



Evaluación clínica de Azitromicina en la disminución de la inflamación papilar en pacientes trasplantados renales

**Trabajo de Investigación
Requisito para Optar al
Título de Cirujano-Dentista**

Alumnos: Ivonne Barrera Castro.
Diego Moroso Rozas.

Docente Guía: Prof. Dr. Jorge Godoy Olave.
Cátedra Periodoncia

**Valparaíso - Chile
2009**

AGRADECIMIENTOS

A *Dr. Jorge Godoy*, por su gran apoyo en el inicio y desarrollo de este trabajo, dándonos las herramientas necesarias para sacar adelante esta investigación. Agradecemos su dedicación, motivación y experiencias entregadas, además de su buena disposición a resolver nuestras inquietudes.

A *Dra. Gianina Canepa*, por su disposición y apoyo como jefa de cátedra en todo momento, para realizar de forma satisfactoria las gestiones que permitieron conseguir, los elementos necesarios para llevar a cabo este seminario de tesis.

A *Dr. Raúl Acevedo*, por su apoyo y consejos como docente informante durante toda la investigación.

A *Dr. Luis Carrasco*, por facilitarnos las dependencias de la facultad de odontología, para realizar el tratamiento y controles a los pacientes.

A los *Funcionarios de La facultad*, por su paciencia, comprensión y excelente disposición con nosotros y los pacientes.

A *Dr. Hugo Poblete*, por su disposición a recibirnos y creer en este proyecto como Jefe de la Unidad Renal del HCVB de Valparaíso y facilitarnos el acceso a las fichas clínicas de los pacientes de dicho recinto.

A *María Luz Gantz*, gracias por hacer posible la realización de nuestro producto a utilizar de forma innovadora en este trabajo. Además de la gestión con FASA en la elaboración de éste, como Química Farmacéutica a cargo en la V región.

A *Carolina Oshiro* enfermera coordinadora de trasplante, por su excelente cooperación en la entrega de datos de cada trasplantado renal del HCVB, además de informar a cada uno de ellos de nuestro trabajo y disponer de una voluntad increíble en pro de la atención de cada paciente.

AGRADECIMIENTOS

Les agradezco a mis padres Orfelía e Iván por su apoyo incondicional, paciencia y voluntad que me han brindado durante toda mi vida. A mis hermanos por quererme tanto así como mi abuelita, tíos y mi tata mi gran motivación, de corazón gracias!

A Diego, por estar siempre conmigo, me motivas día a día, gracias por tu alegría, cariño y comprensión.

A mis docentes en general un gran apoyo en la carrera y sus consejos me acompañarán por siempre.

A mis amigos por estar ahí cuando los he necesitado, en especial a Nathalie por su colaboración en esta tesis.

Ivonne Barrera Castro.

A mis padres Hugo y Cecilia, por su apoyo, entrega y motivación cada día en que lo necesité de ustedes. Gracias por su comprensión

A mis hermanos Daniela y Benjamín, por su compañía y su alegría

A Ivonne, por estar ahí en todo momento, ser inspiración, compañera en la vida y en lo académico, llena de sabiduría y grandes emociones

A mis amigos que han estado para aconsejar y acompañar en este tiempo

A mis docentes, por su enseñanza de vida y académica, sus observaciones y consejos, gracias por su entrega a la docencia

Y a todos quienes han estado ahí de una otra forma, gracias

Diego Moroso Rozas

INDICE

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCION	01
II. MARCO TEÓRICO	02
Características normales del periodonto	02
Enfermedad periodontal	04
Inflamación	08
Inflamación periodontal	13
<i>Sangrado como signo clínico inflamatorio gingival</i>	13
<i>Aumento de volumen papilar</i>	17
Trasplantados renales y terapia inmunosupresora	22
<i>Tratamiento del agrandamiento gingival</i>	23
<i>Forma de medición del volumen papilar</i>	25
Azitromicina y su uso como complemento en la terapia periodontal	26
III. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	28
IV. PACIENTES Y MÉTODO	29
Diseño del estudio	29
Selección de la muestra	29
Definiciones operacionales	30
Recolección de datos	32
Control de sesgos y limitaciones del estudio	34
Análisis estadístico	35
V. RESULTADOS	36
VI. DISCUSIÓN	49
VII. CONCLUSIONES	55
VIII. SUGERENCIAS	56
IX. RESUMEN	57
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
XI. ANEXOS	64
Clasificación de la enfermedad periodontal	_____
Productos utilizados en el estudio	_____
Determinación del tamaño muestral	_____
Autorización de Unidad Renal-Diálisis H.C.V.B	_____
Autorización Comité Científico H.C.V.B	_____
Ficha clínica	_____
Consentimiento informado	_____

Análisis Kappa _____
Instructivo de Higiene Oral _____
Prueba de Kolmogorov-Smirnov _____
Prueba de χ^2 _____
Prueba de Wilcoxon _____
Fotos _____

I. INTRODUCCIÓN

Los problemas de salud bucal presentes en nuestra población continúan siendo de alta prevalencia en todos los grupos etáreos, y si bien, en general no son causa de muerte, afectan la calidad de vida de las personas. Dentro de las patologías orales de mayor prevalencia en nuestro país, podemos encontrar: caries, enfermedades periodontales y anomalías dentomaxilares.

Las enfermedades periodontales afectan al tejido que rodea a los dientes y principalmente son de origen bacteriano. Se produce por un desequilibrio entre un inadecuado control del biofilm dental, y la susceptibilidad del hospedero. Signos inflamatorios clínicos como aumento de volumen gingival y sangrado al sondaje, se presentan principalmente a nivel interdentario y en el margen del tejido periodontal. Por su parte, el tratamiento se basa en una adecuada higiene del paciente y una intervención como complemento por parte del profesional, en la remoción de este biofilm y mantención de la salud bucal.

La prevalencia de la patología renal, junto a un creciente número de pacientes trasplantados, nos llama hoy en día a indagar sobre la salud periodontal de este grupo y su susceptibilidad a infecciones tanto bucal como sistémicamente. Este tipo de pacientes requiere de un correcto control de infecciones; una terapia periodontal, junto a una correcta higiene por parte del paciente, son aspectos fundamentales del tratamiento para recuperar el volumen adecuado a nivel papilar. Podría utilizarse como coadyuvante a la terapia etiológica, un antibiótico, como la azitromicina.

La azitromicina es un macrólido que ha mostrado importante efectividad contra la enfermedad periodontal de causa inflamatoria, además de otras propiedades contra el agrandamiento gingival inducido por fármacos, que están aún en estudio. Comúnmente ha sido aplicado en dosis sistémicas, lo cual sería perjudicial para pacientes con altas dosis de fármacos.

El presente estudio pretende evaluar si la azitromicina de aplicación local en gel, tiene acción junto a la terapia periodontal mecánica, en la modificación de los parámetros volumen papilar y sangrado al sondaje en pacientes trasplantados renales, bajo terapia inmunosupresora en base a ciclosporina-A (CsA) del hospital Carlos Van Büren de Valparaíso.

II. MARCO TEÓRICO

Características normales del periodonto

El periodonto comprende el periodonto de inserción y el periodonto de protección, el cual considera los siguientes tejidos: encía (G), ligamento periodontal (PL), cemento radicular (RC), y hueso alveolar (AP), (ver Fig. 1)

La principal función del periodonto es unir el diente al tejido alveolar de los maxilares, manteniendo la integridad de la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad oral. También provee unión a las diferentes estructuras que le dan soporte al diente, constituyendo una unidad biológica funcional, sometida a cambio con la edad y está además sujeta a cambios morfológicos relacionados con alteraciones funcionales en el entorno oral.

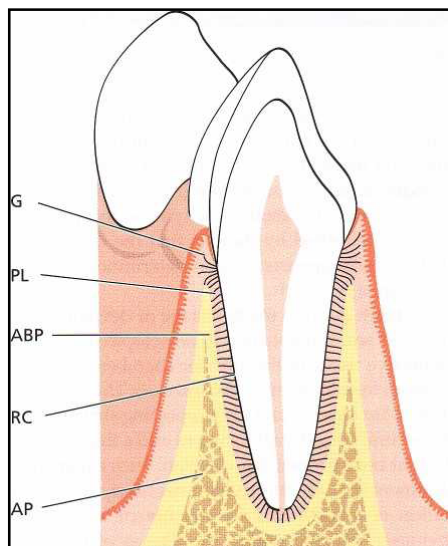


Figura 1: Anatomía del periodonto (Lindhe & cols., 2003).

Anatomía macroscópica:

La mucosa oral consiste en: una mucosa masticatoria, que incluye a la encía y mucosa del paladar; mucosa especializada, que cubre la superficie de la lengua; y la mucosa de revestimiento. La encía es parte de la mucosa masticatoria que cubre los procesos alveolares y circunscribe la porción cervical del diente. Consiste en una capa epitelial y bajo ella, una capa de tejido conectivo llamada lámina propia, su forma la obtiene de acuerdo a la erupción dentaria.

