

**IMPACTO DE LA PREMEDICACIÓN CON AMOXICILINA ORAL ADJUNTO AL TRATAMIENTO
PERIODONTAL EN PACIENTES CON PERIODONTITIS: PARTE II. EFECTO DE LA
PROINFLAMACIÓN SISTÉMICA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

**Maria Camila González Cardona
Natalia Parada González**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
PROGRAMA DE PERIODONCIA Y MEDICINA ORAL- FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
BOGOTÁ D.C. JULIO 2021**

HOJA DE IDENTIFICACION

Universidad	El Bosque
Facultad	Odontología
Programa	Periodoncia y Medicina Oral
Título:	Impacto De La Premedicación Con Amoxicilina Oral Adjunto Al Tratamiento Periodontal En Pacientes Con Periodontitis: Parte II. Efecto De La Pro-inflamación Sistémica En La Respuesta Al Tratamiento
Grupo de Investigación:	UIBO
Línea de investigación:	Medicina periodontal
Institución(es) participante(s):	Instituto UIBO, Universidad El Bosque. Bogotá D.C Universidad De Antioquia. Medellín, Colombia.
Tipo de investigación:	Posgrado /Grupo
Estudiantes/ residentes:	María Camila González Cardona Natalia Parada González
Director:	Dra. Gloria Inés Lafaurie Villamil
Asesor metodológico:	Dra. Gloria Inés Lafaurie Villamil
Otros asesores:	Dra. Luz Amparo Gómez

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE

OTTO BAUTISTA GAMBOA	Presidente del Claustro
JUAN CARLOS LÓPEZ TRUJILLO	Presidente Consejo Directivo
MARIA CLARA RANGEL GALVIS	Rector(a)
RITA CECILIA PLATA DE SILVA	Vicerrector(a) Académico
FRANCISCO JOSÉ FALLA CARRASCO	Vicerrector Administrativo
MIGUEL OTERO CADENA	Vicerrectoría de Investigaciones.
CRISTINA MATIZ MEJÍA	Secretaria General
JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS	División Postgrados
MARIA ROSA BUENAHORA TOVAR	Decana Facultad de Odontología
MARTHA LILILIANA GOMEZ RANGEL	Secretaria Académica
DIANA MARIA ESCOBAR JIMENEZ	Director Área Bioclínica
ALEJANDRO PERDOMO RUBIO	Director Área Comunitaria
JUAN GUILLERMO AVILA ALCALÁ	Coordinador Área Psicosocial
INGRID ISABEL MORA DIAZ	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología
MIGUEL FERNANDO VARGAS DEL CAMPO	Director postgrado de Periodoncia y Medicina Oral
MARIA ALEJANDRA SABOGAL BASIL	Coordinadora postgrado de Periodoncia y Medicina Oral

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedicatorias

Agradezco principalmente a Dios por sus bendiciones, que todos mis logros sean para su gloria, igualmente a mis padres Angélica González y Ricardo Parada por siempre apoyarme y confiar en mí, por ser unos padres maravillosos y darme todas las herramientas para mi futuro, a mi novio Wilman David Contreras por su amor, motivación y respaldado en todo este proceso. Por último, agradezco a nuestra Directora de Tesis, Doctora Gloria Inés Lafaurie Villamil por su colaboración y compromiso, ya que sin su guía no hubiera sido posible la realización del trabajo de grado, a María Camila González con quien conformamos un gran equipo de trabajo y una bonita amistad y a la Universidad El Bosque por brindarme todos los conocimientos que hacen de mí una excelente profesional.

Natalia Parada González

Resumir en una hoja todo lo que fue este posgrado sería escaso para todo lo que sucedió, pandemias, marchas y muchas otras cosas que en sí hoy serán historia. Hoy logré una meta más y aunque hay muchas personas que en el camino me ayudaron, fueron exactamente dos los que siempre están ahí. Ellos son los que merecen los aplausos, abrazos y el agradecimiento va para ellos. Los que me enseñaron que, si al final de tu día regalaste una sonrisa, eres y serás siempre feliz; y cómo es eso lo que todos buscamos espero algún día ser una tercera parte de lo que son mi papá Fernando González y mi mamá Madalyth Cardona. Gracias a la vida por darme sin darse cuenta la luz que guía mi vida; ellos dos. Del mismo modo gracias a Natalia Parada por convertirse en una increíble amiga con quien compartí estos años en nuestra tesis, a nuestra directora la Doctora Gloria Lafaurie por toda su paciencia y ayuda día a día, a la Universidad por permitirme hacer parte de esta familia El Bosque.

María Camila González Cardona

RESUMEN

Impacto de la premedicación con amoxicilina oral adjunto al tratamiento periodontal en pacientes con periodontitis: parte II. Efecto de la proinflamación sistémica en la respuesta al tratamiento

Introducción: La periodontitis es una condición inflamatoria crónica que puede ejercer una inflamación sistémica de bajo grado que se ha asociado con la enfermedad cardiovascular. La terapia periodontal intensiva no quirúrgica desencadena una bacteriemia transitoria, aumenta los marcadores proinflamatorios y genera un estado procoagulante en el paciente que muestra su mayor pico a las 24 horas que se mantiene alto hasta 30 días posterior al tratamiento periodontal para reducirse significativamente hasta los 3 meses posteriores al tratamiento. Este aumento de marcadores sistémicos podría alterar la resolución de la inflamación local y alterar la cicatrización lo que podría explicar por qué la respuesta al tratamiento es más adecuada cuando se realizan tratamiento periodontal por citas que cuando se realizan en toda la boca en una sola cita. **Objetivo:** El propósito de este estudio fue evaluar la respuesta a tratamiento intensivo con y sin premedicación antibiótica y establecer el efecto de los marcadores proinflamatorios en la respuesta al tratamiento periodontal en pacientes con periodontitis en un periodo de 30 días. **Materiales y Métodos:** Este ensayo clínico controlado, se escogieron 61 pacientes sistémicamente sanos, con Periodontitis (estadio II a IV), a los cuales se les realizó tratamiento periodontal intensivo de toda la boca en una sola sesión con premedicación de amoxicilina oral (n=29) y placebo (n=32). A todos los pacientes se les evaluaron índices clínicos (índice de placa, sangrado gingival, bolsa periodontal y nivel de inserción) y se les realizó una reevaluación del tratamiento a los 30 días. Para evaluar la presencia de bacteriemia, se tomaron 4 muestras de sangre durante el tratamiento y un realizó hemocultivo. Para la evaluación de los marcadores proinflamatorios se realizó un hemocultivo (IL1b, TNF α , MCP-1e IL6). Se tomaron muestras de sangre en dos tiempos, al inicio y 24 horas después del tratamiento, se realizó citometría de flujo. Los cambios después de la terapia fueron comparados para cada grupo y entre grupos con pruebas no paramétricas. Una correlación de Spearman fue obtenida para establecer la correlación entre las variables clínicas antes y después del tratamiento con los niveles de los marcadores proinflamatorios y la presencia de bacteriemia. **Resultados:** Al comparar la respuesta a la terapia periodontal en grupo placebo y amoxicilina en un periodo de 30 días; todos los índices periodontales evidencian diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). La reducción entre el sangrado al sondaje, la profundidad de bolsa, y la pérdida de nivel de inserción clínica no evidenció diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$). Los marcadores como la IL1 β , TNF α , MCP1 no evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Sin embargo, en el grupo con premedicación de amoxicilina hubo reducción significativa de la IL6 posterior a la terapia periodontal. Al correlacionar estos marcadores con las variables clínicas el MCP-1 mostró una tendencia de correlación negativa en el sangrado al sondaje, TNF α una correlación positiva en sangrado al sondaje, el índice de placa y la IL6 una correlación positiva en sangrado al sondaje en el grupo de amoxicilina oral después del tratamiento periodontal. **Conclusiones:** La IL6 evidencia cambios significativos después de la terapia en pacientes tratados con amoxicilina. Los marcadores proinflamatorios pueden generar cambios en el periodonto después del tratamiento periodontal.

Palabras clave: Terapia periodontal, marcadores proinflamatorios, Bacteremia, Efecto sistémico, Premedicación antibiótica, Amoxicilina oral.

ABSTRACT

Impact of pre-medication with oral amoxicillin adjunct to periodontal treatment: part II. Effect of systemic proinflammation on the response to treatment

Background: Periodontitis is a chronic inflammatory disease, which can exert a low-grade systemic inflammation that has been associated with cardiovascular disease. Intensive non-surgical periodontal therapy triggers a transient bacteremia, increases pro-inflammatory markers and generates a pro-coagulant state in the patient that shows its highest peak at 24 hours, which remain high up to 30 days after periodontal treatment to be significantly reduced up to 3 months after treatment. This increase in systemic markers could alter the resolution of local inflammation and alter healing, which could explain why the response to treatment is more adequate when periodontal treatment is performed by appointments than when it is performed in full mouth in a single appointment. **Objective:** The purpose of this study was to evaluate the response to intensive treatment with and without antibiotic pre-medication and to establish the effect of pro-inflammatory markers on the response to periodontal treatment in patients with periodontitis in a period of 30 days. **Methods:** This controlled clinical trial selected 61 systemically healthy adult patients with periodontitis (stages II, to IV) who underwent periodontal treatment with an Intensive full mouth in one session with oral amoxicillin premedication (n = 29) and placebo (n = 32). All patients were evaluated with clinical indices (plaque index, bleeding on probing, periodontal pocket and clinical attachment level) and a re-evaluation of the treatment was carried out at 30 days. To evaluate the presence of bacteremia, 4 blood samples were taken during treatment and a blood culture was performed. For IL1 β , TNF α , MCP-1e IL6, blood samples were taken at the beginning and 24 hours after treatment and flow cytometry was performed. Changes after therapy were compared for each group and between groups with nonparametric tests. A Spearman correlation was realized to establish the correlation between clinical variables before and after treatment with the levels of pro-inflammatory markers and presence of bacteremia **Results:** When comparing the response to periodontal therapy for the placebo and amoxicillin groups at 30 days, all the periodontal clinical indices showed statistically significant differences (p <0.001). The reduction in bleeding on probing, pocket depth and the clinical attachment loss did not show significant differences between the groups (p > 0.05). IL1 β , TNF α , MCP1 markers, no showed statistically significant differences between the groups; however, in the group with amoxicillin there was a significant reduction in IL6 after periodontal therapy. When correlating these markers with the clinical variables, MCP1 showed to negative correlation trend for bleeding on probing, TNF α a positive correlation with bleeding on probing and plaque index and IL6 a positive correlation with bleeding on probing in amoxicillin group after treatment. **Conclusions:** IL6 evidence significant changes after therapy in patients treated with amoxicillin. Pro-inflammatory markers could generate changes in the periodontium after periodontal treatment.

