343	0,599
12 semanas	0 (0,0%)	7 (25,9%)	1 (4,0%)	0,023	0,010	0,343	0,029
P-intragrupos	1	0,058					
<i>P. gingivalis</i>							
Línea base	9 (40,9%)	18 (66,7%)	7 (28%)	0,017	0,071	0,351	0,005
12 semanas	5 (22,7%)	16 (59,3%)	7 (28%)	0,015	0,010	0,679	0,023
P-intragrupos	0,0455	0,6171					
<i>P. intermedia</i>							
Línea base	10 (45,5%)	10 (37%)	4 (16%)	0,080	0,551	0,028	0,087
12 semanas	2 (9,1%)	9 (33%)	4 (16%)	0,089	0,043	0,479	0,149
P-intragrupos	0,0114	0,7815					
<i>T. forsithia</i>							
Línea base	1 (4,5%)	6 (22,0%)	2 (8,0%)	0,125	0,079	0,629	0,156
12 semanas	1 (4,5%)	6 (22,0%)	2 (8,0%)	0,125	0,079	0,629	0,156
P-intragrupos	1	1					
<i>Campilobacter spp</i>							
Línea base	2 (9,1%)	4 (14,8%)	2 (8,0%)	0,697	0,543	0,894	0,442
12 semanas	0 (0,0%)	7 (25,9%)	2 (8,0%)	0,016	0,010	0,175	0,088
P-intragrupos	0,1573	0,3173					
<i>Eubacterium spp</i>							
Línea base	4 (18,2%)	3 (11,1%)	1 (4,0%)	0,295	0,482	0,116	0,336
12 semanas	1 (4,5%)	1 (3,7%)	1 (4,0%)	0,989	0,882	0,926	0,956
P-intragrupos	0,1797	0,3173					
<i>Fusobacterium spp</i>							
Línea base	19 (86,4%)	23 (85,2%)	21 (84,0%)	0,974	0,907	0,820	0,906
12 semanas	17 (77,3%)	26 (96,3%)	21 (84,0%)	0,139	0,043	0,559	
P-intragrupos	0,4795	0,1797					
<i>E. corrodens</i>							
Línea base	2 (1,1%)	8 (29,6%)	9 (36,0%)	0,091	0,076	0,030	0,625
12 semanas	2 (1,1%)	8 (29,6%)	9 (36,0%)	0,091			
P-intragrupos	1	1					
Bacilos entéricos gramnegativos BEGN							
Línea base	5 (22,7%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0,010	0,009	0,005	0,294
12 semanas	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1 (4,0%)	0,646	0,362	0,343	0,956
P-intragrupos	0,0253	0,3173					
Levaduras							
Línea base	2 (9,1%)	0 (0,0%)	2 (8,0%)	0,293	0,110	0,894	0,134
12 semanas	4 (18,2%)	0 (0,0%)	2 (8,0%)	0,068	0,021	0,297	0,134
P-intragrupos	0,3173						
RAR = Raspaje y alisado radicular, Azi= azitromicina, Pb= placebo, BL: línea base.							

mm un año después del tratamiento.⁴⁷ Con PS basal de alrededor de 5 mm, el cambio observado fue 1,60-1,10 mm (48), mientras que alrededor de 4 mm, los cambios fueron 1,62-0,75 mm,⁴⁹ o 1,33-0,45 mm.⁵⁰

Otros estudios, sin embargo, no han encontrado diferencias clínicas significativas al comparar RAR más azitromicina versus RAR más placebo⁵¹ RAR más metronidazol, dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina o RAR solo.⁴⁶ En estos dos estudios, el desbridamiento se completó dentro de 2 o 3 semanas, mientras que en el resto de los estudios que informaron resultados positivos para la azitromicina adjunta, el desbridamiento se completó en 1 semana,^{48-50,52} con la excepción de un estudio, en el que el desbridamiento se llevó a cabo en múltiples visitas sobre en cuadrantes o sextante dentro de 14 días.⁴⁷

Como la concentración de azitromicina en los tejidos periodontales inflamados disminuye del 50% después de 7 días al 20% después de 14 días⁵³ parece razonable completar el tratamiento clínico y antibiótico en la primera semana, como ocurrió en estudio.^{54,55} Otros protocolos de tratamiento podrían generar diferentes resultados.

Además, la administración recomendada de azitromicina proporciona una dosis fácil, mientras que los efectos adversos reportados son muy bajos (en 0,7% de los pacientes).⁵⁶ En el presente estudio, ningún paciente informó de ningún efecto secundario en la ingesta de azitromicina. La selección de dosis de azitromicina puede ser controvertida, ya que las dosis aprobadas en los EE.UU.⁵⁰ (régimen de 5 días, primera dosis de 500 mg y luego 250 mg diarios) y en Europa (régimen de 3 días de 500 mg diarios)^{49,51,57,58} fue diferente a la dosis que usamos.