El periodonto en condiciones normales, se describe en dirección coronal, la encía termina en la *encía marginal libre*, con forma festoneada. En dirección apical la encía se continúa con la *mucosa alveolar*. La encía puede ser diferenciada en 2 partes: *encía libre (FG)* y *encía adherida (AG)* que presenta una superficie punteado característico de piel de naranja. La encía libre es de color rosa coral pálido, de superficie opaca y

consistencia firme. Esta encía comprende las superficies vestibulares y palatina /linguales de los dientes, además de la *encía interdental* o *encía papilar*. Hacia apical se extiende hasta el *surco gingival libre* posicionándose a nivel de la *unión cemento-esmalte (CEJ)*. Más hacia apical la encía llega a la *unión mucogingival (MGJ)*, (ver Fig. 2)

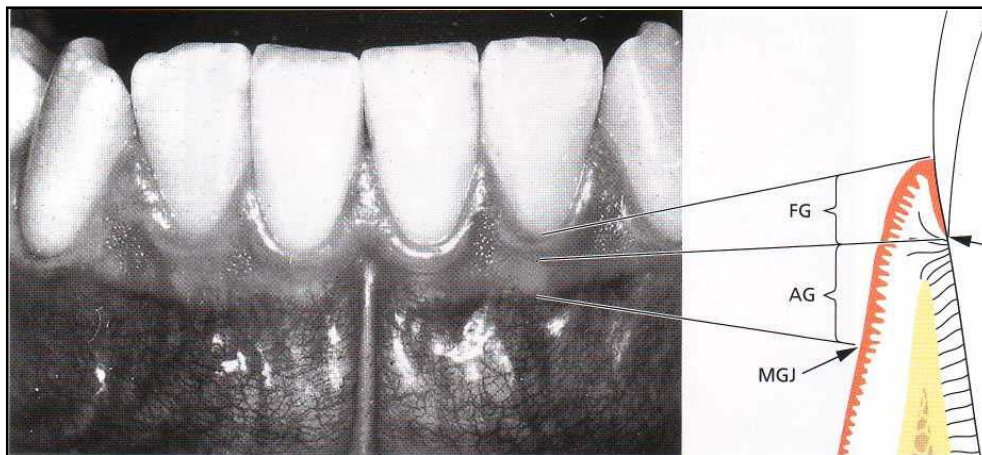


Figura 2: División anatómica de la encía (Lindhe & cols., 2003).

Continuando con los parámetros normales del periodonto; la forma de la papila interdental, es determinada por la relación de contacto entre los dientes, la superficie interproximal de ellos y la unión cemento esmalte. En el sector anterior es de forma piramidal, en las regiones posteriores la papila es más festoneada en sentido bucolingual, siendo la encía libre más acentuada en este sector.

La encía libre comprende todo el epitelio y estructuras del tejido conectivo (TC) (ver Fig. 3) localizadas coronal a la línea horizontal ubicada en la unión cemento esmalte (UCE). Se puede diferenciar en: Epitelio oral (EO), epitelio del surco, (ES) y epitelio de unión (EU).

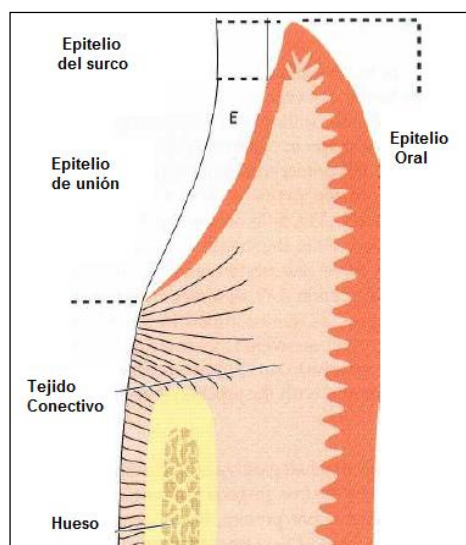


Figura 3: Composición del periodonto (Lindhe & cols., 2003).

El epitelio de unión proporciona adhesión para la encía en el área cervical del diente y forma un epitelio de revestimiento desde el fondo del surco gingival. Las células del epitelio de unión son diferentes de otras células de la encía. Tiene menos desmosomas, esto indica un ritmo de renovación más alto que el que existe en las otras células epiteliales gingivales. Se ha indicado que estas células se renuevan en aproximadamente 6 días, desde su aparición en el estrato basal hasta el momento en que se desprenden en la superficie libre. La alteración de esta unión al diente por infecciones, retención de alimento, cálculo u otros irritantes, provoca un ahondamiento del surco gingival. (Avery & Chiego, 2007).

La lámina propia o tejido conectivo de la encía está compuesto principalmente por fibras colágenas (alrededor del 60 % del volumen de tejido conectivo), fibroblastos (5%), nervios y vasos (35%), todo embebido en una sustancia amorfa (matriz). Este tejido conectivo también presenta células inflamatorias de varios tipos, por ejemplo neutrófilos, granulocitos, linfocitos y células plasmáticas (Lindhe & cols., 2003).

Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal es un conjunto de condiciones patológicas del periodonto, las cuales son consideradas habitualmente de origen infecciosos y de naturaleza inflamatoria. La susceptibilidad a la enfermedad es altamente variable y depende de la respuesta a los patógenos periodontales. Aunque bacterias causen la enfermedad periodontal, la progresión y las características clínicas de la enfermedad, son influenciadas por factores genéticos y la susceptibilidad a la infección (Armitage, 2003).

Clasificación:

La academia Americana de Periodoncia (AAP, 1999), a finales de 1999 realizó el taller sobre clasificación de enfermedad periodontal (ver anexo I), que fue publicado en los anales de periodoncia en diciembre de 1999, dándonos nuevos parámetros para unificar las diferentes entidades que se presentan en la enfermedad periodontal. Esta nueva clasificación de 1999 incluye nuevos aspectos (Armitage, 2004; Bascones & Figueroa, 2005; Van der Velden, 2006).

Etiopatogenia de la enfermedad periodontal:

Las bacterias son necesarias para el desarrollo de la enfermedad periodontal, pero son insuficientes; se requiere además de una susceptibilidad natural del hospedero. Por esto es importante conocer el mecanismo natural de defensa del periodonto y cómo éste actúa frente a una agresión bacteriana.

El epitelio del surco y/ o saco periodontal juegan un rol sensitivo y señalador en la respuesta leucocitaria y en la permeabilidad vascular. La activación bacteriana de las células del epitelio de unión, inician una respuesta endotelial que primariamente permite la migración de células polimorfonucleares al surco gingival. Los neutrófilos constituyen

una población celular mayoritaria en el surco gingival, al contrario de los macrófagos, linfocitos y células plasmáticas que predominan en los tejidos conectivos. Si la agresión bacteriana no es adecuadamente controlada y sobrepasa estas barreras celulares, las células residentes en el tejido conectivo, primariamente el eje monocito-macrófago, podría activarse con los productos bacterianos de sus pares celulares (lipopolisacáridos) y desencadenar la liberación de un *pool* de sustancias celulares denominadas citoquinas (interleuquina- 1 α , interleuquina- 1 β y factor de necrosis tumoral α), entre cuyas múltiples funciones poseen capacidades proinflamatorias y de activación de otras células como fibroblastos, células del epitelio de unión y células endoteliales.

La gingivitis es la lesión inicial en el desarrollo de la enfermedad periodontal; esta lesión podría progresar a una enfermedad más severa, como la periodontitis, que involucra una pérdida de inserción epitelial. Esto sugiere que la gingivitis precede a la periodontitis, pero no toda gingivitis progresa a periodontitis. Muchas veces la diferenciación clínica entre estas patologías es difícil de establecer. En este sentido una señal bioquímica podría ser determinante en esta etapa de cambio. La gingivitis se caracteriza por incremento en el nivel de leucotrieno B₄, que resulta de la degranulación neutrófila en el fluido gingival crevicular, en contraste; las lesiones de periodontitis manifiestan niveles incrementados de PGE₄, IL-1 y FNT α , que pueden reflejar la activación de macrófagos y linfocitos. Es posible que exista una base genética, que explique el comportamiento que poseen los monocitos sanguíneos en pacientes susceptibles a la EP (Norero & López, 2005).

A. Aspectos microbiológicos:

El principal factor etiológico es el biofilm, el cual está compuesto de agregados microbianos que son adherentes entre sí (ver Fig. 4), entre las superficies y sus interfases. Estas bacterias forman el biofilm, el cual se define como comunidades ecológicas que demuestran las siguientes características:

- Proveen a las bacterias una variedad de microambientes.
- Exhiben cooperatividad biológica.
- Simulan un primitivo sistema circulatorio.
- Desarrollan un exopolisacárido para su mutua protección.