Keys word: periodontal therapy, pro-inflammatory markers, Bacteremia, Systemic health, Antibiotic premedication, Oral Amoxicillin

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2. 1 PERIODONTO.....	3
2.2 BACTEREMIA	3
2.3 PERIODONTITIS	4
2.4 TERAPIA PERIODONTAL	5
2.5 ANTIBIÓTICOS Y RASPAJE ALISADO RADICULAR.....	8
2.6 TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA Y TERAPIA ANTIBIÓTICA.....	9
2.7 TERAPIA ANTIBIÓTICA SEGÚN ESTADIO DE LA ENFERMEDAD Y SU CRONICIDAD.	10
2.8 FUNCIÓN ENDOTELIO VASCULAR	10
2. 9 EFECTO PROCOAGULANTE DESPUÉS DE LA TERAPIA PERIODONTAL.....	11
2. 10 EFECTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL INTENSIVO EN LA PRESIÓN ARTERIAL	11
2. 11 PREMEDICACIÓN ANTIBIÓTICA EN LOS TRATAMIENTOS ORALES.....	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
4. JUSTIFICACIÓN	18
5. OBJETIVOS	19
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	19
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
6. METODOLOGÍA DEL PROYECTO	20
6.1 TIPO DE ESTUDIO	20
6.2 TIPO DE POBLACIÓN	20
6.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	20
6.4 TAMAÑO DE MUESTRA.....	20
6.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	21
6.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
6.7 ASIGNACIÓN.....	22
6.8 OCULTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN.....	22
6.9 CEGAMIENTO	22
6.10 REGISTRO DEL PROTOCOLO.....	23
6.11 MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	23
6.11.1 ÍNDICE GINGIVAL.....	23

6.11.2 ÍNDICE DE PLACA	23
6.11.3 PROFUNDIDAD DE BOLSA	23
6.11.4 NIVEL DE INSERCIÓN CLÍNICA	23
6.11.5 SANGRADO AL SONDAJE	24
6. 12 DIAGNÓSTICO PERIODONTAL	24
6.13 TERAPIA PERIODONTAL	25
6.14 PROTOCOLO CLÍNICO	25
6.15 AISLAMIENTO BACTERIANO.....	26
6.16 CUANTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS EN BACTERIEMIA	27
6.17 CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS	27
6.18 CUANTIFICACIÓN DE MARCADORES PROINFLAMATORIOS POR CITOMETRÍA DE FLUJO	28
6.19 PREPARACIÓN DE LAS PERLAS	28
6.20 PASOS DE LA PREPARACIÓN DE LAS PERLAS	28
6.21 PASOS DEL PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS	29
7. RESULTADOS	30
7.1 Evaluación de la respuesta del tratamiento periodontal después de la premedicación antibiótica con amoxicilina oral comparada con placebo en un periodo de 30 días	30
7.2 Correlación de la presencia de bacteriemia con la respuesta del tratamiento periodontal después de la premedicación antibiótica con amoxicilina oral comparada con placebo en un periodo de 30 días	32
7.3 Comparar los niveles de marcadores inflamatorios séricos entre los grupos de tratamiento a los 30 días del tratamiento periodontal.	32
7.4 Correlacionar la respuesta del tratamiento periodontal en los grupos tratados con amoxicilina y placebo con el aumento de proinflamación sistémica	33
8. DISCUSIÓN.....	34
9. CONCLUSIONES	37
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

LISTADO DE TABLAS

	Págs.
Tabla 1 Correlación de la respuesta del tratamiento periodontal en los grupos tratados con amoxicilina y placebo con el aumento de pro inflamación sistémica	33

LISTADO DE FIGURAS

		Págs.
Figura 1	Evaluación de la respuesta del tratamiento periodontal después de la premedicación antibiótica con amoxicilina oral y en el grupo placebo en un periodo de 30 días	30
Figura 2	Evaluación de los cambios en los índices periodontales después de la premedicación antibiótica con amoxicilina oral comparada con placebo en un periodo de 30 días	31
Figura 3	Comparación de los niveles de marcadores inflamatorios séricos entre los grupos de tratamiento a los 30 días del tratamiento periodontal	32

1. Introducción

La cavidad oral es uno de los sitios donde se evidencia mayor variedad de microorganismos que se diferencian unos de otros según la superficie en la cual se encuentren ubicadas mejillas, lengua, superficie dental entre otros. Para su supervivencia estas bacterias lo que hacen es que invaden el espacio del surco gingival, estructurado desde la parte más coronal del margen gingival y la encía entra en contacto con las superficies dentales, esta colonización migra hacia apical por tal motivo se genera una pérdida de inserción. (Carrizales-Sepúlveda et al., 2018).

Un episodio inflamatorio que ocasiona una migración apical del epitelio de unión, este biofilm ocasiona pérdida de la estructura ósea que favorece la formación de la gingivitis. La gingivitis es la transición de un periodonto sano a una pérdida de soporte que es la periodontitis propiamente dicha. (Carrizales-Sepúlveda et al., 2018).

Todo lo anterior recalca que la ausencia de inflamación es considerada salud periodontal, ausencia de sangrado al sondaje, eritema, edema o pérdida ósea. (Chapple et al., 2018).

La cavidad oral es un medio rico en especies bacterianas que favorece una diseminación de los microorganismos por ende una bacteremia en el torrente sanguíneo se debe diferenciar de septicemia en la cual ya se evidencian signos, síntomas por una sobreproducción de citoquinas. (Olsen, 2008). Además, la presencia de factores de riesgo que se evidencia una asociación con artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca y fibrilación atrial. (Carrizales-Sepúlveda et al., 2018).

Los marcadores inflamatorios como el incremento de la proteína C reactiva (PCR), el aumento de las metaloproteinasas y la ruptura del ateroma afecta la función vascular y esto puede estar desencadenado por la periodontitis (Tonetti et al., 2008), la cual genera agregación plaquetaria, induce la formación de células espumosas y el desarrollo de ateromas. Por tal motivo la terapia periodontal quirúrgica y no quirúrgica debería estar encaminada en la disminución de la inflamación local y sistémica. (Tonetti et al., 2008).

La premedicación antibiótica dentro de las cuales se destacan las penicilinas, cefalosporinas, Clindamicina, tetraciclinas, Eritromicinas entre otros, se utiliza para prevenir la proliferación y la

diseminación de las bacterias además tiene un efecto contra las infecciones de origen (Oberoi et al., 2015)

Se ha evidenciado que después del raspaje periodontal en pacientes con periodontitis se incrementa la incidencia de bacteriemia (Lafaurie et al., 2007). La terapia periodontal intensiva no quirúrgica desencadena una bacteriemia transitoria, aumenta los marcadores proinflamatorios y genera un estado procoagulante en el paciente que muestra su mayor pico a las 24 horas, sin embargo, no hay estudios que evalúen la premedicación antibiótica sobre la reducción de estos marcadores y su efecto a corto plazo en la respuesta a la terapia periodontal.

Este estudio evalúa la respuesta a tratamiento intensivo con y sin premedicación antibiótica y establecer el efecto de los marcadores proinflamatorios en la respuesta al tratamiento periodontal en pacientes con periodontitis a corto plazo.

2. Marco Teórico

2.1 Periodonto

El periodonto es el tejido de sostén y está conformado por el surco gingival, epitelio de unión, tejido conectivo, hueso alveolar. El surco gingival es el reservorio de una comunidad de bacterias que están embebidas en una matriz polimérica extracelular producida por ellas. La progresión de la enfermedad periodontal inicia por medio de la destrucción de los tejidos periodontales, lo que induce una respuesta inflamatoria en los tejidos periodontales e inicia con una desinserción de las fibras supracrestales al inicio sin destrucción ósea la cual también se ve afectada según la progresión de la enfermedad. (Bosshardt et al., 2018).

El hueso alveolar consiste en un matriz de colágeno conformado por cristales de hidroxiapatita, en su mayoría el 95 % está conformado por osteocitos que se destaca por múltiples funciones dentro de ellas reconocer y responder a la carga mecánica, presión, regulación de las células óseas. Las bacterias de forma indirecta y directa conducen a una respuesta inflamatoria acarreado una pérdida ósea. (Henderson & Kaiser, 2018).

2.2 Bacteremia

La cavidad oral actúa como reservorio de múltiples especies de bacterias que residen en las superficies como mucosas (masticatoria, revestimiento, especializada), superficies duras (dientes) dental) e interaccionan entre sí. Diferentes actividades que se realizan por parte del personal de salud junto con las que realiza el individuo de forma cotidiana pueden desencadenar una bacteremia esto favorece el desarrollo de patologías dentro de las cuales destaca la enfermedad periodontal. El paso de bacterias al torrente sanguíneo altera la integridad de los tejidos por una condición inflamatoria como la enfermedad periodontal. (Carrizales et al., 2018).

2.3 Periodontitis

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria crónica caracterizada por una infección microbiana multifactorial que afecta los tejidos de soporte del diente. La inflamación desencadena un incremento en las citoquinas inflamatorias como (IL6, proteína C reactiva, Fibrinógeno, IL1 β , TNF α). (Bokhari et al., 2012). Estos marcadores desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica que puede actuar como un factor de riesgo para enfermedades como cardiovasculares, diabetes, artritis reumatoide; existe una relación bidireccional entre estas patologías y la periodontitis (Montebugnoli et al., 2005) (Vidal et al., 2013) (Loos et al., 2000).

Los periodontopatógenos como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromona gingivalis* se diseminan por el torrente sanguíneo e inician la formación del ateroma por medio de la activación de células sanguíneas. Estos microorganismos interactúan por medio del receptor Cr1, invaden las células del endotelio por medio de la regulación de moléculas de adhesión esto genera una trans migración de los leucocitos, proliferación de célula de músculo liso en la íntima y la formación de las células espumosas en la aterogénesis. (Hajishengallis et al., 2014).

Los microorganismos periodontopatógenos pueden tener acceso a la circulación a través del tejido periodontal e inducir la inflamación sistémica. Por medio de los factores de virulencia de estos microorganismos como es la endotoxina (LPS), el cual es un glucolípidio único situado en el exterior de la pared bacteriana Gram negativa ocasionan estrés oxidativo, modificación del metabolismo de las lipoproteínas, la alta concentración de endotoxina en suero fue un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares dependiente de las concentraciones de colesterol total y colesterol HDL (Pussinen et al., 2007).

La enfermedad periodontal genera un proceso inflamatorio e infeccioso, ocasiona cambios en el endotelio vascular; retrasando el proceso de fibrinólisis afecta la reparación de las heridas. Un marcador muy importante en la fibrinólisis es el factor dímero-d encargado de la activación del sistema fibrinolítico, por lo tanto, al estar aumentado en la periodontitis y formación de un coágulo en el cuerpo. Los periodontopatógenos asociados a la enfermedad periodontal como *Porphyromona gingivalis* tienen propiedades fibrinolíticas, fibrinogenolisis. Estos factores están asociados a un efecto procoagulante y tromboembolismo. La terapia periodontal debe ir

encaminada a disminuir el biomarcador dímero D y sus productos de degradación del fibrinógeno. (Dikshit et al 2015).

La *Porphyromonas gingivalis* es un microorganismo periodonto patógeno, el cual puede tener acceso a la circulación ocasiona una inflamación vascular y acelerando la aterosclerosis. Estas bacterias también pueden invadir las células endoteliales y con esto puede lograr que haya una mayor adherencia de leucocitos a las células aórticas y generar que se dé un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias. (Roth et al 2006).

Porphyromonas gingivalis induce una respuesta procoagulante en las células endoteliales aórticas humanas primarias. Esto genera que haya una trombosis oclusiva y los síntomas coronarios. El factor tisular se encuentra presente en la inflamación como en la coagulación (Roth et al., 2006).

La *P. gingivalis* suprime significativamente el activador de plasminógeno de tipo tisular y aumenta los niveles de inhibidor del activador de plasminógeno-1 y genera una respuesta protrombótica en las Células endoteliales aórticas humanas primarias. (Roth et al., 2006).

2.4 Terapia Periodontal

La terapia periodontal puede realizarse quirúrgica o no quirúrgica junto con ultrasonido o por medio de instrumentación manual al finalizarla tiene como fin disminución de la bolsa periodontal, sangrado al sondaje, índice de placa y disminuye los biomarcadores en el plasma e impide la progresión de la periodontitis. El éxito del tratamiento radica en disminuir los marcadores proinflamatorios y procoagulantes. Posterior a la terapia periodontal se disminuye la masa del ventrículo izquierdo y así el desenlace de un evento coronario. (Vidal F et al., 2009).

El tratamiento periodontal induce una respuesta inflamatoria por medio de la activación de marcadores endoteliales como son el factor dímero D, factor de von willebrand, aumento de las citoquinas (IL1 β , TNF α , IL6). La terapia periodontal induce de forma estadísticamente significativa un incremento de las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleuquina uno beta (IL1 β) se evidencia en previos estudios que su aumento no genera una significancia estadística. (D' Aiuto et al., 2007).

El dímero D es un marcador en la generación de trombina y plasmina, siendo el mismo un predictor negativo de exclusión de la enfermedad tromboembolia del mismo modo asociado a la enfermedad cardiovascular; el cual incrementa al inicio de la terapia periodontal y alcanza su máximo nivel en la primera semana de la terapia periodontal, el factor de von willebrand, junto con los niveles plasmáticos de E-selectina se incrementa al inicio de la terapia periodontal. (Aiuto et al., 2007).

