

**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Odontología**

**Departamento de Estomatología III**



# **Eficacia de los antimicrobianos sistémicos en la terapia periodontal. Meta-análisis.**

**Javier García Torres**

**Dirigido por: Prof. Dr. Antonio Bascones Martínez**

**Madrid, 2014**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Antonio Bascones Martínez, por ser mi padre académico, por su paciencia y por acogerme y entenderme en mis momentos de debilidad. Gracias por todo el esfuerzo invertido en mí.

Al Departamento de Estomatología III de la Universidad Complutense de Madrid, por haberme recibido con los brazos abiertos.

A Santiago Cano, por hacer fácil lo difícil y mostrarme en una tarde, el camino de todo un año.

A mis amigos, ya que sin su apoyo en los momentos difíciles, este proyecto no hubiera sido posible.

A mi padre Rafael y mis hermanos Álvaro y Rocío, por aguantar mis momentos de duda, darme un apoyo incondicional y hacer más fácil la lucha para conseguir mis metas.

A María, por acompañarme en este camino, por tu mezcla de comprensión, paciencia, cariño y apoyo para conseguir mi objetivo en la vida. De tu mano, el futuro está más cerca.

Por último, a mi madre, por ser lo primero en lo que pienso al levantarme, y lo último al acostarme. Gracias por ser mi guía y cuidarme desde arriba.

# ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>Introducción, antecedentes y significación</b>	<b>Pg. 1</b>
<b>II.</b>	<b>Hipótesis y objetivos</b>	<b>Pg. 7</b>
<b>III.</b>	<b>Diseño del estudio y metodología</b>	<b>Pg. 9</b>
<b>IV.</b>	<b>Resultados</b>	<b>Pg. 14</b>
<b>V.</b>	<b>Meta-análisis</b>	<b>Pg. 21</b>
<b>VI.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>Pg. 28</b>
<b>VII.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>Pg. 30</b>
<b>VIII.</b>	<b>Tablas</b>	<b>Pg. 38</b>



# **I. INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES Y SIGNIFICACIÓN**



La enfermedad periodontal está causada por la placa bacteriana de carácter alcalógeno, siempre y cuando exista un desequilibrio entre la capacidad patógena de la placa y la capacidad inmunitaria del paciente. La placa y el cálculo por su carga bacteriana, son los principales factores iniciadores de la enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal se considera una enfermedad inflamatoria que afecta a los tejidos de soporte del diente y es causada por bacterias organizadas en el área subgingival<sup>1</sup>. Puede presentarse de dos formas diferentes: *inflamatoria*, en la que las encías como integrantes del sistema de soporte del diente están en fase de inflamación (gingivitis), y *destruictiva* donde los diferentes integrantes del periodonto sufren una destrucción paulatina, más o menos rápida (periodontitis).

Por lo tanto, la enfermedad periodontal está producida por bacterias periodontopatógenas que afectarán al paciente en diferentes formas o grados dependiendo de muchos factores que se describen más adelante. Existen más de 700 tipos de especies bacterianas identificadas en la microbiota oral, de las cuales un pequeño grupo de 10-15 especies han sido relacionadas de una manera significativa con el inicio y progresión de la enfermedad periodontal. Estas bacterias se adhieren y acumulan en los tejidos duros produciendo una respuesta inmunitaria e inflamatoria, progresando y desembocando en la destrucción periodontal<sup>2</sup>.



Las bacterias de la microbiota oral se organizan tridimensionalmente siguiendo un modelo de biofilm, estructura que proporciona condiciones favorables para el crecimiento y maduración. Esta estructura protege al complejo bacteriano, facilitando la obtención de nutrientes y dificultando a su vez la difusión de sustancias nocivas, factores que favorecen la creación de especies resistentes a los antimicrobianos<sup>3</sup>.

Se puede decir que ante la presencia de placa bacteriana periodontopatógena, existen una serie de factores o causas que van a acelerar la presencia de la enfermedad periodontal, así como su progresión, que hemos dicho que puede ser variable. Por un lado, existen una serie de factores locales como las maloclusiones, respiración bucal, impactación alimentaria, falta de piezas dentarias, trauma oclusal, piercing intraoral, etc. Por otro lado, los factores generales incluyen predisposición genética, hormonas, fármacos, tensión emocional, nutrición, enfermedades sistémicas...

El diagnóstico de la enfermedad periodontal se realiza utilizando diferentes métodos: la inspección, en la que vemos color, forma y posibles secreciones de las encías; sondaje periodontal, que estudia la profundidad del surco gingival; estudio microbiológico o cultivo de las bacterias periodontopatógenas; y el estudio radiológico, que es el estudio del estado óseo mediante diferentes técnicas de radiología .



La presencia de la bolsa periodontal, que es la característica anatómico-clínica de las enfermedades periodontales, refleja la suma total del resultado de la interacción entre las bacterias patógenas y los sistemas de defensa del huésped. Las bacterias colonizan la superficie dentario en la región del surco gingivodentario, donde se multiplican y luego se extienden en dirección apical, causando la desinserción del epitelio y de las fibras del tejido conectivo y la destrucción de los tejidos periodontales adyacentes, con la formación de la bolsa periodontal.

Mediante el uso de la sonda periodontal, en la práctica clínica actual, podemos evaluar:

- La **profundidad de sondaje** o distancia del margen gingival a la base del saco periodontal.
- El **nivel de inserción clínica** o distancia desde la unión cemento esmalte al fondo del saco periodontal.
- El **sangrado al sondaje** o respuesta hemorrágica a la presión física.

Independientemente de la especificidad microbiana, el tratamiento estándar de la enfermedad periodontal es el desbridamiento mecánico de la superficie radicular (raspado y alisado radicular). Esta opción, aunque se ha demostrado que es útil a largo plazo<sup>4</sup>, tiene ciertas limitaciones como el acceso a localizaciones profundas, pérdida de



estructura dentaria, hipersensibilidad, recesión, efecto limitado en ciertos patógenos y nichos orales, etc. Este tipo de tratamiento mecánico no es predecible a la hora de eliminar determinados patógenos periodontales altamente relacionados con la enfermedad periodontal como el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*<sup>5</sup>.

Debido a todas estas limitaciones, el uso de antimicrobianos como coadyuvante al tratamiento periodontal mecánico ha demostrado beneficios adicionales a la hora de mejorar resultados clínicos en ciertos pacientes y ciertas condiciones periodontales<sup>4,6</sup> como en casos de periodontitis agresiva, activa y crónica avanzada así como en periodontitis asociada a perfiles microbiológicos concretos<sup>7,8</sup>.

El uso de antimicrobianos en el tratamiento periodontal es de dos tipos: de uso sistémico o de uso local. La aplicación local se ha realizado siempre en bolsas localizadas, con una mala respuesta al desbridamiento mecánico y en las que existen recurrencias<sup>9</sup>. Con este tipo de aplicación existe menor riesgo de desarrollar resistencias bacterianas y efectos adversos<sup>10</sup>. En estas situaciones con este tipo de tratamiento local, se puede llegar a evitar la terapia quirúrgica<sup>10</sup>. Este tipo de tratamiento ha sido cuestionado en los últimos años y ha ido cayendo en desuso por razones económicas y por los obstáculos en su administración<sup>10</sup>.