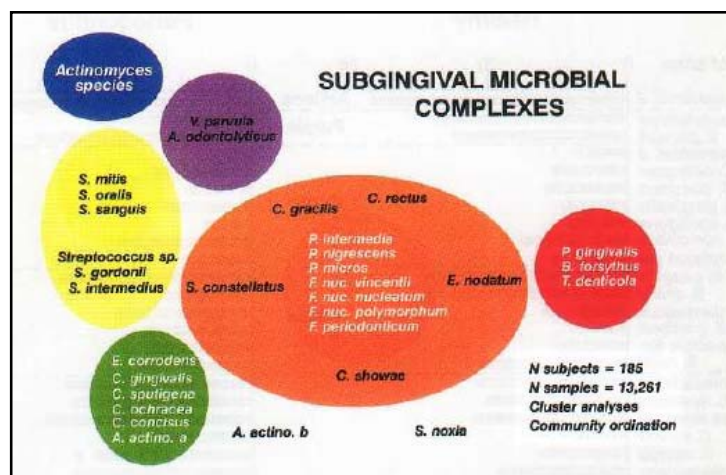


Figura 4: Diagrama de las relaciones entre las especies dentro de los complejos microbianos (Socransky & Haffajee 2006).

Esta organización puede limitar la penetración de drogas, como los antibióticos, por ejemplo, la concentración efectiva contra formas planctónicas (bacterias aisladas), pueden incrementarse 500 veces para las especies que están incluidas en el biofilm, por ende la desorganización de estos depósitos previo a la incorporación local o sistémica de estas drogas es necesaria para facilitar su óptimo resultado.

A pesar que el biofilm supra y subgingival poseen características estructurales similares, éstas difieren en su composición. Los agregados subgingivales contienen mayores concentraciones de anaerobios gram negativos y formas móviles. Se reconoce hoy que el control bacteriano supragingival puede afectar la proliferación bacteriana subgingival en surcos menores a 5 mm., impidiendo el intercambio de nutrientes.

Al comparar la flora microbiana asociada a salud y enfermedad, los pacientes con gingivitis muestran una carga microbiana de 10^3 a 10^6 organismos por sitio y un porcentaje elevado de bacterias gram negativas (10% a 50%); para la periodontitis es aproximadamente de 10^5 a 10^8 organismos por sitio, consistiendo principalmente de formas gram negativas y anaerobias; sin embargo, ya se mencionó que la sola presencia de bacterias, no basta para predecir cual sitio va a sufrir de progresión destructiva, pero el rebalse de ciertos umbrales bacterianos reflejaría un riesgo incrementado de sufrir enfermedad progresiva.

El concepto de *clonalidad bacteriana* implica que, dentro de una especie bacteriana existen una serie de subespecies genéticamente diferentes, por ejemplo, para la *P. gingivalis* se ha descrito alrededor de 32 tipos clonales y para el *Aa* 10 tipos. Basándose en esto, es posible seguir las rutas de transmisión en grupos familiares bacterianos de todos los individuos, ya que si existe traspaso, debieran poseer los mismos tipos clonales de cada especie bacteriana. Hoy en día los datos indican que los microorganismos pueden ser transferidos entre los esposos y desde los padres a los hijos, pero la incidencia de transmisión varía y no es posible asumir que la sola transferencia bacteriana implique iniciación de la enfermedad periodontal (Norero & López, 2005).

B. Rol del Biofilm en salud periodontal:

Es habitual encontrar infiltrado y mediadores inflamatorios y algunas bacterias en el tejido periodontal, sin ocasionar una respuesta inmunoinflamatoria asociada a la enfermedad, ya que es el resultado de una relación de beneficio mutuo, tanto con la microbiota comensal como entérica (bacterias gram-positivas principalmente), ya que mantienen una respuesta innata del tejido en forma constante (Bascones & Figueroa, 2005; Feng & Weinberg, 2007; Bahamondes & Godoy, 2007; Schenkein, 2007; Socransky & Haffajee, 2006).

Se estima que alrededor de 500 especies diferentes son capaces de colonizar la boca y cualquier persona puede tener normalmente 150 o más especies diferentes. Así, mientras que cientos de millones o incluso miles de millones de bacterias colonizan continuamente el diente o por debajo del margen gingival durante toda la vida, la

mayoría de los sitios periodontales en las personas no exhiben necesariamente pérdidas de las estructuras de soporte de los dientes. Las relaciones ecológicas entre la microbiota periodontal y su huésped en general son benignas, en donde el daño a la estructuras de soporte es infrecuente. De vez en cuando, un subconjunto de especies bacterianas exhibe nuevas propiedades, que conducen a la destrucción del periodonto. Este desequilibrio suele ser corregido en forma espontánea, o con terapia (Loe & cols., 1965).

Según la edad, el biofilm tiende a cambiar: en adultos jóvenes se ha aislado en cultivo una biomasa bacteriana compatible con salud periodontal, compuesta principalmente de gram-positivos, *Streptococcus* y *Actinomyces*, y cerca de un 15% de bacilos gram-negativos. En cambio, en sujetos adultos, sin antecedentes de enfermedad periodontal se ha aislado hasta un 45% de gram-negativos, incluyendo *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromona gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Tanarella fosrythensis*, *Leptotrichia* y *Selenomas* (Escribano & cols., 2005; Bahamondes & Godoy, 2007; Schenkein, 2007).

La evidencia de los patógenos aislados, sugiere que existe un equilibrio entre el desafío bacteriano y las defensas del hospedero, por lo que una alteración en las condiciones de éste o un aumento de la biomasa y virulencia, terminarían en enfermedad. La exposición al biofilm no es suficiente en sí para producir enfermedad (Bascones & Figueroa, 2005; Bahamondes & Godoy, 2007; Gutiérrez & cols., 2003; Schenkein, 2007).

C. Rol del Biofilm en la enfermedad periodontal:

Los patógenos han desarrollado mecanismos que promueven la enfermedad y favorecen su propia supervivencia. La creación y/o mantenimiento de un nicho ecológico adecuado para la formación del biofilm y para su sobrevivencia debe producirse de tal modo que proteja los microorganismos colonizadores de las respuestas del hospedero dirigidas a controlarlos. El biofilm aporta constantemente antígenos bacterianos manteniendo la respuesta innata, como por ejemplo, lipopolisacáridos, lípidos y proteínas de membrana, los cuales provienen de clones virulentos de las bacterias asociadas a la periodontitis. Esto quiere decir que existen genotipos asociados y no asociados a la enfermedad (Bascones & Figueroa, 2005; Escribano & cols., 2005; Bahamondes & Godoy, 2007; Ishikawa & Baehni, 2005; Nishihara & Koseki, 2005; Schenkein, 2007; Socransky & Haffajee, 2006).

Los agentes patógenos, para colonizar el área subgingival, deben ser capaces de producir factores que causen directamente daño en los tejidos del huésped, además de afectar una o más superficies disponibles, multiplicarse, competir con éxito contra otras especies de hábitat y defenderse de los mecanismos de defensa del huésped. (Loe & cols., 1965).

Las bacterias pueden desencadenar procesos destructivos causados por mecanismos directos e indirectos, debido a la activación de las reacciones inflamatorias autoinmunes del hospedero. (Bascones & cols., 2004 y 2005; Claffey & cols., 2005; Escribano & cols, 2005; Bahamondes & Godoy, 2007; Ishikawa & Baehni, 2005; Schenkein, 2007; Socransky & Haffajee, 2003, 2006).

- **Mecanismos directos:** Las bacterias o parte de ellas estimulan a las células defensivas a responder, las cuales producen citoquinas, quimioquinas o molécula de adhesión celular entre otros productos.
- **Mecanismos indirectos:** Las bacterias estimulan células que a su vez estimularán a otras del mismo o de otro tipo celular (Claffey & cols., 2005; Bahamondes & Godoy, 2007; Schenkein, 2007; Socransky & Haffajee, 2003, 2006).

Cuando el biofilm no desencadena una respuesta inflamatoria destructiva, puede ser por los siguientes factores: *Bajo nivel de colonización, Ausencia de virulencia de los microorganismos, Colonización por clones de especies poco virulentos y Respuesta efectiva del hospedero ante el desafío bacteriano.* (Bahamondes & Godoy, 2007; Schenkein, 2007).

La expresión de bacterias virulentas requiere de la participación del biofilm, ya que al combinarse otorgan la oportunidad a un microorganismo de ser patógenos, fenómeno llamado sinergismo. En el interior del biofilm podemos encontrar microcomunidades; unas con funciones protectoras y otra con funciones metabólicas, por lo que forman *comunidades ecológicas* (Bahamondes & Godoy, 2007; Ishikawa & Baehni, 2005; Socransky & Haffajee, 2006).

Existen varios factores sistémicos que pueden modificar la expresión de la enfermedad periodontal, entre estos los más relevantes son la diabetes y el tabaquismo. La diabetes no altera directamente la composición del biofilm bacteriano, pero sí la respuesta de los tejido a las bacterias, y el riesgo puede ser eliminado asegurándose un efectivo y excelente control del estado diabético y también del estado periodontal. El tabaquismo por otra parte, provoca clínicamente una reducción de los signos de inflamación y sangrado al sondaje, causado por una vasoconstricción inducida por la nicotina, pudiendo enmascarar sacos periodontales profundos y pérdidas óseas alveolares, siendo un factor de riesgo en las periodontitis severas. Es por esto, la importancia de informar al paciente del impacto negativo del tabaquismo, especialmente si se une a una susceptibilidad natural al desarrollo de la enfermedad periodontal (Norero & López, 2005).