El factor activador de plaquetas está conformado por un grupo de fosfolípidos acetilados y su estructura es un patrón importante para su función; previamente debe ser activado por linajes celulares destacados en respuesta inflamatoria; del mismo modo aumenta la producción de IL 1, regula la función del linfocito B e inhibe IL2 por linaje monocito, aumento de la actividad osteoclástica característica en la periodontitis. (Rasch et al., 1995).

En pacientes con enfermedad periodontal, compromiso inflamatorio incrementa el factor activador de plaquetas, La extensión de la patogenia aumenta el factor plaquetario, una alternativa terapéutica sin abordaje quirúrgico responde a resultados satisfactorios en los niveles de factor plaquetario y una disminución paralela de la inflamación gingival, sangrado, factor plaquetario. (Rasch et al., 1995).

La inflamación es una respuesta tisular del sistema inmune ante una agresión química, física o fisiológica; desencadenada por episodios agudos o crónicos, por lo tanto, define signos patognomónicos de algunas enfermedades dentro de las cuales se describe la enfermedad periodontal ocasionando un incremento en marcadores proinflamatorios como la proteína C reactiva, fibrinógeno, IL6. Por consiguiente, la terapia periodontal debe estar encaminada a regular las citoquinas, marcadores proinflamatorios que perjudican la salud del ser humano (Vidal et al., 2013). La inflamación puede afectar la función endotelial y está asociada con el incremento de biomarcadores dentro de los cuales se destacan la proteína C reactiva, disfunción endotelial. Los niveles elevados de factores inflamatorios y hemostáticos aceleran la inflamación vascular induciendo proceso de trombosis. Esto quiere decir que existe una asociación entre la periodontitis y las enfermedades vasculares, elevando el riesgo de presentar ateromas, alteración en la agregación plaquetaria. (Tonetti et al., 2007) (Montebugnoli et al., 2005).

La terapia periodontal evidencia que después de 4 meses de la terapia hubo reducción en factores hemostáticos como: el factor de von willebrand, factor dímero D (producto de degradación de fibrina), marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva < 1.8 mg/l, marcadores inflamatorios como fibrinógeno asociados a enfermedades coronarias isquémicas, la lipoproteína de baja densidad oxidada. Estos resultados mostraron similitud con Matilla et al 2002 quienes demostraron una reducción en la proteína C reactiva y fibrinógeno a la sexta semana de la terapia periodontal no quirúrgica. Niveles elevados de la proteína C reactiva (> 3mg/l), leucocitos y fibrinógeno que propician la formación de ateroma y trombosis, marcando una fuerte consolidación entre los factores hemostáticos y la enfermedad coronaria. (Ridker et al., 2001).

La enfermedad periodontal eleva los marcadores inflamatorios sistémicos fuertemente asociados con riesgo de enfermedad coronaria y al realizarles terapia periodontal no quirúrgica da como resultado una reducción significativa de niveles sistémicos de marcadores inflamatorios como (PCR, fibrinógeno y el recuento de glóbulos blancos) posterior a los 2 meses de la intervención. (Bokhari et al., 2012). Otro estudio, también encontró que, al realizar terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con enfermedad coronaria y cardiovascular, se redujeron los niveles sistémicos basales de los marcadores inflamatorios no específicos PCR, fibrinógeno, y recuentos de leucocitos. (Hussain Bokhari SA et al. 2009).

La bacteriemia de origen oral es cuando las bacterias que se encuentran asociadas a enfermedad gingival y periodontal migran a través del torrente sanguíneo. *P. gingivalis* suprime significativamente el activador de plasminógeno de tipo tisular y aumenta los niveles de inhibidor del activador de plasminógeno-1 y genera una respuesta protrombótica en las Células endoteliales aórticas humanas primarias. (Roth GA et al 2006). La bacteremia y la endotoxemia producida por estos periodontos patógenos, también producen un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias séricas, como la IL-1 β e IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa TNF- α . (Fu et al., 2016). Estas citocinas, producen alteración del metabolismo de los lípidos lo que desencadena una hiperlipidemia. Por esta razón se ha encontrado en la literatura que hay una relación causal entre la enfermedad periodontal y los niveles elevados en los lípidos en suero, al igual que con la hiperlipidemia. (Satoh H et al 2009).

Para estos pacientes estudios han demostrado que el uso de medicamentos antimicrobianos como la amoxicilina en combinación con metronidazol presenta mejoría en las variables clínicas periodontales, como lo son la profundidad de sondaje y el nivel de inserción clínica (Keestra et al., 2015), pero se debe tener mucho cuidado en la ingesta de estos medicamentos ya que si los pacientes no son rigurosos con las tomas pueden generar resistencia antibiótica. (Dakic A 2016)

2.5 Antibióticos Y Raspaje Alisado Radicular

Existen diversos tratamientos para el manejo de la enfermedad periodontal su objetivo recae principalmente en disminuir la profundidad de sondaje, ganar niveles de inserción clínica y disminuir el sangrado gingival. Por lo tanto, se emplean técnicas iniciales como son el raspaje y alisado radicular. En consideración de lo anterior y con los resultados clínicos previamente mencionados, diversos autores proponen el uso terapia antibiótica junto con la técnica manual y rotatoria que evidencian resultados estadísticamente significativos a los tres, seis y doce meses de haber optado por la terapéutica seleccionada.

Muchas investigaciones se han realizado ya que desde comienzos del siglo XXI se comienza a hablar de la resistencia de los antibióticos y por esto se ha valorado el riesgo - beneficio de realizar la terapia periodontal con o sin el uso de antibióticos como coadyuvantes, ya que por la morfología dental muchas veces es difícil retirar en el raspaje ya sea manual o rotatoria el cemento contaminado completamente y probablemente sea necesario el uso de un antibiótico, por ello es importante evaluar su relevancia clínica.

Una revisión sistemática acerca de la eficacia del tratamiento antibiótico para el tratamiento de la periodontitis. En esta revisión se evaluaron antibióticos del grupo de los macrólidos, tetraciclinas, fluoroquinolonas, nitroimidazoles, penicilinas. La amoxicilina más metronidazol demostró los resultados con mayor eficacia clínica y predictibilidad en el tiempo. La combinación de la terapia antibiótica sistémica y la instrumentación es la elección inicial para la periodontitis. (Keestra et al., 2015)

La cavidad oral presenta todas las condiciones ideales como pH, niveles de oxígeno, la presión osmótica, potencial de oxidación-reducción para favorecer el clímax y la colonización de los

microorganismos periodontopatógenos anaerobios y aerobios facultativos que son los iniciadores de la periodontitis; y así irrumpir con la homeostasis ocasionando una disbiosis. (Socransky et al., 2005). El uso de esta terapia disminuye los microorganismos presentes en el biofilm, fluido crevicular los microorganismos patógenos periodontales más involucrados como *Porphyromona gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*. (Sgolastra et al 2012). La resistencia a los agentes ocasiona una disminución en la difusión de los antibióticos en el biofilm por tal motivo es importante la adherencia del paciente al tratamiento y modificar los factores modificables como es el hábito del cigarrillo que induce el desarrollo de la enfermedad periodontal.

2.6 Terapia Periodontal No Quirúrgica Y Terapia Antibiótica

La exfoliación del epitelio que ocurre en la mucosa oral es una forma para mantener la integridad y el espesor del epitelio, que se puede ver alterada por la condición periodontal. (Boia et al., 2018). Una de las condiciones asociadas a la periodontitis es el estado oxidativo de los tejidos, cuando se evidencia estrés oxidativo es porque existe un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y antioxidantes como el glutatión. Estos marcadores están elevados en la saliva y pueden ocasionar una destrucción de los tejidos, incremento en la tasa de descamación, disminución de la función de barrera de los tejidos, la viabilidad de las células del epitelio y efecto antioxidante. El aumento en las especies reactivas de oxígeno tiene una capacidad destructiva en los tejidos

La terapia periodontal no quirúrgica y la administración de antibiótico evidencio que disminuye el número de células epiteliales en la saliva y aumenta la viabilidad celular, mejora la integridad de la barrera epitelial que disminuye el estrés oxidativo que previamente fue desencadenado por la enfermedad en los tejidos.

2.7 Terapia Antibiótica Según Estadio De La Enfermedad Y Su Cronicidad

La elección del medicamento debe estar relacionada con las características clínicas del paciente (peso, condiciones sistémicas del paciente, características farmacocinéticas de los medicamentos). La eficacia de respuesta que tiene el huésped depende de las características previamente mencionadas. El uso del antibiótico sistémico y de forma tópica evidencia resultados significativos.

La terapia antibiótica de elección amoxicilina, metronidazol, tetraciclinas tienen un efecto de sinergia contra el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y evidencian los mejores resultados. (Barca et al; 2015). El efecto antibiótico evidencia mejores resultados cuando se combina la terapia junto con un desbridamiento mecánico para desorganizar el biofilm y un control de la placa supragingival por parte del paciente. El uso de este antibiótico evidencia resultados significativos (ganancia clínica de niveles de inserción, reducción de la profundidad del sondaje).

2.8 Función Endotelio Vascular

El endotelio vascular es considerado el punto de inicio de un proceso inflamatorio desencadenado por la acción de diversos marcadores inflamatorios, la disminución de células progenitoras endoteliales, activación de la p-selectina en plaquetas. Del mismo modo, las metaloproteinasas (MMPs) producidas por los linfocitos y las células mieloides que favorecen que se rompa la placa, y la formación de autoanticuerpos protrombóticos y ellos contribuyen a la oclusión del vaso. (Pussinen PJ et al., 2007)

El endotelio vascular tiene la función de regular la homeostasis vascular para correcto funcionamiento de procesos como son vasoconstricción y vasodilatación, proliferación celular entre otras ; sin embargo al presentarse alteraciones vasculares como estenosis o calcificaciones afectan la función normal del endotelio precediendo afecciones cardiovasculares .La dilatación mediada por flujo es la encargada de mediar la respuesta ante una tensión ejercida en la arteria , si existe un correcto funcionamiento ante esta fuerza debe finalizar en un proceso de vasodilatación, por el contrario en la aterosclerosis se convierte en un predictor del riesgo cardiovascular (Bellamkonda, et al. ,2017)

La función del endotelio vascular está regulada por las propiedades metabólicas, secreción entre otras; su disfunción está asociada con la aterosclerosis y los eventos cardiovasculares y se evalúa por la vasodilatación de la arteria braquial, los pacientes con enfermedad periodontal tienen 1.14 veces el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. (Saffi et al., 2018). La disfunción del endotelio aumenta de forma significativa los valores de endotelina – 1, E-selectina, ICAM-1, adhesión de leucocitos en el endotelio. La disfunción del endotelio se manifiesta también por los cambios en el endotelio y el óxido nítrico. (Aguilera et al, 2019)

La inflamación es el mayor marcador de la aterosclerosis si esta se desencadena de forma crónica lleva a la inestabilidad de la placa aterosclerótica. Los pacientes con periodontitis evidencian disfunción endotelial constante esto desencadena que aumente la resistencia peri vascular, genera proliferación, activación y apoptosis. (Zhou et al., 2017)

2. 9 Efecto Procoagulante Después De La Terapia Periodontal

La pro coagulación se define como un precursor necesario para la coagulación, la superficie de fosfatidilserina hace parte las plaquetas y sus procesos desencadenantes contribuyen al efecto procoagulante, estas plaquetas se formaron por un efecto de estimulación fuerte. La enfermedad periodontal induce un aumento del fibrinógeno que favorece los eventos cardiovasculares e incrementa el riesgo de aterosclerosis. La excesiva producción de fibrinógeno aumenta las citoquinas proinflamatorias por ende aumentan los leucocitos en los lugares donde se desencadenan los eventos inflamatorios, dentro de los cuales se destacan la enfermedad periodontal. (Banthia et al., 2013).

