

***Porphyromonas gingivalis*: influencia en la eficacia de la terapia periodontal**

***Porphyromonas gingivalis*: influence on the effectiveness of periodontal therapy**

Dr. C Carlos Martín Ardila Medina; Dr. Alejandra Stephania Solarte Velasco; Dr. Isabel Cristina Guzmán Zuluaga.

Universidad de Antioquia. Antioquia, Colombia.

RESUMEN

Fundamento: los protocolos de tratamiento que incluyen la combinación de terapia mecánica periodontal con antimicrobianos demuestran mayor eficacia clínica y microbiológica comparada con la terapia mecánica tradicional sola.

Objetivo: evaluar la influencia basal de *porphyromonas gingivalis* sobre los parámetros clínicos de pacientes con periodontitis agresiva tratados con moxifloxacina adjunta a la terapia mecánica tradicional.

Métodos: se realizó un estudio experimental en los grupos de tratamiento donde se involucraron 40 pacientes distribuidos de igual forma un grupo recibió terapia mecánica más moxifloxacina sistémica de 400 mg una vez al día por siete días, y un grupo control, que recibió terapia mecánica más placebo, una vez por día durante siete días. Los pacientes se asignaron de forma aleatoria a uno de los dos grupos de estudio. Los pacientes se evaluaron de manera clínica y microbiológica, antes y después de la terapia periodontal.

Resultados: se observó mayor ganancia en el nivel de inserción clínica y mayor disminución de la profundidad sondeable en el grupo tratado con moxifloxacina, con diferencias estadísticas significativas que favorecieron a los pacientes con presencia de germen *porphyromonas gingivalis* a nivel basal. La regresión lineal múltiple demostró que la presencia basal de la *porphyromonas gingivalis* se asoció con mejores parámetros clínicos a los seis meses después de la terapia. La interacción *p. gingivalis* moxifloxacina también se relacionó con ganancia en el nivel de inserción clínica y disminución de la profundidad sondeable.

Conclusiones: la moxifloxacina adjunta a la terapia mecánica tradicional parece que conduce a mejores ventajas clínicas en pacientes con periodontitis agresiva que presentan *p. gingivalis*.

DeCS: PORPHYROMONAS GINGIVALIS; PERIODONTITIS/TERAPIA; ANTIINFECCIOSOS; PROTOCOLOS CLÍNICOS; EPIDEMIOLOGÍA EXPERIMENTAL.

ABSTRACT

Background: treatment protocols that include the combination of mechanical periodontal and antimicrobial therapy have shown greater clinical and microbiological efficacy compared to traditional mechanical therapy.

Objective: to evaluate the influence of basal *porphyromonas gingivalis* on clinical parameters of patients treated with moxifloxacin attached to traditional mechanical therapy in aggressive periodontitis.

Methods: an experimental study in treatment groups in which 40 patients were distributed in equitable way. One group received mechanical therapy plus moxifloxacin 400 mg systemically administered, once daily for seven days. Also, a control group received mechanical therapy and placebo, also once daily for seven days. Patients were randomly assigned to one of two study groups. Patients were evaluated clinically and microbiologically before periodontal therapy and six months after treatment.

Results: a higher increase was observed in clinical attachment level and greater reduction in probing depth in the group treated with moxifloxacin, with statistically significant differences favoring patients with presence of *p. gingivalis* at baseline. Multiple linear regression analysis showed that the presence of *p. gingivalis* at baseline was significantly associated with improved clinical parameters six months after therapy. The interaction *p. gingivalis* moxifloxacin was also significantly associated with a rise in clinical attachment level and probing depth decreased.

Conclusions: adjunctive moxifloxacin compared to traditional mechanical therapy leads to improved clinical benefits in patients with aggressive periodontitis harboring *p. gingivalis*.

DeCS: PORPHYROMONAS GINGIVALIS; PERIODONTITIS/THERAPY; ANTI-INFECTIVE AGENTS; CLINICAL PROTOCOLS; EPIDEMIOLOGY, EXPERIMENTAL.