El uso de antimicrobianos sistémicos en el tratamiento de periodontitis ha sido estudiado y se han publicado varias revisiones<sup>11</sup> y meta-análisis<sup>12</sup> en los que se estudian diferentes tipos de terapias antimicrobianas. Aunque estos estudios presentan beneficios para este tipo de terapia, y a pesar de la extensa información publicada, no existen todavía conclusiones o protocolos recomendados<sup>7,10</sup>.

La finalidad de este estudio es determinar si se puede extraer de la literatura alguna conclusión sobre la eficacia relativa de los antimicrobianos sistémicos como coadyuvantes en el tratamiento periodontal. El proyecto es importante porque actualmente no existe un consenso claro sobre los beneficios de los antimicrobianos. Así pues, haciendo una profunda revisión de la literatura y realizando un posterior meta-análisis de los datos bibliográficos encontrados, se intentará responder a esta cuestión.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **Hipótesis Nula**

Los antimicrobianos sistémicos no reportan ningún beneficio adicional al desbridamiento mecánico de la superficie radicular.

## **Objetivos**

El objetivo principal de este estudio reside en determinar si los antimicrobianos sistémicos reportan beneficios como coadyuvantes al tratamiento periodontal estándar.



# **III. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOLOGÍA**



Los criterios de inclusión en la revisión de los diferentes estudios son los siguientes:

### **Tipos de estudio**

Se incluirán ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de los últimos diez años.

### **Seguimiento**

El seguimiento mínimo será de 6 meses.

### **Número de pacientes**

El número mínimo será de 30 pacientes al principio del estudio.

### **Características de los sujetos**

Sujetos con periodontitis agresiva o crónica, siguiendo los criterios establecidos en la clasificación de enfermedades periodontales descrita por Armitage en 1999<sup>1</sup>.

### **Intervenciones**

Todos los pacientes deben ser tratados con terapia periodontal mecánica (RAR). En el grupo control se realizará el raspado y alisado



radicular y se administrará o no placebo. En el grupo experimental se darán uno o varios antibióticos en combinación al RAR.

### **Variables respuesta**

Las variables a estudiar serán el nivel de inserción clínico (CAL), profundidad de sondaje (PPD) y el sangrado al sondaje (BOP).

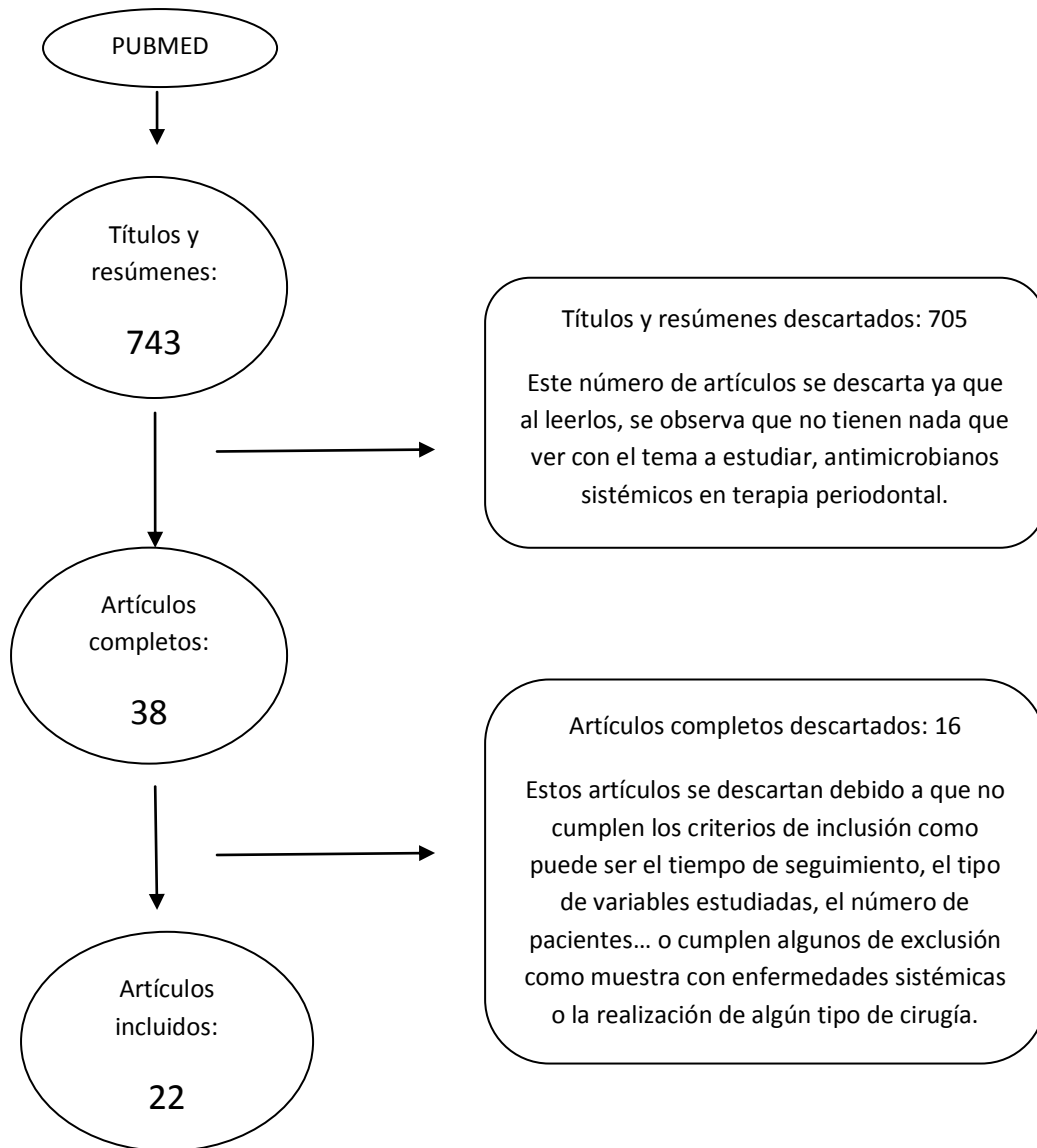
Una vez descritos los criterios de inclusión, los criterios de exclusión serán enfermedades sistémicas como la diabetes, estudios en los que se realice algún tipo de cirugía, estudios en los que se realice algún tipo de intervención antes de la baseline y datos insuficientes.

Los estudios relevantes fueron identificados mediante una búsqueda computerizada mediante PUBMED desde 2003 a 2013, en inglés. La búsqueda se desarrolla en dos vertientes, una de enfermedad periodontal y otra de antimicrobianos. En filtros, se marca la opción de "Clinical Trial" para estrechar aún más el cerco. La estrategia de búsqueda al completo con sus palabras clave fue la siguiente:

("Periodontal Diseases"[Mesh] AND "Anti-Infective Agents"[Mesh])  
AND "Anti-Infective Agents"[Pharmacological Action] AND Clinical  
Trial[ptyp]



Así, se obtienen un total de 743 artículos. Tras la lectura de los títulos y resúmenes, se obtienen un total de 38 artículos. De estos 38 se descartan 16, quedándonos con un total de 22 al final.