2. 10 Efecto Del Tratamiento Periodontal Intensivo En La Presión Arterial

La presión arterial es un predictor del riesgo cardiovascular y del mismo modo actúa como un factor que contribuye a que se desencadene la periodontitis. Por ende, no realizar la intervención oportuna favorece la pérdida clínica del nivel de inserción y aumento de la profundidad al sondaje. Estas dos patologías presentan un OR de 1.22 en su magnitud de asociación. La terapia

periodontal quirúrgica y no quirúrgica ha evidenciado que al realizar una intervención reduce la tensión arterial entre de 7.5 – 10 mm/hg además esto evita el desenlace de los eventos cardiovasculares en un 25 -30%; se evidencia una mejoría en la función endotelial. La función del endotelio se correlaciona con uno de los factores claves para evaluar el riesgo de los eventos vasculares (infarto del miocardio, falla cardiaca e hipertensión arterial) (Aguilera et al. 2019).

La terapia periodontal tiene relación con la presión arterial. Pacientes con periodontitis moderada a severa, al hacer la reevaluación al mes la sistólica disminuye a diferencia de la presión diastólica que evidencia cambios posteriores a los 3 meses. (Zhou et al., 2017)

La hipertensión arterial es el mayor predictor del aterosclerosis, lo anterior indica que los pacientes con pre hipertensión arterial tienen dos veces más la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares. (Zhou et al., 2017)

El tratamiento periodontal intensivo reduce los niveles de la presión arterial sistólica 24 horas después de realizar la terapia periodontal no quirúrgica que incluye el raspaje supragingival y esto mejora las condiciones clínicas periodontales. (Czesnikiewicz-Guzik et al., 2019)

Los pacientes con enfermedad periodontal y con hipertensión arterial evidencia que marcadores pro inflamatorios como la proteína quimioattractante de monocitos - 1, la interleuquina 8, factor de necrosis tumoral alfa, las metaloproteinasas 8, metaloproteinasa 9, mieloperoxidasa, la elastasa del neutrófilo. La correlación que existe con la enfermedad cardiovascular y la periodontitis esto por el proceso inflamatorio que ocasiona la periodontitis esta respuesta crónica por ende la disfunción endotelial se convierte en el mayor marcador en el inicio de la hipertensión por la liberación de las micro partículas endoteliales (Zhou et al., 2017)

El tiempo y la terapéutica de elección para la periodontitis se ha estudiado con una amplia evidencia esto muestra la relación que tiene estos dos criterios. Por lo cual esto ocasiona que la función del endotelio mejoré, genera un efecto en los marcadores pro inflamatorios, disminución en la proteína C reactiva, disminución en la interleuquina 6 a los 6 meses de realizar terapia. (Zhou et al., 2017)

2. 11 Premedicación Antibiótica En Los Tratamientos Orales

El antibiótico de elección debe estar correlacionado con el microorganismo, tipo de infección, espectro de acción, características farmacocinéticas, farmacodinámicas del medicamento y el patrón de sensibilidad del microorganismo. (Ferraz and Izarra 2006).

El raspaje o la terapia periodontales es crucial para el efecto del antibiótico, es esencial generar ruptura del biofilm, la terapia periodontal quirúrgico o no quirúrgica adicional a los antibióticos sistémicos y la respuesta que ocasionan en el sistema inmune logre erradicar los microorganismos periodontopatógenos. (Keestra et al. 2015).

La premedicación antibiótica se ha descrito para el manejo de los pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo junto con enfermedad periodontal; El efecto positivo de esta terapéutica promueve disminución de marcadores periodontales (disminución de la profundidad al sondaje, sangrado y ganancia clínica de niveles de inserción). Se evidencia que cuando se combinan esta terapia, el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* no se encuentra en las muestras posterior al tratamiento periodontal comparado con grupo placebo en el cual aún se evidencia incluso posterior a los 6 meses de la terapia. (Cionca et al. 2010).

La terapia antibiótica de elección depende de diversos factores que se mencionan como las condiciones clínicas y características propias de la infección (como los microorganismos que se van a eliminar, condiciones sistémicas propias que eviten el uso de estos medicamentos en el embarazo se debe evitar el uso de antibióticos) el espectro del antibiótico, tipo de actividad (bactericida o bacteriostática) defensa del huésped, factores locales. Todos estos criterios nos permiten seleccionar la terapéutica más adecuada. Igualmente se debe tener en cuenta la severidad de la enfermedad periodontal, los medicamentos de elección son Amoxicilina, Tetraciclinas, Azitromicina, Metronidazol. (Van Winkelhoff, Rams, and Slots 1996); (Kapoor et al. 2012).

La medicación es una terapia de elección en las infecciones de origen odontogénicos y no odontogénicos, su selección depende en gran parte de la probabilidad de diseminación por el torrente sanguíneo. Por tal motivo la terapéutica de elección debe ir encaminada a casos en los cuales la enfermedad periodontal puede inducir una propagación de los microorganismos que están desencadenando el proceso infeccioso. (Oberoi et al. 2015).

La dosis de amoxicilina debe ser de 1 gr seguido por una dosis de mantenimiento de 500 gr por 3 días; el éxito del Antibiótico depende del periodo de duración junto con la concentración inhibitoria mínima (Kapoor et al., 2012). El uso de antibioticoterapia como terapia profiláctica o terapéutica para el manejo del paciente con antecedente de compromiso en tejidos blandos y tejidos duros junto con la terapéutica manual y rotatoria para el manejo del paciente con enfermedad periodontal se debe tener en cuenta el riesgo de sangrado. Aunque el uso de antibióticos siempre ha ocasionado controversia por sus efectos secundarios como el desarrollo del shock anafiláctico sin embargo estos están más correlacionados con las fluoroquinolonas, cefalosporinas y la resistencia antibiótica que está asociada con mayor frecuencia a *Staphylococcus aureus*; el uso de penicilinas semisintéticas como amoxicilina o amoxicilina más ácido clavulánico es el medicamento de elección. Si en casos de alergia el medicamento de elección es la Clindamicina, su uso no se debe limitar solo a estos pacientes ya que presenta menores reacciones y baja resistencia bacteriana (Oberoi et al. 2015).

3. Planteamiento Del Problema

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica, incrementa la permeabilidad vascular y el fluido crevicular; aumentan los niveles de fosfatasa alcalina, catepsina B, la metaloproteinasa cumple una función en la cascada de mediadores como (MMP-8) en sitios donde la profundidad al sondaje es mayor, esto ocasiona pérdida de inserción clínica (Lamster & Ahlo., 2007) y esto afecta la respuesta del sistema inmune y desencadena una respuesta inflamatoria sistémica que afecta los niveles de los mediadores inflamatorios, por tal motivo la condición sistémica predispone que surja la enfermedad. (Heredia et al., 2019). La periodontitis se asocia con la elevación de la proteína C reactiva que tiene un efecto sistémico y otros biomarcadores inflamatorios por la presencia de bacterias periodontopatógenas, las cuales van a generar un estado de inflamación de los tejidos periodontales en donde se estimula la producción de citocinas y quimiocinas en el fluido crevicular como: la interleuquina 6 (IL6), 1 beta (IL1b), 8 (IL8), 17 (IL17), interferón gamma (INFg), factor de necrosis tumoral alfa (TNFa), quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), entre otros (Tonetti et al., 2007). Todas estas proteínas de fase aguda originada por los lipopolisacáridos aumentan la liberación de las citoquinas inflamatorias. (Bansal et al., 2013). Además, se han encontrado otras citoquinas que son antiinflamatorias y ayudan a reducir la respuesta, las cuales son la interleucina 4 (IL4) y la 10 (IL10) y tienen un efecto protector en el periodonto. (Stadler AF et al, 2016).

Los biomarcadores que se encuentran en el fluido crevicular actúan como predictores del desenlace de la enfermedad periodontal y los productos bacterianos, endotoxinas, LPS ocasiona una diseminación de la respuesta. Una vez establecida la enfermedad; exacerba la predisposición de la enfermedad sistémica que incluyen cambios en el metabolismo de colágeno, resistencia a la insulina, modifica la superficie de las mucosas para promover la adhesión de patógenos respiratorios. (Bansal et al. 2013).

La terapia periodontal es la eliminación de la biopelícula bacteriana que se adhiere a la superficie dental. Después de la terapia se presenta una respuesta inflamatoria, que prosigue con una bacteremia transitoria en pacientes con enfermedad periodontal (Maestre et al., 2008), lo que

va a generar una elevación de los marcadores proinflamatorios después de realizar el tratamiento periodontal las primeras horas siguientes y se ha encontrado mayor cantidad de TNF α 60 minutos después de raspar al paciente. (D'Aiuto et al., 2006). Uno de los objetivos de la terapia debe centrarse en reducir los niveles de citoquinas y lípidos. Sin embargo, la terapia periodontal produce una alteración hemostática endotelial que resulta en una liberación aguda de biomarcadores, como lo son el Dímero D y el factor de Von Willebrand, entre otros, que aumentan el efecto procoagulante. (D'Aiuto et al., 2007, Waghmare et al., 2013). El paso de bacterias a la sangre periférica puede promover la formación de ateromas, afectar la función de las plaquetas y con ello la coagulación, lo que genera gran preocupación ya que son funciones que pueden generar trombos, enfermedades cardiovasculares, cerebrales o enfermedades sistémicas y que pueden poner en riesgo la vida del paciente. (Waghmare et al., 2013; Maestre et al., 2008).

Al realizar la terapia periodontal intensiva se va a generar a las 24 horas y durante los primeros 7 días un aumento en los marcadores proinflamatorios como lo son el PCR, IL6, y la presencia de neutrófilos, además va a haber una elevación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y levemente del factor von willebrand, los cuales son factores procoagulantes y estos se asocian con un aumento en la dilatación del flujo (Tonetti et al., 2007). Estos aumentos en los niveles inflamatorios a menudo resultan en la destrucción de tejido conectivo y de la reabsorción del hueso, todas estas citoquinas y las quimiocinas que producen lo anterior se pueden encontrar en el fluido crevicular y pueden afectar la respuesta del periodonto y la persistencia de la enfermedad periodontal que aumenta la IL 1 β , el MCP1 y TNF α sérica (Stadler et al, 2016).

La premedicación antibiótica es una terapia previa en pacientes con riesgo a endocarditis bacteriana (Fernández E et al., 2018), sin embargo, se ha reportado en tratamientos orales como en exodoncias de terceros molares y se encontró que la premedicación antibiótica reduce la infección en un 70% (Lodi et al., 2012) y reduce el riesgo a infección en implantes (Gill et al, 2018). Sin embargo, no hay evidencia sobre la respuesta de la terapia periodontal en pacientes con premedicación antibiótica de amoxicilina oral y si esta medida pudiera ayudar reducir la bacteremia y por consiguiente reducir los marcadores proinflamatorios, procoagulantes y con

ello reducir los marcadores sistémicos, así como tener un efecto local al mejorar la respuesta a tratamiento periodontal.

4. Justificación

La respuesta inflamatoria es una respuesta ante una agresión de diferente índole, cuando existe un agente bacteriano como en las infecciones periodontales, se genera un aumento en la respuesta inmunitaria del huésped, que va a promover la inflamación, además esto podría generar cambios en el endotelio vascular, retraso en el proceso de fibrinólisis y alterar la cicatrización de los tejidos periodontales, esto va a generar mayor riesgo de destrucción periodontal.

Por medio de la terapia periodontal se genera una bacteremia transitoria, un incremento de niveles de proteína C reactiva, factor de von Willebrand, los cuales son factores que inducen un efecto procoagulante y alterar los factores proinflamatorios, lo cual va a generar un tipo de respuesta ya que los marcadores sistémicos pueden llegar por el fluido crevicular y aumentar la inflamación local y afectar la cicatrización.

Faltan estudios clínicos que evidencie el efecto de la premedicación antibiótica sobre la bacteriemia asociada a la enfermedad periodontal y su impacto sobre la terapia periodontal y los efectos sistémicos de la periodontitis.

5. Objetivos

5.1 *Objetivo General*

Evaluar el efecto procoagulante y proinflamatorio como resultado del tratamiento periodontal en pacientes con premedicación antibiótica de amoxicilina oral comparada con placebo y el efecto local de la terapia periodontal en un periodo de 30 días.