Inflamación

“Injuria” implica daño, ósea el efecto de un agente injuriante. El sufijo “itis” implica inflamación de un órgano o tejido. Las injurias exógenas o endógenas al actuar sobre el tejido vascularizado, producen una reacción compleja que se denomina inflamación. La respuesta inflamatoria es la reacción del tejido, que da lugar a la acumulación de fluido

y leucocitos en la zona. El punto de partida, en la respuesta inflamatoria, es la injuria celular de un tejido vital, la que se manifiesta como una injuria tisular o local, con manifestaciones generales o sistémicas.

Tabla I Agentes causales y ejemplo inflamación.

Agentes causales	Ejemplos
Agentes físicos	Traumatismo-quemaduras: electricidad, calor.
Agentes químicos	Cáusticos.
Agentes biológicos	Bacterias-virus-parásitos-hongos, etc.
Agentes endógenos	Oxidantes-isquemia-complejos inmune-activación de mediadores químicos, etc.
Cuerpos extraños	Hilo de sutura-sílice-cristales de urato.

La inflamación es un proceso de defensa inespecífica, cuyo objetivo último es eliminar el agente injuriante, por ejemplo, microorganismos patógenos, complejos inmune, células dañadas y restos necróticos. La inflamación está muy relacionada además con el proceso de reparación. El proceso se inicia durante las fases iniciales de la inflamación y termina cuando el tejido es totalmente reparado. Durante la reparación, el tejido dañado es sustituido por regeneración (reemplazo por el mismo tipo celular dañado) o, por cicatrización, o con frecuencia, por la combinación de ambos procesos.

Los actores principales del proceso inflamatorio son: Células sanguíneas, vasos sanguíneos y linfáticos, mediadores químicos y matriz extracelular. Las células inflamatorias son activadas, amplificando la inflamación y siendo modulada por diferentes mediadores. Los fagocitos más eficientes son el linfocito polimorfonuclear y el macrófago. Los actores celulares más importantes son: neutrófilos, eosinófilos, monocito-macrófago, fibroblastos, mastocitos, células killer y linfocitos B-T, junto a otros elementos como plaquetas y el endotelio.

Modalidades de la inflamación:

a) Inflamación aguda: Es de corta duración y sus características principales son la exudación de líquido y la migración de leucocitos, sobre todo neutrófilos (ver Fig. 5). Comprende la reacción inmediata y temprana al agente injuriante y puede ser iniciada por agentes de diversa naturaleza: calor, bacterias, virus, células necróticas, partículas inertes, entre ellos diferentes complejos inmune, etc. Hay gran actividad y destrucción tisular.

b) Infamación crónica: Es de mayor duración que la anterior, e histológicamente, se caracteriza por la presencia de macrófagos y de linfocitos, así como proliferación de vasos sanguíneos (angiogénesis) y de tejido conectivo.

Manifestaciones clínicas o signos cardinales:

Las cuatro manifestaciones locales inflamatorias fueron descritas por Celsus en el siglo I A.C.: Rubor (enrojecimiento), calor, dolor y tumor (edema inflamatorio). El enrojecimiento y el calor de la inflamación aguda son consecuencia de la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo en la parte inflamada, y la hinchazón o aumento de volumen se debe a la acumulación de exudado causada por el aumento de permeabilidad.

El dolor es consecuencia de diversos factores, entre ellos la presión sobre las terminaciones nerviosas por el edema y el efecto directo de mediadores químicos, liberados durante la respuesta, que inducen una disminución del umbral al dolor. Posteriormente Virchow añadió un quinto signo clínico, la pérdida funcional o impotencia, que se presenta en regiones cercanas al sitio de inflamación, cuando el edema y el dolor son importantes.

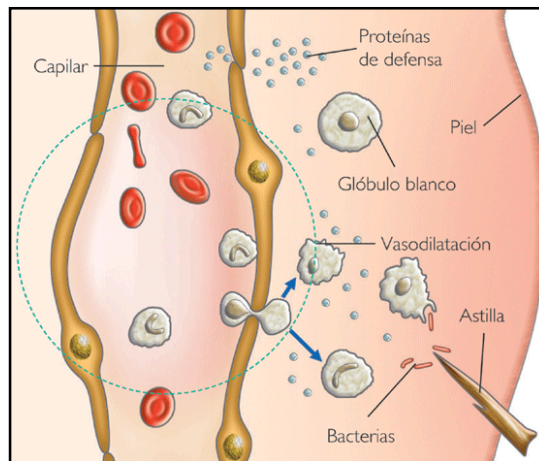


Figura 5: Inflamación Aguda (De la Fuente, 2004).

Cambios vasculares:

Entre los cambios vasculares que ocurren durante el proceso inflamatorio agudo se observan:

i) Cambios en el flujo y calibre vascular:

Los cambios se inician en forma temprana, después de la lesión y se desarrollan a diversas velocidades, dependiendo de la gravedad de la lesión. Los cambios son los siguientes:

- Vasoconstricción arteriolar transitoria e inconstante.

- Vasodilatación arteriolar que posteriormente da lugar a apertura de nuevos lechos capilares. Como consecuencia de estos cambios, el flujo sanguíneo aumenta y la zona inflamada se observa enrojecida y caliente. La vasodilatación arteriolar es activa y mediada por sustancias químicas. La vasodilatación venosa en cambios, es pasiva. Estas variaciones de flujo inducen cambios en las presiones de intercambio, entre compartimento vascular y tisular.
- Disminución del flujo venular, este retardo de la velocidad de circulación de la sangre, se debe a la salida de líquido rico en proteínas y exudado desde los vasos sanguíneos hacia el espacio intersticial. La formación de exudado es consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular.

ii) Alteraciones en la permeabilidad vascular:

El evento vascular que caracteriza la inflamación, es el aumento de la permeabilidad. Permite la salida de proteínas de alto peso molecular desde el vaso sanguíneo. Es importante recordar que las proteínas en condiciones normales, no salen del vaso sanguíneo y que el endotelio y la membrana basal constituyen una barrera impermeable a las proteínas. Los mecanismos que inducen la permeabilidad vascular son:

- Contracción de células endoteliales.
- Lesión endotelial directa por necrosis y desprendimiento de células endoteliales.
- Lesión endotelial dependiente de leucocitos.
- Angiogénesis.

Por otra parte, el aumento de la permeabilidad, es el mecanismo más importante que determina la formación del edema inflamatorio o exudado, en su formación también participan: el aumento de la presión hidrostática capilar y venosa.

Exudado:

Es el líquido extravascular que se forma en la inflamación. Se acumula como resultado del aumento de permeabilidad. La química del exudado es variable, pudiendo ser más o menos rico en proteínas, células o tener un pH diferente.

Tipos de exudado:

a) Exudado seroso: En procesos inflamatorios leves, tiene pocas células y una composición proteica similar a la sangre.

b) Exudado purulento: Tiene un alto contenido de células leucocitarias (neutrófilos) y de bacterias. Dependiendo del tipo de bacteria, este exudado puede ser de consistencia delgada, color blanco como lo es en las infecciones comunes, o más bien viscoso y cremoso como se observa en las infecciones por *Staphylococcus*.

c) Exudado fibrinoso: Típico de la inflamación serosa, de consistencia fibrilar por la polimerización de la fibrina.

d) Exudado hemorrágico: Implica un gran daño vascular, con salida de elementos figurados hacia el intersticio, propio de traumatismos y de severas infecciones.

Funciones de exudado:

- La formación del exudado permite llevar precursores de algunos mediadores al sitio de la inflamación y es la única fuente de ingreso de fármacos al lugar comprometido.
- Aporta inmunoglobulinas o elementos del sistema de complemento.
- Su alto contenido proteico cumple una función de tampón, ya que permite amortiguar las variaciones de pH en el tejido dañado.
- Favorece indirectamente el desplazamiento de los leucocitos, pues su formación aumenta la viscosidad de la sangre y con ello su marginación.
- La presencia de fibrina en su composición permite la adhesión de los leucocitos en el intersticio y sus movimientos ameboides.

Características de mediadores químicos de la inflamación:

- Pueden ser de origen plasmático o celular.
- Un mediador puede estimular la liberación de otros mediadores químicos en las células en las cuales actúan (Amplificación).
- Pueden actuar sobre distintos tipos celulares, produciendo actividades biológicas.
- La mayoría de los mediadores duran muy poco en la circulación.
- Algunos mediadores pueden actuar como injuriantes endógenos, como por ejemplo algunas enzimas lisosomales y los metabolitos reactivos derivados del oxígeno.
- La mayoría ejerce su efecto a través de receptores.