INTRODUCCIÓN

Los microorganismos del complejo rojo que incluye *porphyromonas gingivalis*, *tannerella forsythia* y *treponema denticola*, protagonistas importantes de la etiopatogenia de la periodontitis agresiva, son disminuidos con más eficacia cuando se combina la terapia mecánica periodontal con antimicrobianos sistémicos.¹ Es así como protocolos de tratamiento que abarcan la combinación de terapia mecánica con amoxicilina más metronidazol o moxifloxacina han demostrado mayor eficacia clínica y microbiológica comparado con la terapia mecánica tradicional sola.^{2, 3}

También es importante destacar que la periodontitis agresiva puede presentar algunas características microbiológicas importantes como el aumento en las cantidades de *aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *p. gingivalis*.⁴ No obstante, la moxifloxacina adjunta a la terapia mecánica ha reducido los niveles de estos microor-

ganismos en pacientes con periodontitis agresiva² y crónica.⁵ Se ha indicado también mayor eficacia de la moxifloxacina en la erradicación de *a. actinomycetemcomitans* y *p. gingivalis* comparado con la clindamicina, doxiciclina y metronidazol.⁶ Por otra parte, M Mombelli A, et al,⁷ informaron que en aquellos pacientes con presencia de *a. actinomycetemcomitans* que recibieron amoxicilina más metronidazol no se observó un beneficio clínico adicional, mientras que Guerrero A, et al,³ reportaron que al utilizar mayores dosis de esta combinación de antibióticos, en presencia del mismo microorganismo, se encontraron beneficios clínicos adicionales como ganancia de inserción clínica y reducción en la profundidad sondeable. De igual forma, Ardila Medina CM y Guzmán Zuluaga IC,⁸ demostraron estos mismos beneficios cuando utilizaron moxifloxacina en pacientes con periodontitis agresiva que presentaron de manera basal A.

actinomycescomitans. Además, no se ha estudiado la influencia de la presencia basal de *P. gingivalis* en pacientes con periodontitis agresiva tratados con antimicrobianos coadyuvantes a la terapia mecánica periodontal. Por lo anterior, el objetivo de esta investigación fue evaluar la influencia basal de *P. gingivalis* sobre los parámetros clínicos de pacientes con periodontitis agresiva tratados con moxifloxacina adjunta a la terapia mecánica tradicional.

MÉTODOS

El diagnóstico de periodontitis agresiva se basó en parámetros definidos con anterioridad.⁹ Se realizó un estudio experimental en los grupos de tratamiento donde se involucraron 40 pacientes menores de 30 años, con al menos 20 dientes presentes, mínimo seis dientes permanentes, donde se incluyeron incisivos y primeros molares con al menos un sitio con profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica \geq a 5 mm y un mínimo de seis dientes distintos a primeros molares e incisivos con al menos un sitio con profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica \geq a 5 mm. Pacientes diabéticos, con enfermedades cardiovasculares, inmunológicas o enfermedades sistémicas que afectaran el curso de la periodontitis fueron excluidos. Se excluyeron también embarazadas, lactantes, fumadores, alérgicos a las fluoroquinolonas y aquellos pacientes tratados por periodontitis y que consumieron antimicrobianos seis meses antes del inicio del estudio.

Todos los pacientes fueron informados sobre los riesgos y beneficios del protocolo de tratamiento y todos los que cumplieron los criterios de selección firmaron el consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia donde se tuvo en cuenta la experimentación en seres humanos.

Los grupos de tratamiento incluyeron un grupo experimental que recibió terapia mecánica más moxifloxacina de 400 mg administrada con frecuencia una vez al día por siete días, y un grupo control, que recibió terapia mecánica más placebo, también una vez al día por siete días. Los pacientes se asignaron de forma aleatoria a

uno de los dos grupos con base en una tabla generada por un programa estadístico. Los tratamientos se asignaron a los pacientes por una higienista dental independiente del grupo de investigación, se utilizaron sobres opacos.

Los pacientes se evaluaron de forma clínica y microbiológica, antes de la terapia periodontal (evaluación basal) y a los seis meses después del tratamiento asignado.

De forma clínica, se evaluó la presencia de placa bacteriana, sangrado, profundidad al sondaje y el nivel de inserción clínica, en seis sitios por diente, en todos los dientes, hasta el tercer molar. Se usó una sonda periodontal calibrada (UNC-15, Hu-Friedy). Estas evaluaciones las realizó el mismo periodoncista cegado y calibrado.