5.2 *Objetivos Específicos*

- Evaluar la respuesta del tratamiento periodontal después de la premedicación antibiótica con amoxicilina oral comparada con placebo en un periodo de 30 días
- Comparar la presencia de bacteriemia con la respuesta del tratamiento periodontal después de la premedicación antibiótica con amoxicilina oral comparada con placebo en un periodo de 30 días
- Comparar los niveles de marcadores inflamatorios séricos entre los grupos de tratamiento a los 30 días del tratamiento periodontal.
- Correlacionar la respuesta del tratamiento periodontal en los grupos tratados con amoxicilina y placebo con el aumento de pro inflamación sistémica

6. Metodología Del Proyecto

6.1 Tipo De Estudio

Ensayo clínico controlado.

6.2 Tipo De Población

Pacientes sistémicamente sanos con Periodontitis Estadio II, III y IV, remitidos a la clínica Odontológica de la Universidad del Bosque y de la Universidad de Antioquia para tratamiento periodontal.

6.3 Población De Estudio

Se escogieron 76 pacientes sistémicamente sanos con Periodontitis Estadio II, III y IV, remitidos a la clínica Odontológica de la Universidad del Bosque y de la Universidad de Antioquia, a los cuales se les realizó tratamiento periodontal con premedicación de amoxicilina oral y placebo, se realizó la reevaluación a los 30 días, 4 pacientes de la Universidad El Bosque y 10 de la Universidad de Antioquia no continuaron con el estudio, para un total de 62 pacientes evaluados.

6.4 Tamaño De Muestra

Se calculó la muestra basándose en un estudio de Lockhart y colaboradores en el 2008 el cual mostró a los 5 minutos entre amoxicilina y placebo una incidencia de bacteremia acumulada en todas las especies con un 60% vs 30% respectivamente, con un error alfa de 5 % y un 80% de poder, en este estudio el cálculo dio dos grupos uno experimental y otro control de 45 pacientes cada uno. En este estudio fue recalculado y se incluyeron 76 pacientes, 38 para el grupo con premedicación de amoxicilina oral y 38 para el grupo del placebo, se les realizó tratamiento periodontal y se realizó la reevaluación a los 30 días. Sin embargo, 4 pacientes de la Universidad

El Bosque y 10 de la Universidad de Antioquia no continuaron con el estudio, para un total de 62 pacientes evaluados.

6.5 Criterios De Inclusión

- Edad mayor de 18 años, menos de 65 años
- Periodontitis estadio II, III y IV
- Paciente sistémicamente sano, sin antecedente de enfermedad
- Más de 6 dientes en boca.

6.6 Criterios De Exclusión

- Pacientes con Hipertensión arterial, Hipertiroidismo, Diabetes mellitus o enfermedad Sistémica
- Pacientes en Embarazo o en lactancia
- Paciente con enfermedades autoinmunes
- Pacientes con tratamiento periodontal durante el último año
- Antibioticoterapia en los últimos 3 meses y alergia a la penicilina
- Consumo de AINES por más de 4 días en los últimos 6 meses
- Paciente con ortodoncia
- Historia de infección aguda en los últimos 3 meses
- Paciente con Obesidad
- Paciente con Angina, stent, arritmia, trasplante cardiaco, con cierre del defecto o comunicación IV, tratamiento coronario incompleto, anticoagulado
- Paciente con Disnea, con saturación <90%

- Paciente con marcapasos
- Paciente con endocarditis previa
- Pacientes con alto riesgo a endocarditis infecciosa
- Paciente VIH +
- Pacientes con cáncer

6.7 Asignación

Se asignaron dos grupos el experimental con premedicación de amoxicilina oral y el control premedicados con placebo, se realizó de manera aleatoria por medio de bloques permutados, 1 paciente se retiró al inicio del estudio por presentar una crisis hipertensiva que se asoció con el estrés al tratamiento periodontal. En la reevaluación 14 pacientes no se realizaron la reevaluación del tratamiento.

6.8 Ocultación De La Asignación

El estudio se ocultó por medio de unos sobres oscuros que se encontraban sellados, los cuales fueron llevados a la sede el mismo día que se ejecutó la terapia periodontal intensiva. Las tabletas de amoxicilina oral y placebo eran iguales, fueron fabricadas por (Coaspharma®) y fueron suministradas por un asistente.

6.9 Cegamiento

El estudio fue triple ciego, ya que los pacientes no sabían si recibían amoxicilina o placebo, los investigadores estaban cegados al no saber que medicamento recibía el paciente y el análisis se hizo con un código el cual no se conoció hasta que fueron finalizados.

6.10 Registro Del Protocolo

El Registro # NCT03354338, este protocolo fue registrado en la base de datos de registros del National Institute of Health (NIH) en la página: <https://clinicaltrials.gov>.

6.11 Métodos De Recolección De Información

Valoración periodontal se hizo Un periodoncista calibrado con un 90% de precisión evaluó los índices clínicos en los pacientes al inicio del estudio y a los 30 días después del tratamiento periodontal. Se utilizó la sonda UNC 15 y se tomó el índice gingival, índice de placa, profundidad de bolsa, nivel de inserción clínica, sangrado al sondaje.

6.11.1 Índice Gingival

Se valoró en la encía la presencia o ausencia de cambio de color.

6.11.2 Índice De Placa

Se valoró la presencia o ausencia de placa bacteriana en la superficie del diente, por medio de una sonda periodontal.

6.11.3 Profundidad De Bolsa

Se midió por medio de la sonda desde el margen gingival hasta el fondo del surco gingival.

6.11.4 Nivel De Inserción Clínica

Se midió por medio de una sonda desde la unión amelo-cementaria al fondo del surco gingival.

6.11.5 Sangrado Al Sondaje

Se evaluó si presentaba como positivo y si no sangró como negativo después de sondear al paciente.

6.12 Diagnóstico Periodontal

Se basó en los criterios del nuevo workshop mundial del 2017 de diagnóstico periodontal y periimplantar (Papapanou et al., 2017) y se diagnosticó el estadio periodontal de cada paciente según:

6.12.1 Estadio I

Profundidad al sondaje mayor o igual a 4mm, con nivel de inserción clínica interproximal 1-2 mm, sin pérdida dental por periodontitis, con pérdida ósea radiográfica horizontal menor o igual al 15% del tercio coronal.

6.12.2 Estadio II

Profundidad al sondaje mayor o igual a 5 mm, con nivel de inserción clínica interproximal 3-4 mm, sin pérdida dental por periodontitis, con pérdida ósea radiográfica horizontal de 15-33% del tercio coronal.

6.12.3 Estadio III

Profundidad al sondaje mayor o igual a 6 mm, con nivel de inserción clínica interproximal mayor o igual a 5 mm, con pérdida menor o igual a 4 dientes por periodontitis, con pérdida ósea radiográfica vertical mayor o igual a 3 mm del tercio medio o apical, furca clase II o III y con defecto moderado en la cresta alveolar.

6.12.4 Estadio IV

Profundidad al sondaje mayor o igual a 6 mm, con nivel de inserción clínica interproximal mayor o igual a 5 mm, con pérdida mayor o igual a 5 dientes por periodontitis, con pérdida ósea radiográfica vertical que se extiende al tercio apical, con defecto severo en la cresta alveolar, con menos de 20 dientes remanentes, con trauma secundario dental, movilidad dentaria grado 2 o 3 y alteración en la masticación.

6.13 Terapia Periodontal

El paciente en la primera cita con periodoncia se le realizó la valoración, el examen periodontal, se tomaron los índices clínicos y se tomaron las muestras de microbiología.

En la segunda cita con periodoncia se le suministro la premedicación de amoxicilina oral y placebo de manera aleatoria, luego se anestesió localmente y se llevó a cabo la terapia periodontal intensiva de raspaje y alisado radicular de los cuatro cuadrantes, al iniciar, a la mitad, al finalizar el tratamiento y 30 min después de terminada la terapia periodontal intensiva se tomó el hemocultivo, se tomaron muestras séricas a todos los pacientes para poder evaluar las concentraciones de citocinas proinflamatorias, esto se hizo al inicio y a las 24 horas después. También se valoraron los eventos adversos y se llevó un seguimiento de los signos vitales de cada paciente durante el tratamiento periodontal. Los pacientes asistieron al mes para la reevaluación, se realizaron nuevamente los análisis periodontales.

6.14 Protocolo Clínico

Se le indicó al paciente que el día del procedimiento no se debía cepillar los dientes, ni ingerir ningún alimento sólido. La terapia periodontal la realizó un solo clínico que se encontraba calibrado, se realizó asepsia y antisepsia y se anestesió con 1 cápsula por cuadrante de anestésico con lidocaína 2% con epinefrina 1:80000, troncular e infiltrativa en la zona a tratar. Las muestras de sangre se les tomaron a los pacientes en cada tiempo estipulado; antes de la terapia, después de terminar de raspar y alisar los dos cuadrantes iniciales, a finalizar el tratamiento periodontal

de los cuadrantes faltantes y 30 minutos más tarde de acabado. Se tomaron en cada uno de los tiempos antes nombrados 5 mL de sangre, se hizo el hemocultivo y PCR digital para analizar las bacterias. Esta toma se hizo con unas agujas de doble vía que llevaron la muestra directamente de la vena del paciente al recipiente de hemocultivo (Biobacter®), los cuales fueron transportados inmediatamente al laboratorio de microbiología de la universidad El Bosque el Instituto de unidad de investigación Básica Oral (UIBO) a cada recipiente se le agregó hemina y menadiona, lo cual ayudaba al crecimiento de bacterias anaeróbicas. (Lafaurie et al., 2007) Las citoquinas proinflamatorias fueron medidas en el momento inicial y a las 24 horas de haber finalizado la terapia periodontal intensiva, por medio de la citometría de flujo.

6.15 Aislamiento Bacteriano

Los medios donde se depositó la muestra eran bifásicos y contenía 50 mL, un agar de tripticasa de soya y sacarosa enriquecida con hemina al 0.0005% y menadiona al 0.00005% era la fase sólida. Fueron incubados durante 15 días a 36°C para la identificación de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (AA) y las bacterias anaerobias. A los tres, siete y quince días se realizaron unos subcultivos. Se sembró también en un agar Brucella que estaba enriquecido con agar Bato al 0.03%, al igual que el anterior con hemina y menadiona, además sangre de cordero 5%, eritrocitos de cordero en concentración de 0.2% hemolizado y extracto de levadura al 0.2%. La cual fue cultivada en anaerobiosis durante 7 días, por debajo de 1% de oxígeno a 36°C. En otro medio enriquecido TSBV, se sembraron muestras sin diluir en un medio de agar Trypticase de soya con levadura al 0.1%, con suero de caballo al 10%, con vancomicina a 5 µg/mL con Bacitracina a 75 µg/ml, incubado de 3 a 5 días en una atmósfera de 5 a 10% de CO₂ a 36°C, esto se hizo para mirar si crecía AA.

Se analizaron la morfología de las bacterias y se identificaron por medio de la colocación de Gram y las pruebas específicas bioquímicas que se realizaron, además de esto *P. gingivalis* (Pg) también se le realizó la prueba de luz ultravioleta negativa y la de CAAM para mirar la enzima tripsina positiva. Para constatar se utilizó RapID™ ANA II un sistema de identificación comercial (Thermo Fisher Scientific).

6.16 Cuantificación De Microorganismos En Bacteriemia

Se obtuvo 3mL de sangre citratada a la cual se le hizo extracción de ADN. (Castillo et al., 2011) Por medio del PCR digital se detectó Pg, se identificó y cuantificó por medio del NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific) la cual se ajustó a 10 ng/μL. Además, se amplificó la muestra de Pg usando los primers (Boutaga et al., 2003) luego se utilizó la ddPCR™ Supermix for Probes, luego se produjo una emulsión y unas burbujas de la reacción que se conocen como droplet, se pasó al Droplet generation Oil (Bio-Rad®) y al final a un QX200 formador de droplet (Bio-Rad®). Cuando ya se formaron, 40 μL se transfirieron por medio de una pipeta electrónica (Intergra®) a una velocidad de pipeteo mínima a una placa de PCR que tenía 96 pozos. Luego la placa se selló a 180°C en un Foil Heat Seal (Bio-Rad®), después se usó un termociclador T100 (Bio-Rad®) primero por 10 min a 95°C, seguido de 30 segundos a 94°C, un minuto a 60° C y por último durante 10 minutos a 98°C y se amplificó la muestra, los pozos los transfirieron a un lector droplet el QX100 (Bio-Rad®), después se realizaron los análisis de datos utilizando un software llamado Quantasoft versión 1.7 (Bio-Rad®), y se sacaron copias/μL, y se usaron como control positivo de Pg de la extracción y del PCR de ADN ATCC 33277.