Las causas de exclusión de los artículos comprendían periodo de seguimiento inferior a 6 meses<sup>13</sup>, variables no validas o sin determinar<sup>14</sup>,



estudios con cirugías en alguno de los grupos, estudios en los que realizan desbridamiento ultrasónico, muestra inadecuada de pacientes<sup>15-17</sup>, y estudios en los que se ha realizado algún tipo de intervención antes del baseline.





## **IV. RESULTADOS**



## **Diseño de los estudios**

Los 22 estudios recogidos en la tabla 1, son ensayos clínicos aleatorizados de tipo paralelo. La duración de la mayoría de ellos fue de seis meses, habiendo uno de nueve meses, siete de 12 meses y dos de 24 meses. El número mínimo de pacientes que se requería era de 30, siendo el estudio con menos pacientes el de Mestnik<sup>18</sup> con esa cantidad, y el que más, el de Goodson<sup>19</sup> con 231 pacientes. La mayoría de los estudios estructuran a los pacientes en dos grupos, uno denominado control, que recibe RAR con o sin un placebo; y otro grupo llamado experimental, que recibe RAR más un antimicrobiano sistémico. De los estudios en los que hay más de un grupo además del grupo control, se estudian diferentes combinaciones de antimicrobianos como en el estudio de Feres<sup>20</sup>, o se dan diferentes antimicrobianos solos como en el estudio de Haffajee<sup>21</sup> o Guentsch<sup>22</sup>. De todos los estudios analizados nueve fueron de pacientes con periodontitis agresiva y trece de periodontitis crónica.

## **Intervenciones**

En la tabla 2, observamos que en los diferentes tipos de estudio se utilizaron los siguientes antimicrobianos: metronidazol, amoxicilina, azitromicina, claritromicina, ornidazol, doxiciclina y moxifloxacino. En once estudios usaron la combinación de amoxicilina y metronidazol, en ocho usaron azitromicina, en uno claritromicina, en uno



ornidazol, en uno moxifloxacino y en tres metronidazol sin ningún tipo de combinación.

Las dosis de estos antimicrobianos varían de un estudio a otro como se recoge en la misma tabla. Las dosis más homogéneas son las de azitromicina, de 500 mg una vez al día durante 3 ó 5 días y Amoxicilina 500mg en combinación con Metronidazol 250mg ó 500 mg.

El momento de la toma del antimicrobiano varía de unos estudios a otros. En general se dividen en la toma durante la terapia mecánica, anterior o posterior a ella. Las diferencias radican en que en algunos de los estudios en las que lo toman tras la terapia mecánica, lo dan inmediatamente después del último raspado, y otros tardan unos días más.

El desbridamiento mecánico que se realiza en los diferentes estudios también es heterogéneo. Se realizan entre dos y seis sesiones, en un máximo de cuatro a seis semanas, como en el estudio de Silva-Senem<sup>23</sup>, Heller<sup>24</sup> o Varela<sup>25</sup>. En el estudio de Aimetti<sup>26</sup> se realizan dos sesiones en 24 horas, y en cambio en el de Sampaio<sup>27</sup> se realizan de cuatro a seis sesiones de dos horas de duración en dos semanas.



## **Profundidad de sondaje**

En la tabla número 3 se recogen los datos para esta variable. En los once estudios en los que se usa la combinación de amoxicilina y metronidazol se consigue una reducción de la profundidad de sondaje respecto al baseline, tanto en el grupo control como en el experimental. En todos menos en el de Gionca<sup>28</sup>, en donde no se encuentran diferencias entre grupos, se obtienen beneficios en el grupo experimental frente al grupo control. La mayor reducción de profundidad de sondaje se da en el estudio de Goodson con una media de reducción de 2.36 mm.

Los siete estudios que usan azitromicina obtienen una ligera mejora de la profundidad de sondaje con el antimicrobiano. Los que más diferencia encuentra entre el grupo control y el grupo experimental es el estudio de Sampaio y Gomi.

En el estudio de Pradeep<sup>29</sup> de 2011, administran claritromicina y se obtiene una mejora de profundidad de sondaje de 0.74mm mayor en el grupo experimental que en el de control.

Pradeep<sup>30</sup> en 2012, usa ornidazol y se obtienen beneficios. La disminución de la profundidad de sondaje entre el grupo control baseline y a los seis meses es de 0.92mm. En el grupo experimental es de 2.84mm.



Feres divide los pacientes en tres grupos, y a uno de ellos les administra solo metronidazol. Consigue una ligera mejora de esta variable de 0.31mm en el grupo experimental. El estudio de Haffaje y Xajogeorgiou<sup>31</sup> también demuestran mejoras en este aspecto.

Respecto a la doxiciclina y moxifloxacino, en los estudios de Guentsch, se observan cambios favorables de hasta 2 mm.

### **Sangrado al sondaje**

De los once estudios con amoxicilina y metronidazol, todos obtienen beneficios respecto al sangrado al sondaje, como observamos en la tabla 4. El grupo experimental que más beneficio reporta frente al control, es el del estudio de Emhke<sup>31</sup>, con una reducción extra de casi 20% en el grupo experimental frente al control.

En el grupo de los que usaron azitromicina no se encuentran grandes diferencias entre ambos grupos respecto a esta variable. Se consigue una disminución del sangrado al sondaje respecto al baseline, pero es más o menos parecida en el grupo control y en el experimental, aunque siempre ligeramente superior en el grupo experimental.



El estudio en el que se usa claritromicina solo mide el índice gingival, que vemos como se reduce a proporciones parecidas en ambos grupos, siendo mejor en el experimental.

El ensayo que usa ornidazol también estudia el índice gingival, siendo beneficioso para ambos grupos, pero ligeramente superior para el experimental.

En el grupo de metronidazol de Feres, se obtiene un beneficio muy superior en el grupo experimental que en el control. En el resto que usan metronidazol, también se logran unos datos más positivos.

En el estudio de Guentsch, el grupo de doxiciclina obtiene unos resultados ligeramente inferiores del grupo experimental respecto al control. En cambio en el grupo de Moxifloxacino, los datos son abrumadores a favor de este antimicrobiano con una diferencia de casi 20% respecto al grupo control.

### **Nivel de inserción clínica**

Todos los estudios de amoxicilina y metronidazol defienden la ganancia de nivel de inserción clínica, como refleja la tabla 5. El estudio en el que más ganancia existe del grupo experimental respecto al de control es el de Goodson, seguido del de Emhke.



Los siete ensayos que usan azitromicina encuentran que el nivel de inserción clínica aumenta en el grupo experimental respecto al grupo control. En el que más aumenta es en el estudio de Mascharenas<sup>33</sup> donde la diferencia es de 0,76-1mm.

El único estudio que evalúa el efecto de la claritromicina, se obtienen unos beneficios significativos a favor del grupo del antibiótico de 0.34 mm, respecto a esta variable.