Citoquinas:

Son polipéptidos sintetizados por diferentes células que modulan la función de otros tipos celulares. Participan en la respuesta inmune, inflamatoria y en la reparación. Una misma célula activada por un estímulo, puede producir simultáneamente varias citoquinas. Además, una citoquina puede tener múltiples efectos sobre diversas células blanco. Las más importantes en la inflamación son: la interleuquina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina 8 (IL-8). La IL-1 y el TNF comparten mucho de los efectos. Por su parte la IL-8 es un potente agente quimiotáctico, así como un activador de leucocitos. Estas citoquinas son producidas por macrófagos activados. Se unen a receptores específicos. Algunas con acción proinflamatorias: TNF- α , IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , Otras antiinflamatorias: IL-4, IL-10, IL-13, IL-19, IL-23.

Resolución de inflamación aguda:

- Implica retorno de permeabilidad vascular a la normalidad.
- Drenaje del exudado y proteínas por vasos linfáticos.

- Fagocitosis de neutrófilos.
- Debridación del tejido necrótico.
- Fagocitosis de restos celulares.
- Desaparición de macrófagos del escenario.
- Reparación del tejido dañado.
- Retorno a la normalidad celular.

Inflamación crónica:

Se pueden identificar tres agentes injuriantes:

- Infecciones persistentes por ciertos organismos intracelulares.
- Exposición prolongada a material inerte no degradable.
- Enfermedades inmunitarias.

Es de sintomatología menor que la inflamación aguda, presenta menor vasodilatación y formación de exudado. Es luego del curso normal de inflamación aguda o se puede iniciar como tal. Hay persistencia del agente injuriantes. Hay un aumento del número de macrófagos y linfocitos en el infiltrado. Las células plasmáticas aumentan después de una semana. Los eosinófilos están presentes, dependiendo del agente causal y de los mecanismos defensivos del paciente. El tejido puede ser reemplazado por un tejido de granulación o fibrosis y sirve de guía para la proliferación de células del parénquima (De la Fuente, 2004).

Inflamación periodontal

Las condiciones inflamatorias de las encías, cuya etiología es atribuible a bacterias del biofilm dental. Según Mariotti presenta las siguientes características:

1. Signos y síntomas que se limita a la encía.
2. Presencia de biofilm dental para iniciar y / o agravar la lesión.
3. Signos clínicos de inflamación:
 - Aumento de volumen gingival debido al edema o fibrosis del margen
 - Color transición a un rojo y/o matiz rojo-azulado
 - Elevada temperatura del surco
 - Sangrado al estímulo y aumento del exudado gingival.
4. Signos clínicos y síntomas asociados con un periodonto estable, sin pérdida de inserción.
5. Reversibilidad de la enfermedad mediante la eliminación de las etiología(s).
6. Posible rol como precursor de una pérdida de inserción en torno al diente.

Sangrado como signo clínico inflamatorio gingival

Además de los cambios en color, tamaño, forma, consistencia y tendencia al sangrado del surco gingival, los pacientes pueden quejarse de sangrado al cepillado y halitosis. Con respecto a esto, no sólo características clínicas distinguen a la inflamación gingival, sino también la presencia de rasgos histopatológicos diferenciales,

inicialmente descritos por Egelberg o por otros autores. Ellos observaron que, en la realidad, cualquier encía aparentemente sana, con las características clínicas típicas de salud, presenta algún signo histológico peculiar. La encía “ideal” ha demostrado ser una condición que en humanos sólo se consigue de forma experimental, sometiéndose a una eliminación cuidadosa y controlada de biofilm durante varias semanas. Aunque clínicamente la encía tenga un aspecto saludable, histológicamente siempre podrán observarse signos típicos de un proceso inflamatorio en mayor o menor medida.

El patrón histológico propio de la gingivitis fue definido por Page y Schroeders en 1976 como “lesión inicial”, y posee ciertas peculiaridades. Ante la presencia de organismos, va a tener lugar toda una cadena de acontecimientos en un intento del huésped por defenderse de la agresión que dichos microorganismos suponen. Esta circunstancia va a desencadenar una serie de cambios visibles a nivel microscópico, que son responsables en gran medida de los cambios macroscópicos, que también tienen lugar. El biofilm se acumula en los tejidos, tras lo cual los intentos por defenderse del huésped, serán lo que originen toda la sintomatología. A nivel histológico puede observarse cambios vasculares y celulares, como la presencia de infiltrado inflamatorio.

Para el presente estudio la característica más relevante será, los cambios vasculares que se producen. Se puede apreciar un aumento sustancial del número de vasos y una dilatación de estos. Esta proliferación vascular, sumada al aumento de la permeabilidad originada como resultado de la acción de los primeros participantes de la respuesta inflamatoria, da lugar a un intercambio de fluidos entre la sangre y el tejido conectivo. El aumento del número de vasos, es lo que confiere el color rojizo/amorado a la encía con gingivitis, ya que el epitelio deja transparentar el tejido conectivo subyacente. De igual modo, el incremento vascular es el causante también de que la encía está sufriendo una reacción inflamatoria, sangre ante cualquier estímulo, por ejemplo al sondaje o a un simple cepillado.

Dentro de los cambios vasculares se encuentran que desde la sangre, impulsados también por la presencia de bacterias en el surco periodontal, empiezan a llegar leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y otros mediadores de la inflamación, que en este momento, se hacen visibles en el análisis histológico de muestras titulares. Estos elementos pueden llegar a ocupar, junto con las bacterias y sus productos, hasta un 70 % de volumen que debería tener el epitelio de unión en casos de no inflamación.

Sobre el infiltrado inflamatorio, éste ocupa hasta un 5% del volumen del tejido conectivo. Pueden distinguirse monocitos, linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Los componentes del fluido crevicular se consideran actualmente de gran ayuda para el diagnóstico del proceso inflamatorio, y se está desarrollando como técnica diagnóstica (Matesanz-Pérez & cols., 2008).

Diagnóstico periodontal:

Se determina mediante el análisis de la anamnesis y un examen clínico periodontal, el cual se realiza con una sonda periodontal (midiendo profundidades de sondaje, pérdida de inserción clínica, etc.), además se utilizan exámenes radiográficos como complemento al diagnóstico. Se deben observar otras características clínicas como por ejemplo, la inflamación gingival, biofilm/ cálculo, movilidad, problemas oclusales, etc. En algunas ocasiones, se sugiere de evaluaciones cualitativa o cuantitativa del fluido gingival crevicular (GCF) y microflora subgingival. Además existe una prueba genética de susceptibilidad a la periodontitis crónica. Determinar la presencia de agentes patógenos en la flora subgingival, podría ser útil en la identificación de un objetivo microbiano para la terapia periodontal, pero no proporciona información para diagnóstico (Armitage, 2003).

La enfermedad periodontal inducida por biofilm se divide tradicionalmente en 2 categorías, basada en la pérdida de inserción: *gingivitis* y *periodontitis*.

Gingivitis inducida por biofilm:

Presenta las características descritas por Mariotti en 1999. El uso del término localizada y generalizada, permite localizar los cambios gingivales que se producen en la boca. La exposición del tejido gingival al biofilm, resulta en inflamación y los típicos cambios clínicos (ver Fig. 6).

Hay un aumento de volumen en sentido ápico-coronal tanto en vestibular como en lingual/palatino, con presencia de pseudosacos en algunos casos. La forma del tejido muestra un edema marginal y papilar, que induce pérdida de la adaptación en filo de cuchillo del borde marginal, conduciendo a una alteración del festoneado. Su consistencia es suave y al presionar el edema se produce un hundimiento. Se aprecia sangrado al sondaje por el estado inflamatorio.

Epidemiología:

No existen muchos estudios que den cuenta de la situación de salud bucal de la población adulta chilena. A nivel nacional, sólo se cuenta con la Encuesta Nacional de Salud 2003, que mide la pérdida dentaria en la población adulta de nuestro país. También logra conocer el daño por caries y enfermedad periodontal presente en esta población. Las patologías bucales que afectan a la población, son de alta prevalencia y severidad, especialmente en la población adulta, que presenta los mayores daños por no haber accedido a programas preventivos, medidas de autocuidado y tratamientos curativos, eficientes y oportunos. Estudios realizados en algunas regiones del país, han demostrado que la caries y las enfermedades gingivales, se presentan en forma muy prevalente. En grupos de adultos jóvenes y mayores de niveles socio-económicos bajo y medio-bajo, consultantes de los establecimientos del S.N.S.S. de la Región Metropolitana, la historia de caries fue cercana al 100%, constituyéndose en la principal

causa de pérdida dentaria y en esas mismas edades, las enfermedades gingivales presentaron una similar prevalencia (Minsal, 2005).

Cambios clínicos comunes de la salud periodontal a la gingivitis:

El principal factor etiológico, es el biofilm. Se puede fomentar su acumulación, con factores locales a nivel marginal y papilar como cálculo, deficiencias en restauraciones y superficies rugosas. Las consecuencias de estos cambios inflamatorios, son una infiltración leucocitaria en el epitelio de unión. El 70% del volumen de las regiones afectadas del epitelio de unión, están compuestas de bacterias y sus productos, así como de productos celulares y moléculas inflamatorias en el tejido conectivo subyacente. Este alterado epitelio de unión, es el responsable de la tendencia de la encía a la inflamación y sangrado a la estimulación suave (Loe et al., 1965; Mariotti, 1999).