6.17 Cuantificación De Marcadores Inflamatorios

Se hizo el mismo protocolo que con bacteremia, pero los tiempos fueron diferentes, se tomaron 4 muestras de sangre de 5 mL, los tubos no tenían anticoagulante, se tomó el inicial antes de la terapia, el siguiente a las 24 horas después del tratamiento, a los 7 días y a los 30 días. También fue transportada inmediatamente al laboratorio UIBO, se separó el suero de las muestras de sangre y se obtuvo 3 alícuotas, que se colocaron en unos tubos de propileno de 1.5mL y se mantuvo a -80°C hasta que se procesó la muestra con citometría de flujo y se midió la presencia de IL1β, IL6, TNFα y MCP1.

6.18 Cuantificación De Marcadores Proinflamatorios Por Citometría De Flujo

En el suero de los pacientes con la citometría de flujo se midieron las citocinas proinflamatorias usando un kit de análisis LEGEND plex™ Human The Cytokine Panel de BioLegend, el cual es un inmunoensayo que se basa en unas perlas que capturan las citocinas específicas del suero entre dos anticuerpos y se forma un sandwich. Después se añade estreptavidina – ficoeritrina (SA-PE), que se unen a los anticuerpos y generan una señal fluorescente, entre más cantidad de fluorescencia eso quiere decir que hay más uniones y para poder cuantificar cada perla se usó la citometría de flujo. Y se determinó por medio de un modelo de regresión logística, con una curva estándar de 5 puntos. Parada analizar los datos de las citocinas se usó un software LEGENDplex™

6.19 Preparación De Las Perlas

Cada una se preparó un tubo de 1,5mL y luego se completó con un buffer el volumen, para que quedara un volumen igual calculado por el total de las muestras. Las perlas, el suero del paciente, el buffer y la matriz B, tuvieron 25 µL cada una y fueron incubadas con una agitación frecuente por 2 horas, después se les agregó el anticuerpo específico para cada citocina y se volvió a incubar durante 1 hora. Luego se les colocó la sustancia para revelar (SAPE) y nuevamente se llevó a incubar por 30 minutos, posterior a esto se lavó con el buffer del kit y ya fueron leídas por un aparato v BD Accuri™ C6 de citometría de flujo.

6.20 Pasos De La Preparación De Las Perlas

1. Se sacó el volumen de las perlas = (# de la muestra a procesar + el 10% de exceso) x 25 µL
2. Se determinó la cantidad de perlas exacta para utilizar= volumen de perla diluida (total PD) / # específico de citocinas detectadas.
3. Se determinó el diluyente necesario de captura = (total PD) – volumen de las perlas a diluir

4. Las perlas se agitaron por 90 segundos en el vortex y el volumen que se había calculado del diluyente de captura fue suspendido en el tubo.
5. Se prepararon las perlas y se volvieron a agitar, luego se dejaron quietas durante 15 minutos a temperatura ambiente.
6. Después de los 15 minutos se pudieron utilizar las perlas de captura

6.21 Pasos Del Procesamiento De Las Muestras

1. En un tubo de ensayo se colocaron 25 μL de la muestra, 25 μL del reactivo y 25 μL del buffer y luego cuidadosamente se mezclaron, y se incubaron a temperatura ambiente en agitación permanente durante de 2 horas.
2. A cada tubo de ensayo se agregaron 500 μL de solución de lavado y se centrifugó a 300 g x 5 minutos y se aspiró con cuidado de cada tubo de ensayo el sobrenadante y se dejó aproximadamente 100 μL de muestra.
3. Después se agregó 25 μL los anticuerpos específicos para citocinas a cada tubo de ensayo
4. Se mezclaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, agitándose permanentemente.
5. A cada tubo de ensayo se les agregó 12.5 μL de revelador SA-PE y se incubaron nuevamente a temperatura ambiente con agitación por 30 minutos más.
6. A cada uno se les agregó 200 μL de la solución de lavado buffer y se centrifugó por 5 minutos a 200g.
7. Nuevamente se aspiró con cuidado de cada tubo de ensayo el sobrenadante y se dejó aproximadamente 100 μL de la muestra
8. A cada uno se les agregó 200 μL de solución de lavado buffer y se agitaron cada tubo de ensayo con el vortex.
9. Se leyeron las muestras en el equipo de citometría de flujo

7. Resultados

7.1 Evaluación De La Respuesta Del Tratamiento Periodontal Después De La Premedicación Antibiótica Con Amoxicilina Oral Comparada Con Placebo En Un Periodo De 30 Días

La respuesta al tratamiento se analizó por los cambios en los índices periodontales antes y después del tratamiento (amoxicilina o placebo) y entre los tratamientos. Los resultados se analizaron por medio de la prueba de signos con rangos de Wilcoxon para comparar la respuesta antes y después el tratamiento. Al evaluar el índice de placa y el índice de sangrado las diferencias fueron significativas en ambos grupos después de la terapia. ($p < 0.0001$). Así mismo, se observaron diferencias significativas en la reducción de la profundidad de la bolsa ($p < 0.0001$) y en la ganancia del nivel de inserción clínico ($p < 0.0002$) en ambos tratamientos. (Fig.1).

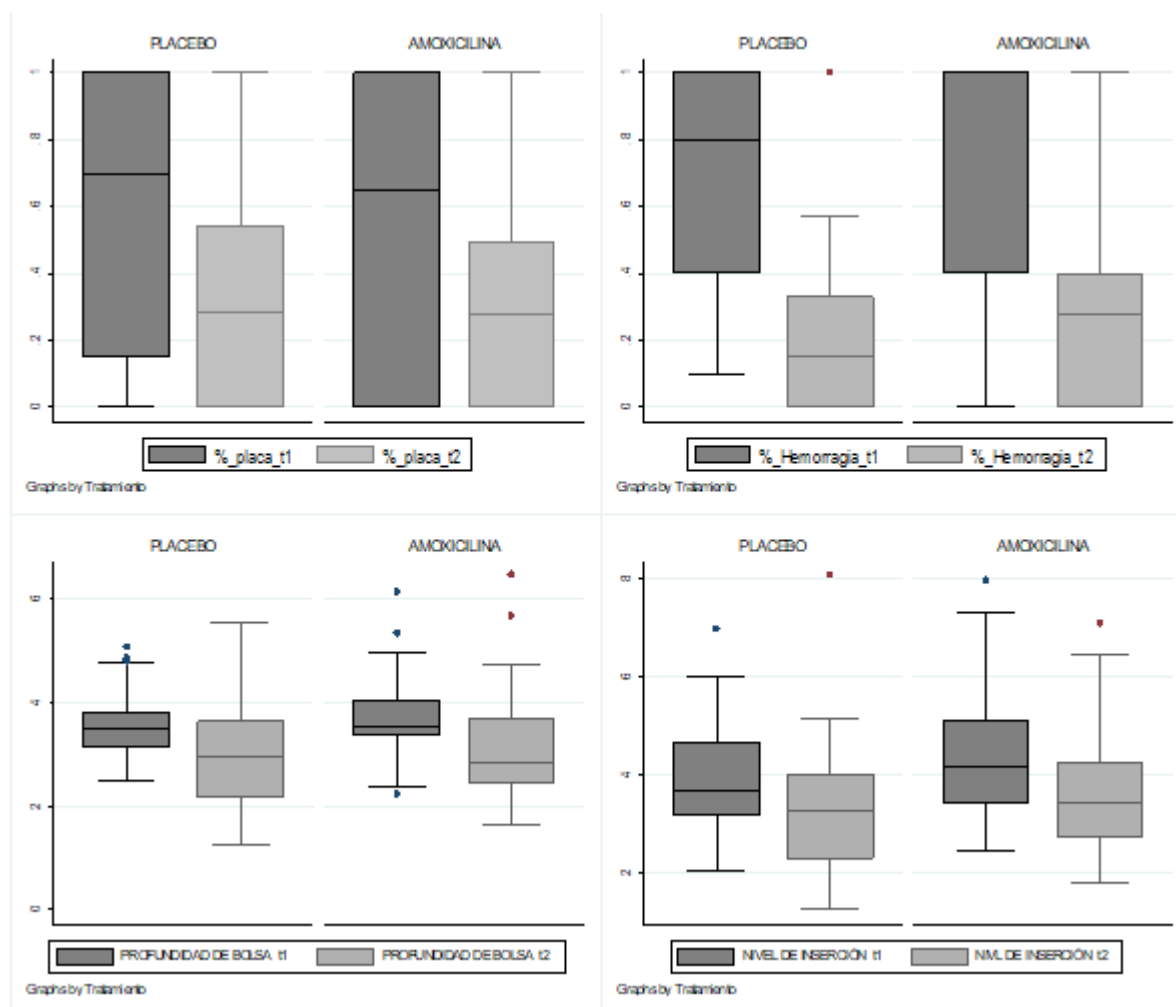


Figura 1. Evaluación de la respuesta del tratamiento periodontal después de la premedicación antibiótica con amoxicilina oral y en el grupo placebo en un periodo de 30 días

Al comparar la diferencia entre el nivel basal y los 30 días entre los dos tratamientos para los índices de placa y sangrado entre tratamientos, no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con amoxicilina y los tratados con placebo ($p > 0.05$). Al comparar las diferencias entre el nivel basal y los 30 días en la reducción de bolsa y la ganancia del nivel de inserción entre las dos terapias terapia tampoco se observaron diferencias significativas ($p > 0.05$). (*Fig.2*).

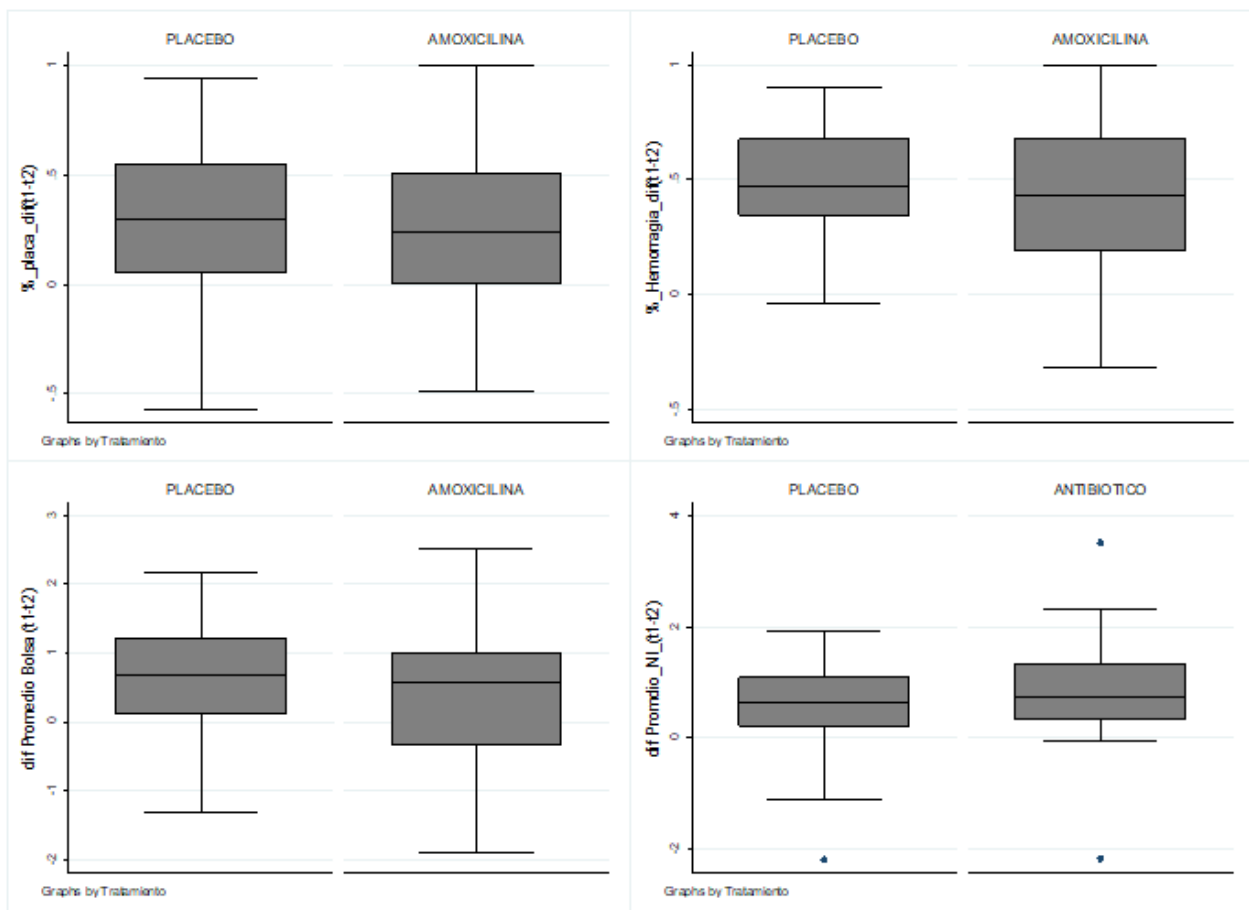


Figura 2. Evaluación de los cambios en los índices periodontales después de la premedicación antibiótica con amoxicilina oral comparada con placebo en un periodo de 30 días