La evaluación microbiológica se realizó en las bolsas periodontales más profundas de cada sextante usando puntas de papel estériles que fueron depositadas en tubos que contenían 1 ml de medio de transporte, en condiciones anaeróbicas, y fueron enviadas al laboratorio microbiológico. Para el aislamiento microbiológico se emplearon protocolos ya reportados.¹⁰

Las muestras se analizaron mediante técnicas de cultivo para la presencia de periodontopatógenos de acuerdo a técnicas ya establecidas.¹¹

La distribución normal de las variables continuas se evaluó mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov, mientras que los datos categóricos se contrastaron mediante chi cuadrado. Se usaron pruebas t independiente para determinar las diferencias entre los grupos mientras que las diferencias al interior de los grupos se determinaron mediante ANOVA de medidas repetidas. También se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la significancia de la detección basal de *P. gingivalis* sobre el nivel de inserción clínica y la profundidad de sondaje, determinadas como las variables resultado principales. Los valores p menores a 0.05 se consideraron significativos.

El tamaño de muestra se calculó de acuerdo con las diferencias promedio de 1 mm y desviaciones estándar de 1 mm reportados de forma previa entre grupos tratados con y sin terapia antimicrobiana coadyuvante.¹²

Se consideraron los cálculos además de un poder del 80 % y un alfa de 0.05 se estableció que una cantidad de pacientes mayor a 12 sería suficiente para establecer diferencias entre los grupos. El tamaño de muestra se aumentó a 20 pacientes por grupo donde se consideró las posibles pérdidas en el seguimiento.

RESULTADOS

Los 40 pacientes estudiados informaron completa adherencia al tratamiento y ninguno reportó eventos adversos asociados a las terapias administradas.

En cuanto a la proporción de pacientes con presencia de *p. gingivalis*. De forma basal, no se observó diferencia entre los grupos. Además, se observó mayor disminución en la frecuencia de este microorganismo a los seis meses, en el grupo de pacientes tratados con moxifloxacina ($p < 0.001$) (tabla 1).

De acuerdo a los parámetros clínicos de los

pacientes con y sin presencia de *p. gingivalis* en los dos grupos de estudio, a nivel basal y a los seis meses después de la terapia. Después de seis meses, el sangrado al sondaje y la presencia de placa bacteriana disminuyeron en los dos grupos. Por otra parte, se observó mayor ganancia en el nivel de inserción clínica y mayor disminución de la profundidad sondeable en el grupo tratado con moxifloxacina, con diferencias significativas que favorecieron a los pacientes con presencia de *p. gingivalis* a nivel basal (tabla 2).

Cuando se modeló la regresión lineal múltiple, la presencia basal de *p. gingivalis* se asoció de manera significativa una ganancia en el nivel de inserción clínica (tabla 3).

Disminución de la profundidad sondeable a los seis meses después de la terapia. De igual forma, la interacción *p. gingivalis* moxifloxacina se asoció con gran significado una ganancia en el nivel de inserción clínica y disminución de la profundidad sondeable a los seis meses después de la terapia (tablas 4).

Tabla 1. Número de pacientes con presencia de *porphyromonas gingivalis* durante el seguimiento

	Grupo	Basal	6 meses
<i>porphyromonas gingivalis</i>	Moxifloxacina	16*	3
	Terapia mecánica+placebo	17* NS	8 +

Tabla 3. Regresión lineal múltiple para la ganancia del nivel de inserción clínica a los seis meses, evaluando la interacción moxifloxacina *porphyromonas gingivalis*.

Parámetro	β	IC 95%	R^2	p valor
<i>p.g+</i>	2.1	(1.9, 2.3)		<0.001
<i>p.g+</i> x moxifloxacina	-1.4	(-1.5, -1.3)	0.416	<0.001

IC= intervalo de confianza

P.g+= presencia basal de *Porphyromonas gingivalis*

R^2 = coeficiente de determinación

Tabla 2. Parámetros clínicos de los pacientes con presencia y ausencia de *porphyromonas gingivalis* (*p.g+* versus *p.g-*) en los dos grupos de tratamiento en línea de base y seis meses después de la terapia.