Figura 6: Gingivitis inducida por placa, asociada a factores locales

Tratamiento de la gingivitis inducida por biofilm:

El tratamiento de la gingivitis inducida por biofilm, es principalmente con control por el propio paciente, del biofilm bacteriano. Aunque el control mecánico sigue siendo la principal estrategia, el control químico de biofilm es una eficaz opción para aquellos individuos, que a causa de discapacidad física o mental, no pueden realizar de manera efectiva el control mecánico. Este control químico se puede basar en clorhexidina, la cual posee una actividad antibacteriana, es de baja toxicidad y posee una adhesión a membranas, piel y mucosas. Posee un alto espectro de actividad hacia bacterias gram (+) y (-). Su acción se debe a la alta sustantividad y la propiedad de reducir la adsorción de proteínas hacia la superficie dentaria para la formación de biofilm. Una dosis de 15 ml. a 0.12% se considera apropiada como complemento a la terapia mecánica, para un adecuado control del biofilm (Norero & López, 2005).

Sin embargo, la presencia de factores retenedores, tales como cálculo dental o restauraciones defectuosas, pueden dar lugar a un ineficaz método terapéutico. La intervención del profesional es necesaria y actúa como complemento, para un control

adecuado del biofilm dental. Una secuela importante de la gingivitis, es una posible progresión del proceso inflamatorio hacia el tejido conectivo subyacente, epitelio de unión y ligamento periodontal. Los datos actualmente disponibles sugieren que la periodontitis se puede detener con éxito en la mayoría de los individuos, con la eliminación de las bacterias causantes y sus productos, reduciendo así los niveles de inflamación (Lindhe & cols., 2003).

Estudios experimentales, clínicos a corto plazo, han demostrado que los microorganismos inician rápidamente la colonización de la superficie dentaria, una vez que la persona suspende la limpieza mecánica de los dientes. Microscópicamente en pocos días, los signos clínicos de inflamación gingival son evidentes. Estas alteraciones se resuelven cuando las medidas adecuadas de higiene se reanudan (Loe & cols., 1965).

Aumento de volumen papilar

Se define así al aumento exagerado y desfigurante del volumen de la encía, asociándose su aparición principalmente a inflamación bacteriana, reacción a fármacos, desórdenes hormonales y síndromes, como las principales causas.

La gingivitis es la más común reacción inflamatoria de la encía y es causada por la colonización de biofilm sobre las superficies del diente y la posterior invasión de los micro-organismos en el surco gingival. El tejido papilar se observa edematoso, de consistencia blanda, y puede sangrar cuando se sondea suavemente (Behjat & Gier, 1995; Shafer & cols., 1983).

El aumento de volumen incluye el margen gingival, con extensión a la papila interdental. La lesión puede abarcar espacios interproximales, y puede llegar a ser tan amplia que los dientes son desplazados y sus coronas cubiertas. Los aumentos de volumen gingivales también se observan en varios tipos de discrasias sanguíneas. Esta forma de displasia gingival se ha visto en monocitosis aguda, linfocitosis, leucemia o leucemia mielocítica. La encía es de color rojo-azulado con algunas placas ulceradas y pseudo-membrana que cubren la superficie. La trombocitopenia también puede causar aumento de volumen y sangrado espontáneo. En algunas condiciones, el aumento de volumen gingival puede progresar rápidamente a enfermedades periodontales destructivas, como resultado de la alteración de la respuesta inmune de la encía al biofilm dental. El agrandamiento fibroso de la encía de características idiopáticas, es de crecimiento lento y progresivo en el maxilar y mandíbula. Este masivo crecimiento gingival, logra luego cubrir las superficies dentales y desplazar a los dientes. Mientras que la causa de la enfermedad es desconocida, se le asocia un componente genético. Como no se ha demostrado el gen responsable de este trastorno genético, toda hiperplasia sin causa, debe seguir siendo descrito como idiopática, aunque sea visto en la misma familia, sin otros síntomas. La tabla II ofrece una visión general de las causas de aumento de volumen papilar (Blackwell & cols., 1989; Salinas, 1982; Shapiro & Jorgenson, 1983).

La fibromatosis gingival puede existir como una anomalía aislada o como parte de un síndrome. Como un hallazgo aislado, aparece esporádicamente, pero sigue un patrón de herencia autosómica dominante, y en raras ocasiones se encuentra de forma autosómica recesiva. Este aumento de volumen gingival, puede retrasar la erupción de los dientes y dificultar enormemente la higiene dental (Aldred & Bartold, 1998; Gorlin & cols., 1990).

El Síndrome Cross, es casi con toda seguridad, un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por fibromatosis gingival, microftalmia y retraso mental. El síndrome de Ramón es autosómico recesivo, con la condición gingival fibromatosis, así como hipertriosis, retraso mental, retraso en el desarrollo, epilepsia y querubismo. El Síndrome Laband, con características de fibromatosis gingival, produce anomalías en nariz y oído, además de hipoplasia de las uñas y las falanges terminales (Aldred & Bartold., 1998; Clocheret & cols., 2003; Pina-Neto & cols., 1986).

Tabla II Causas de aumento de volumen papilar.

Aspectos visuales	Causa
Gingivitis	Biofilm dental.
Gingivitis modificada por factores sistémicos	Biofilm dental y diabetes incontrolada.
Epulis en embarazo o pubertad	Biofilm dental y embarazo o pubertad.
Agrandamiento gingival inducido por fármacos	Biofilm dental y farmacoterapia (ciclosporina).
Aumento de volumen edematoso, suave y sensible, fácil sangrado	Monocitosis aguda, linfocitosis, o leucemia mielocítica.
Aumento de volumen y sangrado espontáneo	Trombocitopenia y trombocitopatología.

Otro tipo de reacción de aumento de volumen, es ante el uso de implantes, como la reacción granulomatosa hiperplásica del tejido en torno a estos pilares, ocurrida después de la reconstrucción por medio de un colgajo; observándose esta reacción clínicamente como agrandamiento gingival. Las características de este fenómeno parecen estar directamente relacionadas con el tipo de tejido peri-implantar y con el material que se fabrican los pilares protésicos (Ciocca & cols., 2008).

Hay varias causas de aumento de volumen gingival y uno de las más conocidas, es el agrandamiento gingival inducido por fármacos. Sin embargo, también existe el agrandamiento gingival congénito, que incluye desórdenes metabólicos y hereditarios, y sólo un caso de agrandamiento gingival congénito, no inducido por fármacos, ha sido reportado. Por otra parte, la Fibromatosis hialina es una rara enfermedad hereditaria autosómica recesiva, considerada como un aumento de volumen hamartomatoso, que produce un trastorno del tejido conectivo, y se caracteriza por una acumulación de material hialino en la piel y otros órganos. Clínicamente, se observa como un amplio sobrecrecimiento del tejido gingival en la cavidad oral, que dificulta el comer y el respirar. Los niños con estas condiciones, necesitan atención dental especial, por lo

tanto, la consulta odontológica temprana es importante para comenzar las medidas de prevención y terapia de caries. No existe tratamiento conocido para Fibromatosis hialina. Actualmente, el único tratamiento es la escisión quirúrgica de las lesiones para mejorar la estética y función (Parker, 2007; Rodríguez-Vásquez & cols., 2007).

La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante, hereditaria que compromete muchos órganos del cuerpo. Manifestaciones orales incluyen, agrandamiento gingival, fibromas y lesiones en esmalte dental. Histológicamente el agrandamiento gingival es compatible con características de angiofibromas de esclerosis tuberosa. Este trastorno responde muy bien a gingivectomía y mantenimiento periodontal (Korol & cols., 2008).

El agrandamiento gingival manifestado en la leucemia, es un tipo de aumento de volumen de origen neoplásico, que puede deberse a la infiltración de células leucémicas en la encía, ligamento periodontal y hueso alveolar (Haytac & cols., 2003).

En algunas condiciones patológica, la gingivitis causada por acumulación de biofilm puede ser más grave, por ejemplo aumento de volumen gingival eritematoso, en sujetos con diabetes incontrolada (Armitage, 1999).

Las hormonas sexuales son importantes para la modificación de los factores que pueden influir en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Durante la pubertad y el embarazo, se puede encontrar aumento de volumen gingival, también conocido como épulis de la pubertad o el embarazo, puede ser debido a una mala higiene oral, nutrición inadecuada, o estimulación hormonal sistémica (Mariotti, 1994).

Recientes clasificaciones de las enfermedades periodontales han incluido a la gingivitis asociada a la pubertad, gingivitis asociada al ciclo menstrual, gingivitis asociada al embarazo, y gingivitis asociada al uso de anticonceptivos orales. Por lo tanto, es una asociación reconocida entre el desarrollo hormonal femenino y los cambios en el nivel de las condiciones periodontales (Armitage, 1999; Sumanth & cols., 2007).