Con el ornidazol como antimicrobiano, se obtienen en el único ensayo clínico en el que lo utilizan, una mejora de alrededor de 0.50mm del grupo experimental respecto al de control.

En el grupo de metronidazol en el estudio de Feres, se encuentran beneficios adicionales con respecto al grupo de control en cuanto a ganancia de inserción clínica, al igual que en el de Haffajee.

El grupo de Doxiciclina al igual que el de moxifloxacino, consiguen resultados muy similares a los del grupo control.



# V. META-ANÁLISIS





El número de pacientes incluidos en la mayoría de los estudios es inadecuado para demostrar alguna de las más acusadas diferencias en cuanto a la eficacia de antimicrobianos sistémicos en periodoncia. El meta-análisis intenta combinar los resultados de los diferentes ensayos para incrementar el poder estadístico y aportar una revisión estructurada y crítica de la literatura médica existente.

Tras la revisión de la literatura y realizar una comparativa de diseño de estudios y recogida de datos que se muestran en las tablas 1-5, se llega a la conclusión de que se puede realizar un meta-análisis de los estudios de Heller y Varela, ambos de 2011, obteniendo un total de 70 pacientes.

La calidad metodológica se evalúa siguiendo las directrices establecidas por Jadad. La escala de Jadad, también llamada puntuación de Jadad o sistema de puntuación de calidad de Oxford, sirve para evaluar de forma independiente la calidad metodológica de un ensayo clínico. Sólo se consideran los aspectos referidos a la aleatorización, el enmascaramiento de los pacientes y del investigador (es decir, el doble ciego) y la descripción de las pérdidas de seguimiento.

Se utilizan estas cinco preguntas y se numeran las respuestas de esta manera:



1. ¿El estudio se describe como aleatorizado? SI= 1 punto NO= 0 puntos.
  
2. ¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado? SI=1 punto, NO= 0 puntos, Método inadecuado= -1 puntos.
  
3. ¿El estudio se describe como doble ciego? Sí= 1 punto NO= 0 puntos.
  
4. ¿Se describe el método de cegamiento y éste método es adecuado? SI=1 punto, NO= 0 puntos, Método inadecuado= -1 puntos.
  
5. ¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos? SI=1 punto, NO= 0 puntos.

Tras la suma de puntos, se obtiene una puntuación en una escala que va de 0 a 5 puntos. Una puntuación mayor indica una mejor calidad metodológica del ensayo clínico aleatorizado evaluado. Se considera como “riguroso” un ECA de 5 puntos. Un ECA es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3 puntos.

Esta escala se utiliza para evaluar la calidad general de una investigación media, analizar con criterio un documento en concreto



y para establecer una norma mínima para los resultados de los estudios que deben incluirse en un meta-análisis, como es el caso de este trabajo.

En la tabla número 6, se recogen datos con los que se analizan los cinco aspectos descritos, respecto a los dos estudios con los cuales se realiza el meta-análisis, otorgando un valor de -1 a 1, en función de la descripción realizada anteriormente.

Por lo que extraemos de la tabla, los dos estudios de los que se realizará un meta-análisis, presentan una puntuación de cinco puntos, lo que indica que son estudios rigurosos con un riesgo bajo de sesgo.

Lo que busca un meta-análisis es obtener una estimación de la medida de resultado global de los estudios (media y desviación) y un análisis de la heterogeneidad de los estudios<sup>34</sup>.

Para estudiar la homogeneidad nos basamos en:

- Estadístico Q de Cochran, con p-valor para aceptar/rechazar la homogeneidad.
- Estadístico  $I^2$  que mide la proporción de variancia total atribuible a la variancia entre estudios. Tiene un rango de valores entre el 0% y el 100%, donde los posible valores negativos toman el valor 0. Asimismo, para facilitar la comprensión y la tabulación,



se han determinado los umbrales de 25%, 50% y 75% como poca, media y mucha heterogeneidad respectivamente.

Se hacen en un primer momento unas medidas de estudio univariable para las tres variables como se recoge en la tabla 7. Se recogen la media en baseline de grupos control y experimental y a los 6 meses, las desviación típica, el estadístico Q y su p valor, y el estadístico  $I^2$ .

Para la **profundidad de sondaje** encontramos que, excepto en el grupo control a los seis meses, los estudios no son homogéneos ya que se encuentran una  $p < 0,05$ . A partir de estos valores se obtienen un  $I^2$  de entre 86,61 y 90, 39%, lo que nos indica una heterogeneidad alta.

Para el **nivel de inserción clínica**, la tabla se divide de la misma forma que en la variable anterior. En cada uno de los cuatro grupos, es deduce que los estudios son homogéneos, con una heterogeneidad media, excepto en el grupo experimental a los 6 meses, donde la no hay heterogeneidad.

Para el **sangrado al sondaje** se consideran los estudios homogéneos en los dos grupos del baseline y en el control a los seis meses, pero no en el experimental a los seis meses. Además ambos grupos a los seis meses dan valores de heterogeneidad media y alta.



También es interesante aplicar la estadística para ver las diferencias en la baseline respecto a ambos grupos, y las diferencias a los seis meses de los mismos grupos. Por otro lado, es necesario analizar las diferencias del grupo control entre los dos tiempos del estudio, al igual que las del grupo experimental.

Si fijamos el baseline y comparamos el estudio experimental con el control y valoramos la media de la diferencia del grupo experimental con el grupo control (tabla 8), observamos que hay una diferencia significativa del 95%, lo que significa que es mayor el grupo experimental que el control en el baseline. Este concepto es aplicable a las tres variables.

Si se compara el estudio experimental con el control en los seis meses (tabla 9), para las tres variables, obtenemos una media negativa con un p valor de 0,000. Esto significa que el grupo experimental sufrió un mayor descenso de los valores respecto al grupo control en estos seis meses.

Por otro lado, vamos a analizar el grupo control. Se comparan los datos obtenidos a los seis meses con respecto a la baseline (tabla 10). De nuevo obtenemos valores negativos en las tres variables, lo que significa que el grupo control redujo tanto la profundidad de sondaje, el nivel clínico de inserción y el sangrado al sondaje.



Por otro lado, si comparamos el grupo experimental a los seis meses respecto al baseline (tabla 11), observamos que también se consigue una reducción media a los seis meses de las tres variables.

Como resumen, vemos que hay diferencias significativas al 95% ( $p < 0,001$ ) entre los grupos experimental y control, tanto en baseline como en 6 meses, pero en baseline el grupo experimental y mayor que el control y a los seis meses se invierte. Así se ve reflejado en las gráficas anexadas 12, 13 y 14.

El análisis de los estadísticos Q e  $I^2$  nos indican que hay una gran heterogeneidad en los estudios, o lo que es lo mismo, una gran dispersión en los resultados, lo que significa que se deberían incluir un número mayor de pacientes y realizar más estudios para intentar alcanzar una mayor homogeneidad en los estudios.