7.2 Correlación De La Presencia De Bacteriemia Con La Respuesta Del Tratamiento Periodontal Después De La Premedicación Antibiótica Con Amoxicilina Oral Comparada Con Placebo En Un Periodo De 30 Días

La prueba de Spearman fue realizada para determinar la correlación entre la bacteriemia y las variables clínicas, en las cuales no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, lo que quiere decir que no hubo correlación.

7.3 Comparar Los Niveles De Marcadores Inflamatorios Séricos Entre Los Grupos De Tratamiento A Los 30 Días Del Tratamiento Periodontal.

Al comparar los marcadores IL 1 β , TNF α , MCP 1 e IL 6 entre grupos; la IL 1 β , TNF α y MCP 1 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0.05$), sin embargo en el grupo de amoxicilina hubo una reducción significativa de la IL 6 posterior a la terapia periodontal ($p < 0.01$) (Figura 3).

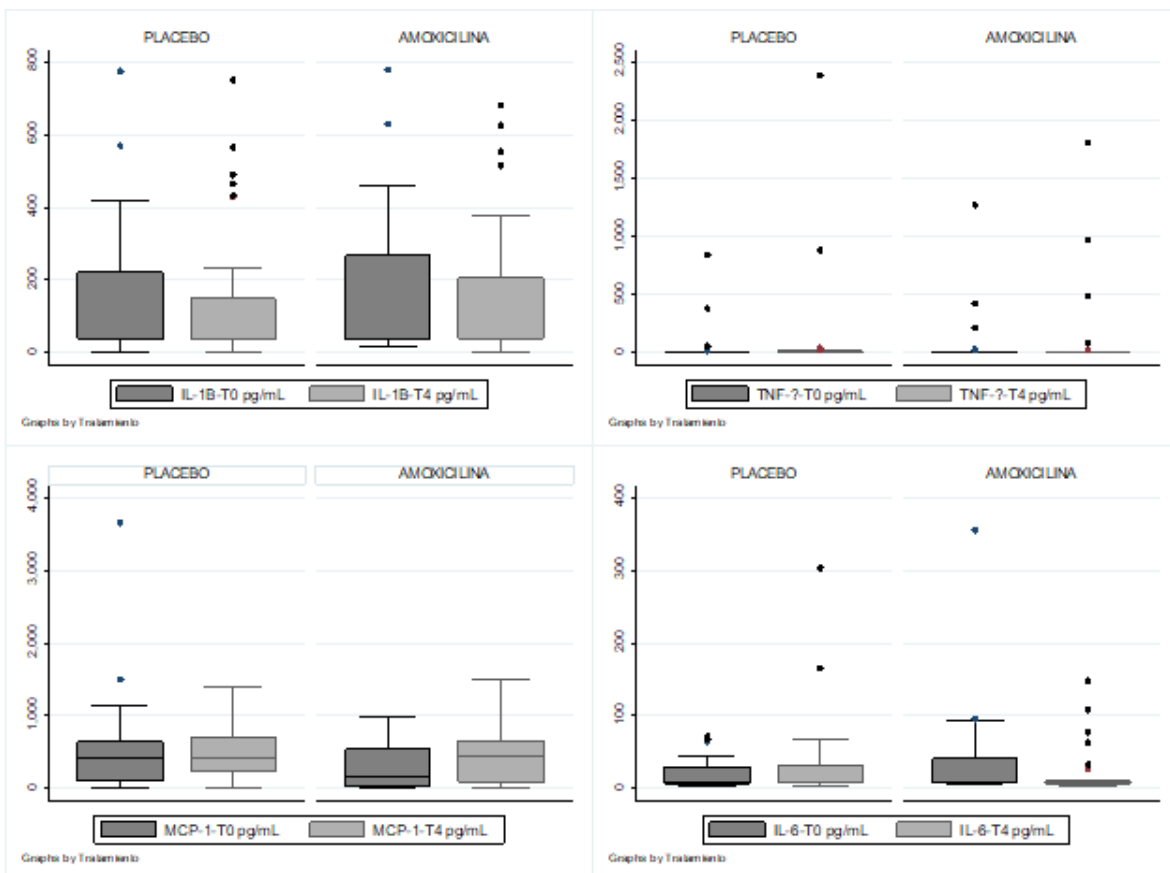


Figura 3. Comparación de los niveles de marcadores inflamatorios séricos entre los grupos de tratamiento a los 30 días del tratamiento periodontal.

7.4 Correlacionar La Respuesta Del Tratamiento Periodontal En Los Grupos Tratados Con Amoxicilina Y Placebo Con El Aumento De Pro inflamación Sistémica

Del mismo modo se analizó la correlación entre estos marcadores proinflamatorios y las variables clínicas, MCP1 mostró una tendencia a correlación negativa (-0.3925*) al sangrado al sondaje, en él TNF α una correlación positiva en el sangrado al sondaje (0.4179*) y en el índice de placa (0.3734*). Igualmente, la IL 6 una correlación positiva (0.5259*) en el sangrado al sondaje después del tratamiento (*Tabla 1*).

MARCADORES PRO-INFLAMATORIOS	INDICE DE PLACA	SANGRADO AL SONDAJE
IL 6	0.3428	0.5259*
TNF α	0.3734*	0.4179*
MCP 1	-0.2289	-0.3925*

Tabla 1. Correlación de la respuesta del tratamiento periodontal en los grupos tratados con amoxicilina y placebo con el aumento de pro inflamación sistémica

8. Discusión

La periodontitis es una enfermedad infecciosa e inflamatoria crónica la cual se ha estudiado en muchas investigaciones para buscar su relación con enfermedades sistémicas como enfermedad cardiovascular, artritis reumatoide, obesidad, diabetes, entre otras y se ha encontrado que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo y puede exacerbar las enfermedades antes nombradas. (Bokhari et al., 2012; Heredia et al., 2019; Bui et al., 2019). Se ha encontrado que no solo la enfermedad periodontal afecta las enfermedades sistémicas, sino que esa inflamación sistémica puede alterar los tejidos periodontales, ya que los marcadores proinflamatorios van a seguir presente en el fluido crevicular y van a seguir alterando la respuesta del paciente. Por ejemplo, la PCR se ha encontrado aumentada en el fluido crevicular el paciente con artritis reumatoide lo cual genera mayor respuesta inflamatoria (Heredia P et al., 2019).

Una relación bidireccional también se evidencia en el workshop del 2017 de periodoncia, donde se describen las diferentes enfermedades que generan un daño sobre los tejidos periodontales, en donde se encuentran las enfermedades genéticas, trastornos endocrinos, metabólicos e inflamatorios. (Jepsen S et al., 2018). En un estudio donde se evaluaron 2.036 pacientes, donde se miró la relación entre la diabetes y la periodontitis, encontraron que los niveles elevados de PCR eran de origen sistémico (Torrunguang et al., 2018). Sin embargo, las diferentes citoquinas proinflamatorias como la IL 1 β , IL 6, TNF α en el hígado tiene un origen sistémico y también a nivel local en el fluido crevicular, lo que asocia la inflamación sistémica con la progresión de la periodontitis. (Heredia P et al., 2019).

En esta investigación se evaluaron los índices gingivales en la terapia periodontal después de 30 días en pacientes premedicados con amoxicilina oral y placebo, al mes y se evidenció una reducción en el índice de placa, el sangrado, la profundidad de bolsas y el nivel de inserción clínica en ambos grupos. Según Oliveira y col en el 2015 la terapia periodontal reduce los índices clínicos a los 90 días. La premedicación se asocia a los protocolos en prevención de endocarditis bacteriana, procedimientos dentales como son las exodoncias o la colocación de implantes

(Lodi et al., 2012; Magnuson B et al., 2013; Arduino P et al., 2015) La mayoría de los artículos investigan el uso de amoxicilina junto con metronidazol, en un estudio que se comparó el uso de amoxicilina con metronidazol comparado con placebo, en donde al analizar los índices clínicos a los 3 meses se presentó reducción, pero que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, así que demuestra que el uso de antibiótico en el tratamiento periodontal no afectó el desenlace en los tejidos periodontales. (Boia S et al., 2019)

La enfermedad periodontal como previamente se ha mencionado debe optar por una terapéutica manual, rotatoria y en algunos casos quirúrgica para su resolución y esto puede desencadenar la liberación de los microorganismos al torrente sanguíneo posterior a la terapéutica periodontal empleada y ocasionar una bacteremia transitoria. (Waghmare et al., 2013) En nuestro estudio al evaluar la bacteremia no se encontró ninguna correlación entre la bacteremia con las variables clínicas lo que parece indicar que la respuesta sistémica medida por microorganismos no afecta la respuesta al tratamiento. Boia y col del 2019 también evaluaron la bacteremia y se halló que la terapia periodontal con el uso de antibiótico no redujo significativamente la bacteremia. Otra investigación en donde se realizó la premedicación con 2 gr de amoxicilina vs placebo no encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos evaluados acerca de la magnitud e incidencia de bacteriemia al realizar el tratamiento periodontal. (Reis LC et al., 2018)

Al evaluar en este estudio los marcadores proinflamatorios como: IL1 β , MCP 1, TNF α e IL 6, se encontró que en el momento que se realizó la terapia la IL 6 se redujo significativamente, y posterior a 30 días se encontró una tendencia a correlación positiva con el sangrado al sondaje, al igual que el TNF α pero este tanto con el sangrado como con el índice de placa y el MCP1 presentó una tendencia a correlación negativa con el sangrado al sondaje y se consideró un factor protector. No se encuentra mucha literatura acerca de estas citocinas, sin embargo, en un estudio en el cual se correlacionó el uso de amoxicilina con metronidazol con las citocinas y se halló que, al reducirse las citocinas, se reducían los parámetros clínicos. (Branco LS et al., 2020). Es probable que estas citocinas sean el reflejo de los pacientes que no respondieron bien a la terapia periodontal y continúan con una respuesta sistémica desfavorable. Sin embargo, la

correlación negativa de la MCP1 debe ser más evaluada porque puede ser un indicador de respuesta sistémica.