Durante el embarazo, la manifestación clínica de la inflamación gingival inducida por biofilm, es modulada por los desequilibrios hormonales. Diferentes formas de gravedad se han descrito. Durante los primeros meses del embarazo, la persistente influencia de biofilm induce la inflamación de la encía, que sirve como una base para el desarrollo de gingivitis durante los últimos meses, lo que está modulado por la acumulación de estímulos hormonales. En los casos no controlados se observa desarrollo de un granuloma piógeno (ver Fig. 7). Durante el embarazo, este granuloma puede ser tratado quirúrgicamente con la escisión de la lesión, pero puede reaparecer debido a la escisión incompleta o una inadecuada higiene bucal. (Boyarova & cols., 2001).



Figura 7: Granuloma piógeno

Durante el tratamiento ortodóncico es común el desarrollo de la condición de aumento de volumen papilar. Aparatos de ortodoncia dificultan la higiene oral, provocando irritación y retención de biofilm, favoreciendo así la inflamación gingival (Benoist & cols., 2007).

Agrandamiento gingival inducido por fármacos:

Agrandamiento gingival inducido por fármacos es el término que ahora se utiliza para describir el sobrecrecimiento gingival o hiperplasia gingival relacionada con fármacos, ya que el incremento en el tamaño del tejido es debido a un aumento en su estroma y no al número de sus células constituyentes, pudiendo considerarse como una fibrosis. Es una condición comúnmente inducida por tres clases principales de medicamentos: anticonvulsivantes, antihipertensivos antagonistas del calcio y el inmunosupresor ciclosporina. Es importante que el profesional de la salud sea consciente de los posibles agentes etiológicos y características, a fin de poder diagnosticar con precisión y gestionar con éxito los pacientes que se presentan con esta condición (AAP, 2004; Bahamondes & Godoy, 2007; Eggerath & cols., 2005; Kataoka & cols., 2005).

El sangrado gingival no es habitual en agrandamientos en sí; de existir, indicaría la existencia de un componente inflamatorio anexo, originado por el biofilm, lo cual se relaciona con una pobre higiene. El aumento de volumen gingival se observa en presencia de dientes, aunque se han descrito casos de agrandamientos en desdentados (Proctor & cols., 2005).

El agrandamiento gingival inducido por fármacos (ver Fig. 8) no es debido al aumento de la síntesis de colágeno tipo I, sino que por la disminución de la degradación de este colágeno en el tejido conectivo gingival, mediante la reducción de la fagocitosis por fibroblastos. Estos resultados indican que uno de los factores etiológicos del agrandamiento gingival, puede ser la inhibición de la fagocitosis de colágeno mediante

la reducción de la expresión de integrinas o la disminución de la actividad vinculante en fibroblastos gingivales (Kataoka & cols., 2005).

Cualquier factor que interfiera con la respuesta del huésped como lo hacen los agentes inmunosupresores, que puede permitir sobrecrecimiento bacteriano, debe ser considerado un riesgo. Así, un número de factores de riesgo que afectan a la salud periodontal en general, tales como la edad, la historia anterior de enfermedad, la predisposición genética, enfermedades sistémicas, y la osteoporosis, pueden estar relacionados con el agrandamiento gingival. Los niños y adultos jóvenes, pueden ser más propensos al agrandamiento gingival inducidos por drogas que los adultos mayores (Chand & cols., 2004; Proctor & cols., 2005).

Mediante un análisis multivariado se identificó que los factores para el desarrollo de agrandamiento gingival fueron la inflamación gingival y la expresión del antígeno HLA. El aumento de la edad y el uso de tacrolimus como inmunosupresor fueron identificados como factores de protección. Otros fármacos como anticonvulsivantes (fenitoína) y bloqueadores de canales de calcio (nifedipino, verapamilo, diltiazem y valproato sódico), también se vinculan a la aparición de agrandamientos gingivales. Aunque la acción farmacológica primaria de acciones y tejidos diana de estos fármacos es muy diferente, estas drogas son conocidas como antagonistas del calcio. Así, la ciclosporina-A inhibe la liberación de calcio intracelular en zonas que incluyen al retículo endoplasmático y las mitocondrias (Argani & cols., 2006; Bahamondes & Godoy, 2007; Lima & cols., 2008).



Figura 8: Agrandamiento gingival asociado a fármacos

Rol de la ciclosporina-A en el agrandamiento gingival:

El inhibidor de la calcineurina, ciclosporina-A (CsA), es un potente agente inmunosupresor que se ha transformado en la piedra angular farmacológica del trasplante de órganos. La ciclosporina-A es un péptido cíclico de origen fúngico. Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la interleucina II, que es un factor proliferativo necesario para la inducción de los linfocitos-T citotóxicos, en respuesta al estímulo del aloantígeno, que cumple un papel importante en ambas respuestas

inmunes, celular y humoral. La ciclosporina no afecta el sistema de defensa no específico del huésped ni produce una mielosupresión significativa (Vademécum, 2008; Yang & cols., 2008).

El efecto de la ciclosporina se comparó con el de otro inmunosupresor, el tacrolimus, especialmente sobre la IL-1 y su efecto en la metaloproteinasa-9. La CsA, en contraste a tacrolimus, reduce la IL-1 inducida por metaloproteinasa matricial 9 condicionando el contenido en los medios de comunicación de las células mesangiales. Así el tacrolimus sería favorable en este aspecto (Doller & cols., 2007).

Las acciones de inmunosupresores CsA puede permitir la invasión de tejidos de microorganismos, lo que causa una respuesta inflamatoria secundaria. La inflamación exagera el volumen gingival, por un aumento en la carga bacteriana, pero no potencia el mecanismo de agrandamiento inducido por fármacos. Esta inflamación, cuantificada a través del índice de sangrado, puede interferir con las funciones orales normales, resultando pacientes con una apariencia desagradable, lo que lleva impactos psicológicos, que influyen en el cumplimiento de cualquier terapia médica, y hacen que sea difícil mantener la higiene bucal óptima, la que se puede medir por el índice de higiene de O' Leary. Así, la inflamación se relacionaría indirectamente con el aumento de volumen por agrandamiento gingival (Kataoka & cols., 2005; Argani & cols., 2006).

Trasplantados renales y terapia inmunosupresora

El trasplante consiste en usar un órgano proveniente de un sujeto vivo o cadáver, el que se injerta preferentemente a los vasos ilíacos. Constituye el tratamiento de elección para los pacientes afectados de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT), por cuanto mejora la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes (Mesa & cols., 2003; Minsal, 2005).

La Tasa de trasplantes renales en Chile para el año 2003 es de 17,4 pmp. De la información estadística disponible, se extrae que en el año 2003 se realizaron 312 Trasplantes renales, existiendo una lista de espera de 1019 personas a Noviembre del 2004. En la V región de Valparaíso se realizan estos trasplantes en los hospitales Gustavo Fricke y Carlos Van Büren, con una cantidad anual estimada en 13 y 11 respectivamente (ISP, 2003; Minsal, 2005).

Comúnmente se usan agentes inmunosupresores como prednisona, azitromicina o ciclosporina para minimizar el riesgo de rechazo de órgano (Proctor & cols, 2005).

Tabla III Fármacos inmunosupresores (Minsal, 2005).

INDUCCION	MANTENCION
Solumedrol	Prednisona
	Azatioprina
	Ciclosporina

Azatioprina: Inmunosupresor coadyuvante en la prevención del rechazo del trasplante. En general la dosis inicial es de 3 a 5 mg./Kg./día, comenzando al momento del trasplante. Es administrado como dosis única diaria y en una minoría de casos se administra 1 a 3 días antes del trasplante.

Prednisona: Corticosteroide. Inmunosupresor en trasplantes. Su dosis es de 0,5-2mg./Kg./día. Para mantención, debe ser la menor dosis efectiva, preferible en días alternos.

Ciclosporina: La ciclosporina-A es un potente inmunosupresor del grupo de inhibidores de la calcineurina, junto al tacrolimus, que actúa principalmente sobre el linfocito T por el bloqueo de la interleuquina 2. La dosis de mantenimiento en trasplantados es de 5 mg. a 10 mg./Kg./día (Bahamondes & Godoy, 2007).

Se ha determinado la presencia de agrandamiento gingival en un 48,9% de los pacientes trasplantados renales analizados en un estudio. Otras cifras indican un rango entre un 21% y un 35% de los pacientes trasplantados (De la Rosa-García & cols., 2005; Tokgoz & cols., 2004).

Junto a esta terapia farmacológica de estos pacientes, es importante destacar la administración de otros fármacos, como es el caso de antihipertensivos que de acuerdo a un estudio, un 74.4% de los pacientes analizados usaba uno o más antihipertensivos y un 15.5% empleaba algún tipo de antimicrobiano (De la Rosa-García & cols., 2005).

Tratamiento del agrandamiento gingival

La necesidad de tratamiento para el agrandamiento gingival inducido por fármacos, es mayor que para el agrandamiento gingival, relacionado con biofilm dental. Es por esto, que es indispensable una instrucción de higiene, destartraje supra y subgingival con ultrasonido e instrumental manual, continuando con una mantención (Proctor & cols., 2005; Aimetti & cols., 2005a).

La mayoría de los autores coinciden en que un programa de higiene oral, actuará positivamente en la disminución del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina-A, reduciendo así el grado de inflamación, sangrado y dolor, pero es insuficiente para disminuir el crecimiento gingival propiamente tal (Costa & cols., 2003).