## **VI. CONCLUSIONES**



- 1) Existen una gran variedad de estudios que demuestran la eficacia de los antimicrobianos sistémicos como coadyuvantes del desbridamiento mecánico, en los que se aprecian diferentes tipos de terapias antimicrobianas.
- 2) De todos los estudios revisados en este trabajo, no se observa ningún indicio para poder conseguir ni un consenso, ni un protocolo claro para la aplicación de antimicrobianos sistémicos.
- 3) En todos los estudios analizados, se consiguen beneficios en las tres variables, con el antimicrobiano sistémico como coadyuvante frente al desbridamiento mecánico solo o con placebo.
- 4) Cuando se intenta hacer un meta-análisis de los resultados, solo es posible realizarlo con dos estudios, por su gran variabilidad.
- 5) En el meta-análisis se recogen datos que no son lo suficientemente homogéneos como para sacar conclusiones claras.
- 6) Existen indicios de la eficacia de los antimicrobianos sistémicos, pero es necesario incluir más estudios en esta línea para poder conseguir datos más homogéneos y extraer datos más concluyentes.





## **VII. BIBLIOGRAFÍA**



1. Armitage, G. C. 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 4, 1-6.
2. 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: 422-429
3. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 (6): 7-15.
4. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*. 2001; 25: 77–88.
5. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Vangsted T, Van Der Velden U. Effects of metronidazole in patients with "refractory" periodontitis associated with *Bacteroides forsythus*. . *J Clin Periodontol*.1997; 24, 573-9.
6. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontology 2000*. 2002;28:72-90.
7. 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): 136-162.



8. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 2003; 8: 115-81.
9. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol* 2005;76:1227-36
10. Herrera D, Matesan P, Bascones-Martínez A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *J Evid Base Dent Pract* 2012; S1:50-60.
11. Winkelhoff AJV, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontology* 2000. 1996; 10: 45–78.
12. Hayes C, Antczak-Bouckoms A, Burdick E. Quality assessment and meta-analysis of systemic tetracycline use in chronic adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1992; 19: 164–168.
13. Silva MP, Feres M, Siroto TAO, Soares GMS, Mendes JAV, Faveri M, Figueiredo LC. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011; 38: 828–837.



14. Griffiths GS, Ayob R, Guerrero A, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Tonetti MS. Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 43–49.
15. Amietti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. One-Stage Full-Mouth Disinfection as a Therapeutic Approach for Generalized Aggressive Periodontitis. *J Periodontol.* 2011; 82 (6): 845-853.
16. Oteo A, Herrera D, Figueiro E, O'Connor A, González I, Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of *Porphyromonas gingivalis*-associated periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol.* 2012; 37: 1005-15.
17. Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N, Kulekci G, Isserver H, Kantarci A. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2010; 81; 964-74.
18. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, Duarte PM, Faveri M. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis. A 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2012; 39: 955–961.



19. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H, Bogren A, Van Dyke T, Wennstrom J, Lindhe J. Control of periodontal infections: A randomized controlled trial I. The primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *J Clin Periodontol*. 2012; 39: 526–536.
20. Feres M, Soares GMS, Mendes JAV, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, Figueiredo LC . 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: 1149–1158.
21. 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: 243–253.
22. Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffman T, Eick S. Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2008; 79 (10); 1894-1903.
23. Silva-Senem MX, Heller D, Varela VM, Torres MCB, Feres-Filho EJ, Colombo APV. Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2013; 40: 242–251.



24. Heller D, Varela VM, Silva-Senem MX, Torres MCB, Feres-Filho EJ, Colombo APV: Impact of systemic antimicrobials combined to anti-infective mechanical debridement on the microbiota of generalized aggressive periodontitis: a 6-month RCT. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 355–364.
25. Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX, Torres MCB, Colombo APV, Feres-Filho EJ. Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2011; 82 (8): 1121-1130.
26. Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G, Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebocontrolled trial. *J Clin Periodontol.* 2012; 39: 284–294.
27. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Lira EAG, Feres M: Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 838–846.
28. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009; 80 (3): 364-371.



29. Pradeep AR, Kathariya R. Clarithromycin, as an adjunct to non surgical periodontal therapy for chronic periodontitis: a double blinded, placebo controlled, randomized clinical trial. *Archives of oral biology*. 2011; 56: 1112-9.
30. Pradeep AR, Kalra N, Priyanka N, Khaneja E, Naik SB, Sing SP. Systemic ornidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012; 83: 1149-54.
31. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006; 33: 254-64
32. Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian T, Fleming TF. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol*. 2005; 76: 749-59.
33. Mascharenas P, Gapski R, Al-Shammari K, Hill R, Soehren S, Fenno JC, Giannobile W V, Wang HL. Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Periodontol*. 2005; 76: 426-36.
34. Letón-Molina E, Pedromino-Marino A. *Introducción Al Análisis de Datos en Meta-Análisis*. Ediciones Díaz de Santos, 2001.



35. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell LL, Tonetti MS. 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: 1096-107.
36. Haas A, De Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Opperman RV, Rosing CK. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 696-704.
37. 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: 1406-13.
38. Han B, Emingil G, Ozdemir D, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Bayylas H, Sorsa T. Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. *J Periodontol.* 2012; 83: 1480-91.
39. Emingil G, Han B, Ozdemir D, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Bayylas H, Sorsa T. Effect of azithromycin, as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2012; 47: 729-39.





# VIII. TABLAS



**Tabla 1- Diseño de estudios**

AUTOR/AÑO	DISEÑO	DURACIÓN	PACIENTES	DROP-OUTS	GRUPOS	PERIODONTITIS	GRUPO CONTROL
Mascheranas/2005	ECA/paralelo	6 meses	31	1	2	Crónica	RAR y placebo
Emhke/2005	ECA/paralelo	24 meses	35	0	2	Crónica	RAR
Guerrero/2005	ECA/paralelo	6 meses	41	1	2	Agresiva generalizada	RAR
Xajogeorgiou/2006	ECA/paralelo	6 meses	47	4	4	Agresiva generalizada	RAR
Gomi/2006	ECA/paralelo	25 semanas	34	0	2	Crónica	RAR
Haffajee/2007	ECA/paralelo	12 meses	98	6	4	Crónica	RAR
Hass/2008	ECA/paralelo	12 meses	25	1	2	Agresiva generalizada	RAR y placebo
Guentsch/2008	ECA/paralelo	12 meses	102	10	3	Crónica	RAR
Yashima/2009	ECA/paralelo	6 meses	30	0	3	Crónica	RAR
Cionca/2009	ECA/paralelo	6 meses	51	4	2	Crónica	RAR y placebo
Heller/2011	ECA/paralelo	6 meses	35	4	2	Agresiva generalizada	RAR y placebo
Varela/2011	ECA/paralelo	6 meses	35	4	2	Agresiva generalizada	RAR y placebo
Sampaio/2011	ECA/paralelo	12 meses	40	2	2	Crónica generalizada	RAR y placebo
Pradeep/2011	ECA/paralelo	9 meses	40	3	2	Crónica	RAR y placebo
Pradeep/2012	ECA/paralelo	6 meses	58	8	2	Crónica	RAR y placebo
Mestnik/2012	ECA/paralelo	12 meses	30	4	2	Agresiva generalizada	RAR y placebo
Han/2012	ECA/paralelo	6 meses	36	6	2	Crónica generalizada	RAR y placebo
Feres/2012	ECA/paralelo	12 meses	118	17	3	Crónica generalizada	RAR y placebo
Emingil/2012	ECA/paralelo	6 meses	36	4	2	Agresiva generalizada	RAR y placebo
Aimetti/2012	ECA/paralelo	6 meses	39	0	2	Agresiva generalizada	RAR y placebo
Goodson/2012	ECA/paralelo	24 meses	231	61	2	Crónica	RAR
Silva-Senem/2013	ECA/paralelo	12 meses	35	4	2	Agresiva generalizada	RAR+placebo