Parámetro	Grupo		Basal	6 meses
Sangrado	Moxifloxacina	(<i>p.g+</i> ; n=16)	47±10*	9.3±0.6
		(<i>p.g-</i> ; n=4)	41±12*	9.7±0.4
	Terapia mecánica+placebo	(p.g+; n=17)	NS	NS
			49±18*	10.4±0.3
		(p.g-; n=3)	45±14*	10.0±0.4
			NS	NS
Placa	Moxifloxacina	(<i>p.g+</i>)	43±16*	10.9±1.5
		(<i>p.g-</i>)	40±17*	10.5±1.8
	Terapia mecánica +placebo	(p.g+)	NS	NS
			47±12*	11.4±1.4
		(p.g-)	45±12*	11.2±1.1
			NS	NS
Profundidad sondeable	Moxifloxacina	(<i>p.g+</i>)	4.26±0.5*	2.73±0.3
		(<i>p.g-</i>)	4.25±0.3*	3.44±0.9
	Terapia mecánica +placebo	(p.g+)	NS	**
			4.35±0.6*	3.45±0.6
		(p.g-)	4.33±0.4*	3.58±0.6
			NS	NS
Nivel inserción clínica	Moxifloxacina	(<i>p.g+</i>)	4.94±0.4*	2.49±0.5
		(<i>p.g-</i>)	4.90±0.6*	3.79±0.6
	Terapia mecánica +placebo	(p.g+)	NS	**
			4.95±0.7*	3.74±0.4
		(p.g-)	4.91±0.3*	3.79±0.5
			NS	NS

Tabla 4. Regresión lineal múltiple para la reducción de la profundidad sondeable a los seis meses, evaluando la interacción moxifloxacina *porphyromonas gingivalis*

Parámetro	β	IC 95%	R ²	p valor
<i>p.g+</i>	1.3	(1.1, 1.5)		<0.001
<i>p.g+</i> x moxifloxacina	-0.6	(-0.7, -0.5)	0.135	<0.001

IC= intervalo de confianza

P.g+= presencia basal de *Porphyromonas gingivalis*

R²= coeficiente de determinación

DISCUSIÓN

Los pacientes con periodontitis agresiva responden de una manera menos favorable cuando son tratados con terapia mecánica sola, por ello se recomienda tratarlos con antimicrobianos adjuntos. ¹ Las terapias mecánicas que incluyen coadyuvantes como la amoxicilina más metronidazol han demostrado gran eficacia en la mejoría de los parámetros clínicos y microbiológicos en pacientes con periodontitis agresiva. ^{3, 12, 13} Además, del mismo modo se demostró mayor eficacia en la disminución del sangrado, aumento en la ganancia de inserción clínica y reducción en la profundidad sondeable, así como descenso en la proporción de *a. actinomycetemcomitans* y *p. gingivalis* en pacientes con periodontitis agresiva tratados con moxifloxacin adjunta a la terapia mecánica. ²

Los resultados del estudio demuestran que la terapia periodontal coadyuvante con moxifloxacin disminuye la profundidad al sondaje y aumenta de forma significativa la ganancia de inserción clínica en pacientes con periodontitis agresiva que presentan de forma basal *p. gingivalis*. De igual forma, la interacción moxifloxacin *p. gingivalis* se asoció con ganancia de inserción clínica y disminución de la profundidad sondeable. De la misma manera, investigaciones previas observaron que la presencia basal de *a. actinomycetemcomitans* en pacientes tratados con terapia antimicrobiana coadyuvante genera mejores resultados clínicos. ^{3, 8}

Algunos estudios han concluido que la moxifloxacin es un antimicrobiano muy eficiente para eliminar *p. gingivalis*. ^{2, 14} Las quinolonas son reconocidas por la modulación de la respuesta inmune y se ha observado exterminación de periodontopatógenos mediante la acción leucocitaria. ¹⁵

La buena respuesta clínica de la moxifloxacin observada en la investigación sugiere que una rápida disminución de los patógenos periodontales subgingivales puede ser fundamental para el éxito de la terapia periodontal y la estabilidad de la salud gingival a largo plazo. ¹⁶