También se detectaron diferencias significativas en los resultados microbiológicos, específicamente los relacionados con *P. gingivalis* y *P. intermedia*. La terapia RAR+Azi redujo significativamente el recuento microbiano y la frecuencia de *P.*

gingivalis y *P. intermedia*. Ambos microorganismos tienen una fuerte asociación con la etiología y patogénesis de la periodontitis crónica y su reducción se asocia con una terapia exitosa.^{59,60}

Estudios previos también encontraron reducciones significativas de *P. gingivalis* después de 1 y 3 meses^{48-50,61} con rebotes después de 5 meses⁶¹ o 9 meses,⁴⁸ mientras que otros no encontraron ningún impacto significativo.

El uso incontrolado de antimicrobianos es motivo de gran preocupación para la salud debido al aumento de la resistencia bacteriana, dando lugar a diferentes perfiles de susceptibilidad a antibióticos bacterianos en diferentes países según el mayor o menor control de prescripción.⁶²

La azitromicina se administró al grupo de prueba independientemente del perfil microbiano subgingival. Un ensayo previo con Azitromicina incluyó pacientes con periodontitis crónica positivos para *P. gingivalis* después de la identificación del patógeno.⁴⁴ En el ensayo actual la prescripción de antibióticos debió de ser diferente para BEGN (Tabla 5), sin embargo RAR+Azi los controló.

CONCLUSIONES

De acuerdo con este estudio la terapia periodontal no quirúrgica en conjunto con la azitromicina otorga mejores resultados clínicos y microbiológicos en comparación con la implementación de terapia periodontal no quirúrgica sola.

Se recomienda el diseño de nuevos estudios con mayor tiempo de seguimiento que permitan demostrar cambios significativos en los niveles hsPCR en la terapia periodontal con azitromicina.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por una beca de la vicedecanatura de investigación de la Universidad del Valle (Cali, Colombia).

REFERENCIAS

1. Lazzini A, Lazzini S. Cardiovascular disease: an economical perspective. *Curr Pharm Des* 2009; 15 (10):1142-56.
2. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009; 16(3):333-50.
3. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 2001; 141(2 Suppl):S49-57.
4. Mukamal KJ, Kronmal RA, Tracy RP, Cushman M, Siscovick DS. Traditional and novel risk factors in older adults: cardiovascular risk assessment late in life. *Am J Geriatr Cardiol*. 2004; 13(2):69-80.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(16):1685-95.
6. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*. 1996; 1(1):1-36.
7. Kassebaum NJ, Bernabé E, et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression *J Dent Res*. 2014; 93(11):1045-53.
8. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012; 91(10):914-920.
9. Ministerio de Salud. República de Colombia. IV Estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB-IV 2013-2014. Situación en Salud Bucal, 2015: 78.
10. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol*. 1997; 107(2):347-52.
11. D' Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvaran J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res*. 2005; 84(3):269-73.
12. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to

- periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(4):277-90.
13. Sorsa T, Tjäderhane T., Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Diseases.* 2004; 10(6): 311-8.
 14. Sorsa T, Mantyla P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Gamonal J, Hernandez M. MMP activation in diagnostics of periodontitis and systemic inflammation. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(9): 817-9.
 15. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007; 356(9): 911-20.
 16. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(7):1245-9.
 17. Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J.* 2009; 59(4):197-209.
 18. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, *et al.* Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 1989; 298(6676):779-81.
 19. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15(6):403-13.
 20. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, Castillo DM, Aya MR, Baron A, Hurtado PA. Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2007; 34(10): 873-9.
 21. Chou HH, Yumoto H, Davey M, *et al.* Porphyromonas gingivalis fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells. *Infect Immun.* 2005; 73(9):5367-78.
 22. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, *et al.* Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation.* 2005; 111(5): 576-82.
 23. Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, *et al.* Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med.* 2006; 166(5):554-9.
 24. Nonnenmacher C, Stelzel M, Susin C. Periodontal Microbiota in Patients With Coronary Artery Disease Measured by Real-Time Polymerase Chain Reaction: A Case-Control Study. *J Periodontol.* 2007; 78 (9): 1724-30.
 25. Josphipura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004; 83(2): 151-5.
 26. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, *et al.* The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart. J* 2006; 151(1):47-e1
 27. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2007; 78(12):2289-302
 28. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. *Am Heart Journal* 2007; 154 (5): 830-7.
 29. Loos BG. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76(11-s): 2106-15.
 30. I de M, McPartlin D, Coward PY, Crook M. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol.* 2003; 30(4): 334-340
 31. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res.* 2004; 39(4): 236-241.
 32. Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, Ueki K, Tabeta K, Oda T, *et al.* T-cell clonality to Porphyromonas gingivalis and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2004; 19(3):160-7.
 33. Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2009; 36(4): 287-294
 34. Armitage, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontol* 1999; 4(1):1-6.
 35. Jaramillo A, Lafaurie GI, Millan LV, *et al.* Association between periodontal disease and plasma levels of cholesterol and triglycerides. *Colomb Med* 2013; 44(2): 80-86.
 36. Lopez NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, Lopez R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012; 83(3):267-78
 37. Quirynen M, Bollen CML. Full-Vs. Partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res.* 1995; 74(8):1459-67
 38. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(4):277-290
 39. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, Sautebin L, Rombolà L, Carnuccio R, Iuvone T, D'Acquisto F, Di Rosa M. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 292(1):156-63.
 40. Pussinen PJ, Mattila K. Periodontal infections and atherosclerosis: mere associations? *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15(5):583-8.
 41. Pejcic A, Kesic L, Brkic Z, Pesic Z, Mirkovic D. Effect of periodontal treatment on lipoproteins levels in plasma in patients with periodontitis. *South Med J.* 2011; 104(8):547-52
 42. Ribeiro CMP, Hurd H, Wu Y, Martino MEB, Jones L, *et al.* (2009) Azithromycin Treatment Alters Gene Expression in Inflammatory, Lipid Metabolism, and Cell Cycle Pathways in Well-Differentiated Human Airway Epithelia. *PLoS ONE* 4(6): e5806
 43. Elisa Kallio KA, Hyvärinen K, Kovanen

- PT, Pussinen PJ. Very low density lipoproteins derived from periodontitis patients facilitate macrophage activation via lipopolysaccharide function. *Metabol Clin Exp*. 2013; 62(5):661-8.
44. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan 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(Suppl 3):136-59
 45. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, *et al*. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(10):1096-107
 46. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J Clin Periodontol*. 2007; 34(3):243-53.
 47. Haas AN, de Castro GD, Moreno T, *et al*. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(8):696-704.
 48. Yashima A, Gomi K, Maeda N, Arai T. One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *J Periodontol*. 2009; 80(9):1406-13.
 49. Gomi K, Yashima A, Nagano T, Kanazashi M, Maeda N, Arai T. Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. *J Periodontol*. 2007; 78(3):422-9.
 50. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, *et al*. Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Periodontol*. 2005; 76(3):426-36.
 51. Smith SR, Foyle DM, Daniels J, *et al*. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(1):54-61.
 52. Pradeep AR, Sagar SV, Daisy H. Clinical and microbiologic effects of subgingivally delivered 0.5% azithromycin in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2008; 79(11): 2125-35.
 53. Gomi K, Yashima A, Iino F, *et al*. Drug concentration in inflamed periodontal tissues after systemically administered azithromycin. *J Periodontol*. 2007; 78(5): 918-23.
 54. Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(s8): 45-66.
 55. Sanz M, Teughels W. Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(s8):3-7
 56. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP, Chew P, Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 48(5):691-703.
 57. Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(12):1748-55.
 58. Dastoor SF, Travan S, Neiva RF, Rayburn LA, Giannobile WV, Wang HL. Effect of adjunctive systemic azithromycin with periodontal surgery in the treatment of chronic periodontitis in smokers: A pilot study. *J Periodontol*. 2007; 78(10):1887-96
 59. Veloo AC, Seme K, Raangs E, *et al*. Antibiotic susceptibility profiles of oral pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40(5): 450-4.
 60. van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(8): 893-8.
 61. Sefton AM, Maskell JP, Beighton D, *et al*. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J Clin Periodontol*. 1996; 23(11): 998-1003.
 62. Jaramillo Echeverri A, Betancourth Quiroz M, Mayorga-Fayad I, *et al*. Perfiles Antimicrobianos de Bacterias Subgingivales en Pacientes con Periodontitis en Colombia. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*. 2008; 1(2):61-5.

Citar este artículo de la siguiente forma de acuerdo a las Normas Vancouver:

Soto JE, Aldana HF, Navia JM, Peláez M, Quisoboni J, O'meara MA, Contreras A. Efectos del raspaje y alisado radicular a boca completa con azitromicina sobre los niveles de proteína C reactiva ultra sensible, parámetros clínicos y microbiológicos periodontales. Ensayo clínico aleatorizado. *Rev. Estomatol*. 2016; 24(2):14-25.