**Tabla 2- Intervenciones**

AUTOR/AÑO	GRUPO EXPERIMENTAL (RAR+antimicrobiano)		DESTRIBRAMIENTO MECÁNICO
	Antimicrobiano	Momento toma	
Mascheranas/2005	Azitromicina 250mg 2 veces al día el primer día, y una vez al día 4 días.	post RAR	2 sesiones en 2 semanas
Emhke/2005	Amoxicilina 375mg+ Metronidazol 250mg 3 veces al día/8 días.	10 días post RAR	4 sesiones de 2 horas en 10 días
Guerrero/2005	Amoxicilina 500mg+Metronidazol 500mg 3 veces al día/7 días.	Antes RAR	2 sesiones de 2 horas en 24 horas.
Xajogeorgiou/2006	1) Amoxi 500mg+Metro 500mg 3 veces día /7 días. 2)Doxi 100 mg el primer día y 200 mg 14 días. 3)Metro 500mg 3 veces día/ 7 días.	post RAR	4 sesiones en 2 semanas
Gomi/2006	Azitromicina 500 mg 1 al día/3 días.	Antes RAR	4-6 sesiones de 90 minutos en 4-5 semanas
Haffajee/2007	1) Azitromicina 500mg 1 al día/3 días 2)Metronidazol 250mg 3 veces al día/14 días 3)Doxiciclina 20mg 12 semanas.	Durante terapia mecánica	4 sesiones 4 semanas
Hass/2008	Azitromicina 500 mg 1 al día/3 días.	Durante terapia mecánica	2 sesiones 15 días
Guentsch/2008	1)Doxiciclina 200 mg el primer día y 100 mg 9. 2) Moxifloxacino 400mg 1 al día/ 7 días	Durante terapia mecánica	1 sesión de 120 minutos
Yashima/2009	Azitromicina 500mg 1 al día/3 días	Durante terapia mecánica	1 - 3 sesiones en una semana
Gionca/2009	Metronidazol 500mg + Amoxicilina 375mg 3 veces al día/7días	post RAR	2 sesiones en 48 horas
Heller/2011	Amoxicilina 500mg+ metronidazol 250mg 3 veces al día/10 días	Durante terapia mecánica	4 sesiones de 60 minutos durante 4-6 semanas
Varela/2011	Amoxicilina 500mg+ metronidazol 250mg 3 veces al día/10 días	Durante terapia mecánica	4 sesiones de 60 minutos durante 4-6 semanas
Sampaio/2011	azitromicina 500mg 1 vez día/ 5 días	post RAR	4-6 sesiones de 2 horas durante 2 semanas
Pradeep/2011	claritromicina 500mg 1 vez al día/3días	post RAR	Unclear
Pradeep/2012	ornidazol 500mg 2 veces día/7 días	post RAR	Unclear
Mestnik/2012	Amoxicilina 500mg+ metronidazol 400mg 3 veces al día/14 días	Durante terapia mecánica	4-6 sesiones de 1 hora en 2 semanas
Han/2012	azitromicina 500mg 1 vez al día/3 días	post RAR	4 sesiones
Feres/2012	Grupo 1) Metro 400mg 3 veces día/14 días Grupo 2)Metro 400mg 3 veces día/14 días+ Amox 500mg 3 veces día/14 días	Durante terapia mecánica	4-6 sesiones de 60 minutos en 2 semanas
Emingil/2012	azitromicina 500mg 1 vez al día/3 días	post RAR	4 sesiones en 4 días
Aimetti/2012	Amoxicilina 500mg+ Metronidazol 500mg 3 veces al día/7 días	Durante terapia mecánica	2 sesiones en 24 horas
Goodson/2012	Amoxicilina 500mg+Metronidazol 500mg 3 veces al día/ 14 días.	Durante terapia mecánica	4 sesiones en 4 semanas
Silva-Senem/2013	Amoxicilina 500mg+ metronidazol 250mg 3 veces al día/10 días	Durante terapia mecánica	4 sesiones de 60 minutos durante 4-6 semanas



**Tabla 3- Profundidad de sondaje**

AUTOR/AÑO	PROFUNDIDAD DE SONDAJE			
	Baseline		6 meses	
	Control	Experimental	Control	Experimental
Mascharenas/2005	3.51 ± 0.67 mm	4.23 ± 0.82 mm	3,10 mm	2,9mm
Emhke/2005	No explicado			
Guerrero/2005	4,1 mm	4,1 mm	3,4 mm	3,9mm
Xajogeorgiou/2006	4,21 mm	4,63mm	3,52mm	3,12mm
Gomi/2007	4,05mm	3,98mm	3,3mm	2,36mm
Haffajee/2007			↓ 1,5mm	↓2,35mm
Hass/2008	4.7 ±1.9mm	4.8± 2.1mm	3,75-5mm	3,45-4,1 mm
Guentsch/2008	5.03 ± 0.43mm	DOX: 5.16 ± 0.80 mm MOX:5.17 ± 0.61mm	3.27 ±0.37mm	DOX:3.18 ± 0.73mm MOX: 3.08 ± 0.43mm
Yashima/2009	5,07mm	5,07mm	3,45mm	3mm
Gionca/2009	4,4 mm	4,3 mm	3,1 mm	3 mm
Heller/2011	4,9± 0,2 mm	5,2± 0,2 mm	3,5± 0,2 mm	3,2± 0,1 mm
Varela/2011	4.19± 0.16 mm	4.31± 0.19 mm	3.28± 0.10 mm	2.85 ± 0.08 mm
Sampaio/2011	5.02 ± 0.66mm	4.82 ± 0.84mm	3.36± 0.38mm	3.24 ± 0.41mm
Pradeep/2011	4,58-6,76mm	4,58-6,76mm	3,31-4,54mm	2,79-3,67mm
Pradeep/2012	8.16 ± 1.37mm	8.36 ±1.52mm	7.24± 1.51mm	5.52± 1.53mm
Mestnik/2012	4.09 ± 0.62mm	4.27 ± 0.71mm	3.16 ± 0.52mm	2.64 ± 0.35mm
Han/2012	3.84 ± 0.6mm	4.02 ± 0.5mm	1.66 ± 0.5mm	1.81 ± 0.5mm
Feres/2012		MTZ: 3.69 ± 0.56mm		MTZ:3.28 ± 0.65mm
	3.84 ± 0.73mm	MTZ+AMX: 3.28 ± 0.65mm	3.64 ± 0.98mm	MTZ+AMX:3.31 ± 0.79mm
Emingil/2012	5,08-8,14mm	5,18-8,23mm	2,57-3,38mm	2,67-3,48mm
Aimetti/2012	4.5 ± 1.1 mm	4.3 ± 1.1 mm	3.3 ± 0.8 mm	2.7 ± 0.6mm
Goodson/2012	6.09 ± 0.04mm	6.01 ± 0.09mm	↓1.81 ± 0.23	↓2.36 ± 0.20
Silva-Senem/2013			↓0.7-1.4	↓1.0-1.6