9. Conclusiones

La terapia periodontal con premedicación antibiótica no evidencia diferencias significativas en comparación con el placebo evaluando los índices clínicos, bacteriemia y las citocinas proinflamatorias. El único marcador evaluado que evidenció cambios significativos fue la IL6 inmediatamente luego de realizar la terapia periodontal en el grupo de amoxicilina. Al correlacionar la bacteriemia con las variables clínicas evaluadas en ambos grupos se presentó una tendencia de correlación positiva que al presentar un mayor sangrado al sondaje aumenta la IL 6 y el TNF α , al igual que se presentó la misma correlación con este último marcador de inflamación con el índice de placa. Además, se encontró una tendencia de correlación negativa entre MCP 1 y el sangrado al sondaje, el cual se asoció como un factor protector después de 30 días de la terapia periodontal. Se necesita un estudio a mayor tiempo para analizar los cambios a los 3 y 6 meses posteriores a tratamiento intensivo no quirúrgico periodontal.

10. Referencias Bibliográficas

1. Arduino P, Tirone F, Schiorlin E, Esposito M. Single operative dose of prophylactic amoxicillin versus a 2-day postoperative course in dental implant surgery. A two-center randomized controlled trial. *Eur J Oral implantol.* 2015; 8(2):143-149.
2. Arvanitidis E, Bizzarro S, Alvarez Rodriguez E, Loos BG, Nicu EA. Reduced platelet hyper-reactivity and platelet-leukocyte aggregation after periodontal therapy. *Thrombosis Journal.* 2017; 15:5
3. Balejo RDP, Cortelli JR, Costa FO, Cyrino RM, Aquino DR, Cogo-Müller K, Miranda TB, Moura SP, Cortelli SC. Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: a randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci.* 2017; 25(6):586-595.
4. Banthia R, Jain P, Banthia P, Belludi S, Parwani S, Jain A. Effect of phase I periodontal therapy on pro-coagulant state in chronic periodontitis patients-a clinical and haematological study. *J Ir Dent Assoc.* 2013; 59(4):183-8
5. Barca E, Cifcibasi E, Cintan S. Adjunctive use of antibiotics in periodontal therapy. *J Istanb Univ Fac Dent.* 2015; 49(3):55-62.
6. Bao GY, Lu KY, Cui SF, Xu L. DKK1 eukaryotic expression plasmid and expression product identification. *Genet Mol Res.* 2015; 14(2):6312-8.
7. Bansal, M., S. Rastogi, and N. S. Vineeth. Influence of Periodontal Disease on Systemic Disease: Inversion of a Paradigm: A Review. *Journal of medicine and life.* 2013; 126–30.
8. Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kepschull M, Belusko PB, Herrera-Abreu M, Lalla E, Papapanou PN. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(4):287-94.
9. Boia S, Stratul ȘI, Boariu M, Ursoniu S, Goția SL, Boia ER, Borza C. Evaluation of antioxidant capacity and clinical assessment of patients with chronic periodontitis treated with non-surgical periodontal therapy and adjunctive systemic antibiotherapy. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59(4):1107-1113.

10. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(11):1065-74.
11. Boia s, Boariu M, Baderca F, Rusu D , Muntean D, Horhat F, Boia ER, Borza C, Anghel A, Stratul SL. Clinical, microbiological and oxidative stress evaluation of periodontitis patients treated with two regimens of systemic antibiotics, adjunctive to non-surgical therapy: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Exp Ther Med.* 2019; 18(6):5001-5015.
12. Branco LS, Cruz Y, González Y, Kudsi R, de Oliveira ICV, Dolia B, Huang H, Aukhil I, Harrison P, Shaddox LM. Treatment of localized aggressive periodontitis alters local host immunoinflammatory profiles: a long-term evaluation. *J Clin Periodontol.* 2020.
13. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Asadi H, Ojcius DM. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019; 42(1):27-35.
14. Cabezas MR, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S, Tenenbaum H, Davideau JL, Huck O. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2016; 180:98-112.
15. Carmona IT, Dios PD, Scully C. An update on the controversies in bacterial endocarditis of oral origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93:660-70.
16. Carrizales EF, Ordaz A, Vera R, Flores R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart, Lung and Circulation.* 2018; 27(11):1327–34.
17. Castillo D, Sanchez Beltran M, Castellano J, Sanz I, Mayorga Fayad I, Sanz M, Lafaurie G. Detection of specific periodontal microorganism s from bacteraemia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 418-427.
18. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J.* 2006; 151: 977-984.

19. D’Aiuto F, Tonetti MS, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan PJ, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *J Clin Periodontol*. 2007; 34: 124–129
20. Dakic A, Boillot A, Colliot C, Carra MC, Czernichow S, Bouchard P. Detection of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* after Systemic Administration of Amoxicillin Plus Metronidazole as an Adjunct to Non-surgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Microbiol*. 2016; 7:1277.
21. Epstein SE. The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course. *Circ Res*. 2002; 90: 2–4.
22. Fu YW, Li XX, Xu HZ, Gong YQ, Yang Y. Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2015; 20(6):1263-9.
23. Fernández E, Reyes C, Benavides C, Irrarrázaval T, Padilla P. Relevancia de profilaxis antibiótica ante procedimientos dentales generadores de bacteriemias transitorias. *Rev. méd*. 2018; 146(7).
24. Ferraz, A Vallano, and A Izarra. 2006. Principios de Terapéutica Antimicrobiana. *Medicine*. 9 (49): 3196–3203.
25. Gill AS, Morrissey H, Rahman A. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures. *Medicina (Kaunas)*. 2018; 54(6):95.
26. Heredia AM, Lafaurie GI, Bautista W, Goretty T, Chalem P, Bello JM, Pacheco C, Chila L, Romero C. “Predictive Factors Related to the Progression of Periodontal Disease in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study.” *BMC Oral Health*. 2019; 19(1): 1–9.
27. Hussain SA, Khan AA, Tatakis DN, Azhar M, Hanif M, Izhar M. Non-surgical periodontal therapy lowers serum inflammatory markers: a pilot study. 2009; 80(10):1574-80.
28. Izumi Y, Taniguchi T, Maruyama Y, Sueda T. Effective periodontal treatment in a patient with type IIA von Willebrand's disease: report of a case. *J Periodontol*. 1999; 70(5):548-53.

29. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1:S237-S248.
30. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol*. 2014; 50: 689–706.
31. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005; 32(7), 708–713.
32. Lafaurie G, Mayorga-Fayad I, Castillo D, Aya M, Barón A. periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planning. *J Clin Periodontol*. 2007; 34: 873-879.
33. Laky M, Anscheringer I, Wolschner L, Heber S, Haririan H, Schrottmaier WC, Kral-Pointner JB, Salzmann M, Volf I, Moritz A, Assinger A. Periodontal treatment limits platelet activation in patients with periodontitis – a controlled- randomized intervention trial. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(9):1090-1097
34. Ling S, Birnbaum Y, Nanhwan MK, Thomas B, Bajaj M, Li Y, Li Y, Ye Y. Dickkopf-1 (DKK1) Dickkopf-1 (DKK1) phosphatase and tensin homolog on chromosome 10 (PTEN) crosstalk via microRNA interference in the diabetic heart. *Cardiol Res básico*. 2013; 108 (3): 352.
35. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of Gingival Crevicular Fluid as Applied to the Diagnosis of Oral and Systemic Diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1098: 216–29.
36. Lee AP, Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. *Br Dent J*. 2005; 198(1):33-8.

37. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen, P. M., & van der Velden, U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of periodontology*. 2000; 71(10), 1528–1534.
38. Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2000; 27: 537–541.
39. Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrasi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014.
40. Lockhart P, Brennan M, Sasser H, Fox P, Paster B, Bahrani-Mougeot F. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008; 117: 3118-3125.
41. Maestre JR, Maestre MM, Sánchez P. Bacteriemia secundaria a procedimientos odontológicos periodontales. *Rev Esp Quimioter*. 2008; 21(3):153-156
42. Magnuson B, Harsono M, Stark PC, Lyle D, Kugel G, Perry R. Comparación del efecto de dos dispositivos de limpieza interdental alrededor de los implantes en la reducción del sangrado: un ensayo clínico aleatorizado de 30 días. *Compend Contin Educ Dent*. 2013; 34:8: 2-7.
43. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C, Melandri G. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status with coronary heart disease. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(2):188-92.
44. Nakayama K. Porphyromonas gingivalis cell-induced hemagglutination and platelet aggregation. *Periodontol 2000*. 2010; 54(1):45-52.
45. Napeñas JJ, Hong CHL, Brennan MT, Furney SL, Fox PC, Lockhart PB. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *JADA*. 2009; 140(6):690-695.
46. Nickles K, Wohlfeil M, Alesci S, Miesbach W, Eickholz P. Comprehensive treatment of periodontitis in patients with von Willebrand disease. *J Periodontol*. 2010; 81(10):1432.

47. Norbert C, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Microbiologic Testing and Outcomes of Full-Mouth Scaling and Root Planing With or Without Amoxicillin/Metronidazole in Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2010; 81 (1): 15–23.
48. Oliveira PAD, Silveira JO, Costa FO, Dutra BC, Cortelli SC, Cortelli JR, Cota LOM, Oliveira AMSD. Effect of non-surgical periodontal treatment by full-mouth disinfection or scaling and root planing per quadrant in halitosis-a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2017 Jun;21(5):1545-1552.
49. Okell CC, Elliott SD. Bacteremia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet*. 1935; 2: 869-72.
50. O'Rourke VJ. Azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *Australian Dental Journal*. 2017; 62: 14–22
51. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018; 89: S173-S182.
52. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, Immune Response to Periodontal Pathogens, and Systemic Inflammation Associate With Incident. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(6):1433-9
53. Rasch MS, Mealey BL, TJ Prihoda, Woodard DS, McManus LM. The Effect of Initial Periodontal Therapy on Salivary Platelet Activating Factor Levels in Chronic Adult Periodontitis. *J Periodontol*. 1995; 66:613-623.
54. Reis LC, Rôças EN, Siqueira JF, de Uzeda M, Lacerda VS, Rmcp D, Miranda KR, Saraiva RM. Bacteremia after supragingival scaling and dental extraction: Culture and molecular analyses. *Dis oral*. 2018; 24 (4): 657-663.
55. Roth GA, Moser B, Huang SJ, Brandt SJ, Huang Y, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 2256–61.

56. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(14):51-69.
57. Saffi MAL, Rabelo-Silva ER, Polanczyk CA, Furtado MV, Montenegro MM, Ribeiro IWJ, Kampits C, Rösing CK, Haas AN. Periodontal therapy and endothelial function in coronary artery disease: A randomized controlled trial. *Oral Dis.* 2018; 24(7):1349-1357
58. Satoh H, Tomita K, Fujii S, Kishi R, Tsutsui H. Lower highdensity lipoprotein cholesterol is a significant and independent risk for coronary artery disease in Japanese men. *J Atheroscler Thromb.* 2009; 16:792–798
59. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontol.* 2012; 83(10), 1257-169.
60. Stadler AF, Angst PD, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016; 43(9):727-45.
61. Sukhvinder O, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in Dental Practice: How Justified Are We.” *International Dental Journal.* 2015. 65 (1): 4–10.
62. Tonetti MS, Aiuto FD, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Hingorani SJ, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007; 356(9):911-20.
63. Torrungruang K, Ongphiphadhanakul B, Jitpakdeebordin S, Sarujikumjornwatana S. Mediation analysis of systemic inflammation on the association between periodontitis and glycaemic status. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(5):548-556.
64. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels Of Interleukin - 6 C - Reactive Protein and fibrinogen in patients With Severe Periodontitis And Refractory Arterial Hypertension. *J Periodontol.* 2009; 80(5):786-91.

65. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CMS, Fischer RG. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2013; 40: 681–687
66. Waghmare AS, Vhanmane PB, Savitha B, Chawla RL, Bagde HS. Bacteremia following scaling and root planing: A clinico-microbiological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2013; 17 (6): 725–730.
67. Winkelhoff, Arie Jan Van, Thomas E. Rams, and Jørgen Slots. Systemic Antibiotic Therapy in Periodontics. *Periodontology 2000*. 1996; (1): 45–78.
68. Yu KM, Inoue Y, Umeda M, Terasaki H, Chen ZY, Iwai T. The periodontal anaerobe *Porphyromonas gingivalis* induced platelet activation and increased aggregation in whole blood by rat model. *Thromb Res*. 2011; 127(5):418-25.
69. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol 2000*. 2015; 69(1):142-59.