Aunque la identificación microbiológica realizada en el estudio se realizó mediante técnicas de cultivo, la prevalencia de *p. gingivalis* observada fue similar a otras reportadas con anterioridad, ³ en donde se emplearon técnicas moleculares. Algunos autores que han comparado estas técnicas de identificación microbiológica indican que el grado de exactitud obtenida es muy similar. ¹⁰

CONCLUSIONES

Los resultados de la investigación sugieren que la moxifloxacin adjunta a la terapia mecánica tradicional conduce a mejores ventajas clínicas en pacientes con periodontitis agresiva que presentan *p. gingivalis*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 Res.* 2015 Dec;50(6):689-706.
2. Ardila Medina CM, Martelo-Cadavid JF, Boderth-Acosta G, Ariza-Garcés AA, Guzmán Zuluaga IC. Adjunctive moxifloxacin in the treatment of generalized aggressive periodontitis patients: clinical and microbiological results of a randomized, triple-blind and placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2015 Feb;42(2):160-8.
3. Guerrero A, Nibali L, Lambertenghi R, Ready D, Suvan J, Griffiths GS, et al. Impact of baseline microbiological status on clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients treated with or without adjunctive amoxicillin and metronidazole: an exploratory analysis from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014 Nov;41(11):1080-9.
4. Monteiro MF, Casati MZ, Taiete T, Vale HF do, Nociti FH Jr, Sallum EA, et al.

- Periodontal clinical and microbiological characteristics in healthy versus generalized aggressive periodontitis families. *J Clin Periodontol.* 2015 Oct;42(10):914-21.
5. Guzmán Zulluaga IC, Grisales Romero H, Ardila Medina CM. Administración sistémica adjunta de moxifloxacina versus ciprofloxacina más metronidazol en el tratamiento de periodontitis crónica con presencia de bacilos entéricos Gram negativos: II. Análisis multinivel. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* Jun 2012;23(2):207-224.
 6. Eick S, Seltmann T, Pfister W. Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm - an in vitro study. *J Clin Periodontol.* 2004 May;31(5):376-83.
 7. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A, Décaillot F, Courvoisier DS, Giannopoulou C. Are there specific benefits of amoxicillin plus metronidazole in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-associated periodontitis? Double-masked, randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Periodontol.* 2013 Jun;84(6):715-24.
 8. Ardila Medina CM, Guzmán Zuluaga IC. Benefits of adjunctive moxifloxacina in generalized aggressive periodontitis: a subgroup analyses in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-positive/negative patients from a clinical trial. *J Investig Clin Dent [Internet].* 2015 Sep 18 [citado 2015 Abr 12]; [about 8 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jicd.12197/pdf>
 9. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999 Dec;4(1):1-6.
 10. D'Ercole S, Catamo G, Tripodi D, Piccolomini R. Comparison of culture methods and multiplex PCR for the detection of periodontopathogenic bacteria in biofilm associated with severe forms of periodontitis. *New Microbiol.* 2008 Jul;31(3):383-91.
 11. Slots J. Rapid identification of important periodontal microorganisms by cultivation. *Oral Microbiol Immunol.* 1986 Nov;1(1):48-57.
 12. Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX, Torres MC, Colombo AP, Feres-Filho EJ. Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2011 Aug;82(8):1121-30.
 13. Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2012 Mar;39(3):284-94.
 14. Tsaousoglou P, Nietzsche S, Cachovan G, Sculean A, Eick S. Antibacterial activity of moxifloxacina on bacteria associated with periodontitis within a biofilm. *J Med Microbiol.* 2014 Feb;63(Pt 2):284-92
 15. Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffmann T, Eick S. Moxifloxacina as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2008 Oct;79(10):1894-903.
 16. Haffajee AD, Patel M, Socransky SS. Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2008 Apr;23(2):148-57.

Recibido: 10 de abril de 2016

Aprobado: 6 de julio de 2016

Dr. C Carlos Martín Ardila Medina. Doctor en Ciencia Epidemiológicas. Profesor Titular Universidad de Antioquia. Antioquia, Colombia. Email: martinardila@gmail.com