**Tabla 4- Sangrado al sondaje**

AUTOR/AÑO	SANGRADO AL SONDAJE			
	Baseline		6 meses	
	Control	Experimental	Control	Experimental
Mascharenas/2005	67,27%	59,30%	50%	40%
Emhke/2005	63,40%	44,30%	55,40%	34,70%
Guerrero/2005	55%	44,30%	34%	29,50%
Xajogeorgiou/2006	0,78 (IG)	0,87 (IG)	0,15 (IG)	0,15 (IG)
Gomi/2007	31,43%	31,42%	7,62%	5,35%
Haffajee/2007	32,60%	34,29%	17,50%	19,50%
Hass/2008	76,40%	65,90%	44,74%	38,30%
Guentsch/2008	76,50%	DOXI: 79,10% MOXI: 80,50%	25,30%	DOXI: 27,10% MOXI: 5,50%
Yashima/2009	42,90%	43,40%	10%	5%
Gionca/2009	62.5 ± 13.3%	64.2± 10.7%	19.0± 7.4%	16.0 ± 8.3%
Heller/2011	83.6 ± 4.4%	85 ± 3.1%	69 ± 5.3%	60 ± 4.7%
Varela/2011	81.01± 4.91%	85.72 ± 3.57%	57.87± 4.93%	45.12± 4.26%
Sampaio/2011	81.93 ± 12.86%	75.78 ± 24.51%	12.31 ± 8.83%	09.91± 7.24%
Pradeep/2011	1,71 (IG)	1,61 (IG)	1,5 (IG)	1,43 (IG)
Pradeep/2012	2,09 (IG)	2,16 (IG)	0,99 (IG)	1,13 (IG)
Mestnik/2012	63.8 ± 21.3%	77.7 ± 19.7%	16.4 ± 13.5%	10.7 ± 8.8%
Han/2012	65.23 ± 18.5 %	70.77 ± 25.7%	50.29 ± 17.2%	54.08 ± 19.3%
Feres/2012	70.6 ± 23.8%	MTZ: 74.6 ± 17.5% MTZ+AMX: 63.7 ± 21.8%	26.4 ± 30.3%	MTZ: 20.8 ± 26.5% MTZ+AMX: 16.9 ± 25.8%
Emingil/2012	65,30%	65,97%	15,60%	14,17%
Aimetti/2012	56,20%	61,50%	15,50%	9%
Goodson/2012	83 ± 3%	70 ± 3%	No descrito	No descrito
Silva-Senem/2013			↓20%	↓27%



**Tabla 5- Nivel de inserción clínica**

AUTOR/AÑO	NIVEL DE INSERCIÓN CLÍNICA			
	Baseline		6 meses	
	Control	Experimental	Control	Experimental
Mascharenas/2005	3,92mm	5,02mm	3,5mm	4,5mm
Emhke/2005			↑0,28mm	↑0,76-1,7mm
Guerrero/2005	4,8mm	4,7mm	4,3mm	3,9mm
Xajogeorgiou/2006	4,55mm	4,97mm	4,07mm	4,05mm
Gomi/2007	7,21mm	7,47mm	5,74mm	4,85mm
Haffajee/2007			↑1,1mm	↑1,65mm
Hass/2008	6,2mm	6,45mm	4,5mm	3,95mm
Guentsch/2008	5,15mm	DOXI: 5,64mm MOXI: 5,5mm	3,75mm	DOXI: 3,79mm MOXI: 3,76mm
Yashima/2009	3,96mm	4,02mm	3,06mm	2,92mm
Gionca/2009			↑0,9 ± 0,4mm	↑0,9 ± 0,4mm
Heller/2011	5.2 ± 0.2mm	5.6 ± 0.3mm	4.4 ± 0.2mm	4.1 ± 0.3mm
Varela/2011	4.58 ± 0.25mm	4.91 ± 0.30mm	3.94 ± 0.20mm	3.75 ± 0.24mm
Sampaio/2011	5.74± 0.83mm	5.51 ± 0.94mm	4.70± 0.83mm	4.43 ± 0.81mm
Pradeep/2011	0,51 mm	0,80 mm	0,86mm	1,81mm
Pradeep/2012	6.96± 1.43mm	7.48± 1.76mm	6.04± 1.34mm	4.56± 2.18mm
Mestnik/2012	4.23 ± 0.50mm	4.47 ± mm	3.50 ± 0.63mm	3.23 ± 0.54mm
Han/2012	5.32 ± 1.0mm	5.68± 0.7mm	↑1,55 mm	↑1,55mm
Feres/2012	4.32 ± 0.97mm	MTZ: 4.09 ± 0.75mm MTZ+AMX: 4.33 ± 1.08mm	3.64 ± 0.98mm	MTZ: 3.28 ± 0.65mm MTZ+AMX: 3.31 ± 0.79mm
Emingil/2012	4,93mm	5,31mm	3,35mm	3,57mm
Aimetti/2012	5.0 ± 1.2mm	4.7 ± 1.1mm	4.0 ± 1.0mm	3.3 ± 0.6mm
Goodson/2012	5.84 ± 0.32mm	6.35 ± 0.27 mm	↑0.92 ± 0.21mm	↑1.53 ± 0.16mm
Silva-Senem/2013			↑0.8mm	↑1.1mm



**Tabla 6- Calidad metodológica**

Autor	Aleato- rizado	Método de aleatorización descrito y adecuado	Doble ciego	Método de cegamiento descrito y adecuado	Descripción pérdidas
Heller	1	1	1	1	1
Varela	1	1	1	1	1



**Tabla 7- ESUDIO UNIVARIABLE**

PS_media_control_baseline	4,47	
PS_ds_control_baseline	0,12	
Q	7,7	
p-valor Q	0,006	Estudios no homogéneos
I2	86,99	Heterogeneidad alta
PS_media_exper_baseline	4,73	
PS_ds_exper_baseline	0,14	
Q	10,4	
p-valor Q	0,001	Estudios no homogéneos
I2	90,39	Heterogeneidad alta
PS_media_control_6meses	3,32	
PS_ds_control_6meses	0,09	
Q	1,0	
p-valor Q	0,325	Estudios homogéneos
I2	0,00	No heterogéneos
PS_media_exper_6meses	2,99	
PS_ds_exper_6meses	0,06	
Q	7,5	
p-valor Q	0,006	Estudios no homogéneos
I2	86,61	Heterogeneidad alta
NI_media_control_baseline	4,96	
NI_ds_control_baseline	0,16	
Q	3,8	
p-valor Q	0,053	Estudios homogéneos
I2	73,34	Heterogeneidad media
NI_media_exper_baseline	5,26	
NI_ds_exper_baseline	0,21	
Q	2,6	
p-valor Q	0,104	Estudios homogéneos
I2	62,19	Heterogeneidad media
NI_media_control_6meses	4,17	
NI_ds_control_6meses	0,14	
Q	2,6	
p-valor Q	0,104	Estudios homogéneos
I2	62,19	Heterogeneidad media
NI_media_exper_6meses	3,89	
NI_ds_exper_6meses	0,19	





Q	0,8
p-valor Q	0,362 Estudios homogéneos
I <sup>2</sup>	0,00 No heterogéneos
SS_media_control_baseline	82,45
SS_ds_control_baseline	3,28
Q	0,2
p-valor Q	0,694 Estudios homogéneos
I <sup>2</sup>	0,00 No heterogéneos
SS_media_exper_baseline	85,31
SS_ds_exper_baseline	2,34
Q	0,0
p-valor Q	0,879 Estudios homogéneos
I <sup>2</sup>	0,00 No heterogéneos
SS_media_control_6meses	63,03
SS_ds_control_6meses	3,61
Q	2,4
p-valor Q	0,124 Estudios homogéneos
I <sup>2</sup>	57,70 Heterogeneidad media
SS_media_exper_6meses	51,83
SS_ds_exper_6meses	3,16
Q	5,5
p-valor Q	0,019 Estudios no homogéneos
I <sup>2</sup>	81,83 Heterogeneidad alta



**Tabla 8- Estudio Experimental-Control en Baseline**

PS_media	0,20	0,14 - 0,26
PS_ds	0,03	
p-valor PS_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	8,0	
p-valor Q	0,005	Estudios no homogeneous
I <sup>2</sup>	87,50	Heterogeneidad alta
NI_media	0,37	0,28 - 0,46
NI_ds	0,04	
p-valor NI_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	0,6	
p-valor Q	0,436	Estudios homogéneos
I <sup>2</sup>	0,00	No heterogéneos
SS_media	2,86	1,52 - 4,19
SS_ds	0,68	
p-valor SS_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	5,8	
p-valor Q	0,016	Estudios no homogéneos
I <sup>2</sup>	82,83	Heterogeneidad alta



**Tabla 9- Estudio Experimental-Control en 6 meses**

PS_media	-0,40	-0,43 - -0,36
PS_ds	0,02	
p-valor PS_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	8,9	
p-valor Q	0,003	Estudios no homogéneos
I <sup>2</sup>	88,77	Heterogeneidad alta
NI_media	-0,24	-0,32 - -0,16
NI_ds	0,04	
p-valor NI_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	1,9	
p-valor Q	0,173	Estudios homogéneos
I <sup>2</sup>	46,26	Heterogeneidad leve
SS_media	-11,03	-12,62 - -9,44
SS_ds	0,81	
p-valor SS_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	5,3	
p-valor Q	0,021	Estudios no homogéneos
I <sup>2</sup>	81,18	Heterogeneidad alta



**Tabla 10- Estudio 6 meses - Baseline en Control**

PS_media	-1,06	-1,11 - -1,01
PS_ds	0,03	
p-valor PS_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	72,7	
p-valor Q	0,000	Estudios no homogeneous
I <sup>2</sup>	98,62	Heterogeneidad alta
NI_media	-0,73	-0,8 - -0,66
NI_ds	0,04	
p-valor NI_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	4,9	
p-valor Q	0,027	Estudios no homogeneous
I <sup>2</sup>	79,63	Heterogeneidad alta
SS_media	-18,83	-20,45 - -17,21
SS_ds	0,83	
p-valor SS_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	26,6	
p-valor Q	0,000	Estudios no homogeneous
I <sup>2</sup>	96,24	Heterogeneidad alta

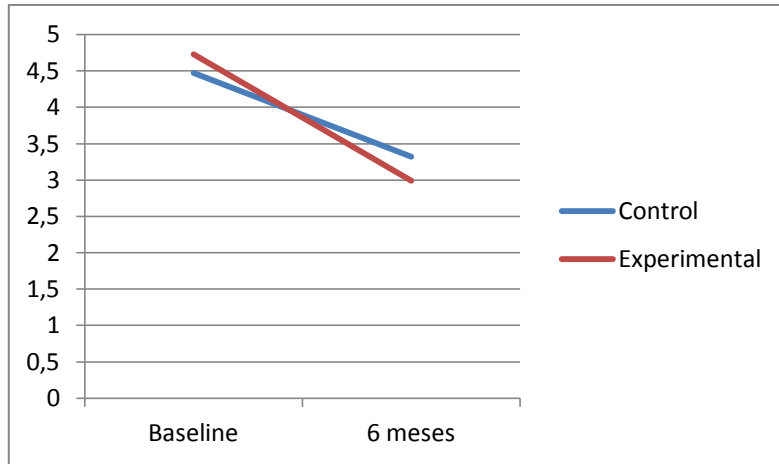


**Tabla 11- Estudio 6 meses - Baseline en Experimental**

PS_media	-1,71	-1,76 - -1,66
PS_ds	0,03	
p-valor PS_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	110,3	
p-valor Q	0,000	Estudios no homogeneous
I <sup>2</sup>	99,09	Heterogeneidad alta
NI_media	-1,31	-1,41 - -1,22
NI_ds	0,05	
p-valor NI_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	12,4	
p-valor Q	0,000	Estudios no homogéneos
I <sup>2</sup>	91,90	Heterogeneidad alta
SS_media	-32,90	-34,21 - -31,59
SS_ds	0,67	
p-valor SS_media	0,000	Diferencia significativa 95%
Q	136,1	
p-valor Q	0,000	Estudios no homogéneos
I <sup>2</sup>	99,27	Heterogeneidad alta

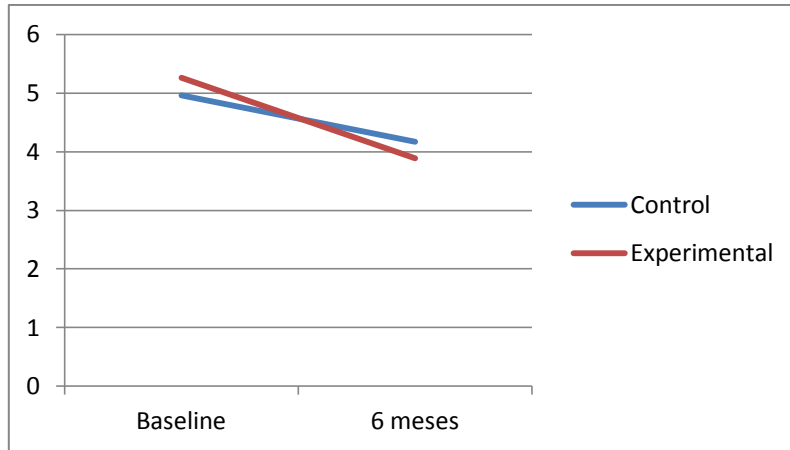


**Tabla 12- Profundidad de Sondaje (mm)**





**Tabla 13- Nivel clínico de inserción (mm)**





**Tabla 14- Sangrado al sondaje (%)**