Algunos autores reafirman que el procedimiento más importante en cualquier terapia periodontal, es el control del biofilm dental. Otro factor que contribuye a la excelente respuesta al tratamiento, es el cumplimiento del paciente (Sumanth & cols., 2007).

Aimetti M & cols., evaluaron los efectos clínicos del tratamiento no quirúrgico periodontal de apoyo en el agrandamiento gingival (GO) inducido por ciclosporina-A (CsA), en un grupo de pacientes sometidos a trasplante de órganos. Instrucciones detalladas sobre medidas de higiene oral y una intensa motivación para el hogar, insertada en un tratamiento etiológico durante un período de dos meses, junto a una

terapia de mantención, parecen ser eficaces en el control de la GO y mejoras clínicas durante largos período de tiempo (Aimetti & cols., 2005b).

Análisis histoquímicos demuestran que, un control clínico de la inflamación por medio de un tratamiento periodontal no-quirúrgico, produce una disminución del infiltrado inflamatorio y cambios en la composición del tejido conectivo. Como relevancia clínica, se debe realizar un estricto programa de control de biofilm, desempeñándose un papel fundamental en la gestión de los pacientes trasplantados que muestran GO inducido por ciclosporina-A (Aimetti & cols., 2008).

La remisión parcial y total del agrandamiento gingival inducido por fármacos, se ha reportado después de un breve uso de antibióticos. Así, algunos casos han reportado y propugnado el uso de agentes antimicrobianos como metronidazol para disminuir el agrandamiento gingival, pero éste también puede aumentar la concentración de ciclosporina-A y el potencial de nefrotoxicidad (Mesa & cols., 2003; Proctor & cols., 2005).

La terapia inmunosupresora con ciclosporina-A ha sido considerada como causa importante de agrandamiento gingival. Por lo general, no es posible suspender esta terapia para tratar los efectos secundarios adversos. Suspender el tratamiento da lugar a casi una completa regresión del agrandamiento gingival en unos pocos meses después de su interrupción sin intervención quirúrgica. Siendo ésta la forma más definitiva de terapia para esta enfermedad en individuos susceptibles. La retirada o sustitución del medicamento; en este caso la ciclosporina-A, por tacrolimus u otros inmunosupresores, no es siempre posible. Pero al parecer, esta alternativa de tratamiento, en los receptores de trasplante de órganos que desarrollan agrandamientos gingivales graves, junto con un extenso programa de control de biofilm, ofrecen un medio eficaz de control y eliminación de este agrandamiento, con un mínimo de riesgo de disfunción del injerto (Hernández & cols., 2003; Kataoka & cols., 2005; Mathur & cols., 2003; Proctor & cols., 2005).

La mayoría de los procedimientos quirúrgicos son coadyuvantes en la odontología restaurativa. Tanto en pregrado y postgrado, reconocen la necesidad de un período de cicatrización de la herida y estabilidad, después del uso de bisturí durante la terapia incisional. Este tipo de terapia, puede ser un beneficio para el clínico a la hora de determinar el resultado, y el logro en calidad para el paciente. Una terapia quirúrgica, se indica en casos de mayor severidad, ésta consiste en realizar una escisión con bisturí láser, cuando el agrandamiento es antiestético, e interfiere con la masticación, fonación e higiene (Parker, 2007; Proctor & cols., 2005).

La Biopsia excisional de agrandamientos gingivales, realizada con márgenes de seguridad, con frecuencia resulta en defectos mucogingivales. Estos defectos pueden producir problemas estéticos y aumentar las posibilidades de hiperestesia dentinaria y la posibilidad de obstaculizar la higiene bucal. La combinación de biopsia y cirugía plástica periodontal, como un sólo procedimiento, parece ser el método adecuado para eliminar agrandamientos gingival en la mayoría de las áreas de la boca. Estos

procedimientos parecen restablecer la salud gingival, estimular la cicatrización, y mejorar tanto la estética como la función (Bosco & cols., 2006).

El agrandamiento gingival tiene una implicancia estética muy importante para los pacientes, por lo que la demanda en odontología, ha centrado su interés en el uso de láser. Existen a lo menos cinco tipos básicos de láser. Un breve examen biológico de la zona, refuerza su importancia a la hora de manipular el tejido gingival. Se informa en algunos casos sobre la utilización de láser de diodo, erbio y dióxido de carbono. Los resultados finales muestran el poder de una correcta planificación del tratamiento y el uso de una guía de diseño de sonrisa, cuando se utilizan estos instrumentos y confirman un criterio conservador en el tratamiento estético, sin poner en peligro la salud y la función de los pacientes (Adams & Pang, 2004).

El manejo odontológico de pacientes trasplantados se complica por su terapia inmunosupresora. Por esto, el uso de protocolos de tratamiento, permite un manejo eficaz y seguro (Proctor & cols., 2005).

Es importante considerar que si no se trata la infección dental en individuos inmunosuprimidos, se puede contribuir a la morbilidad y rechazo de trasplante. Una revisión clínica periódica es importante para la detección precoz de complicaciones orales. Es por esto, que antes de realizar un trasplante renal, una preocupación más importante, es el control de cualquier infección, incluidas las infecciones orales. La diátesis hemorrágica de los pacientes con uremia, es una preocupación clínica significativa, sobre todo cuando la cirugía es necesaria, como gingivectomía y extracciones dentales (Nishide & cols., 2005; Proctor & cols., 2005).

Forma de medición del volumen papilar

Existen distintos sistemas de clasificación, la mayoría de los cuales mide el engrosamiento gingival vestibular y lingual. Uno de estos sistemas, utiliza una escala de 3 puntos: 0= ancho normal; 1= engrosamiento hasta 2 mm. y 2= más de 2 mm. de engrosamiento. En este trabajo usaremos la clasificación de agrandamiento gingival de Seymour (1985) mediante tercios, basada en el grado de exceso de tejido gingival, en sentido corono - apical de un diente: 0= no evidencia clínica de agrandamiento, 1= se cubre hasta 1/3 de superficie libre dentaria, 2= se cubren desde 1/3 a 2/3 de superficie libre dentaria y 3= agrandamiento que cubre desde 2/3 de la corona clínica (De la Rosa-García & cols., 2005; Mesa & cols., 2003).

Según Pernu et. Al, el agrandamiento gingival fue clasificado en 4 categorías de acuerdo a los cambios clínicos: valor 0 = no agrandamiento gingival, 1= mínimo agrandamiento gingival, 2= moderado agrandamiento gingival, y 3= severo agrandamiento gingival (Pernu & cols., 1993).

Se ha cuantificado que la mayoría de los pacientes con agrandamiento gingival, están en el grado 1 y 2 de la clasificación, y que presentan esta condición mayormente en los sextantes anteriores, siendo estos últimos los más accesibles al cepillado. Se ha

propuesto como causa de esta mayor severidad, la respiración bucal y una sequedad de la mucosa bucal en esta área (De la Rosa-García & cols., 2005).

Azitromicina y su uso como complemento en la terapia periodontal

La Azitromicina es un antibiótico semisintético derivado del macrólido eritromicina (ver Fig. 9).

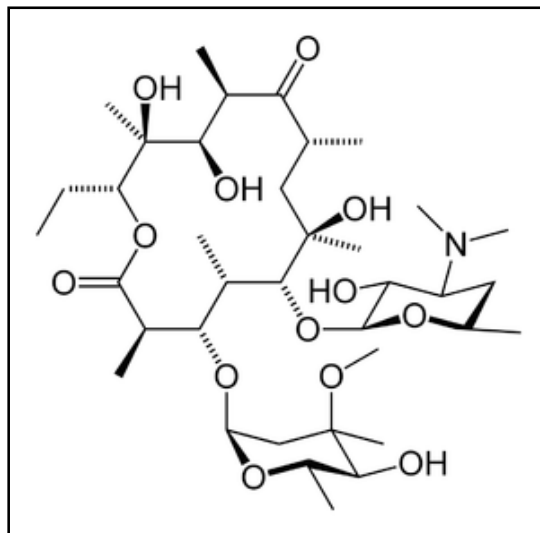


Figura 9: Configuración química de la azitromicina

Posee buena actividad contra gram (+) y algunos gram (-). Está disponible como uso vía intravenosa u oral. La absorción oral es rápida con un 37% de biodisponibilidad y no se cree que afecte el metabolismo hepático enzimático.

Penetra en la membrana de la célula bacteriana y se une en forma reversible a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos o cerca de "P" o lugar donante, de forma que se bloquea la unión del tRNA (RNA de transferencia) al lugar donante. Se evita la translocación de péptidos de "A" o lugar aceptor a "P" o lugar donante, por consiguiente se inhibe la síntesis de proteínas (Vademécum, 2008).

Concentraciones de la droga en la mucosa y tejidos tales como las amígdalas y senos, exceden al del suero. Su lenta eliminación de los tejidos permite que las concentraciones se mantengan. Los efectos adversos incluyen diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómitos. El período para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas es de 2 a 3 horas (Chand & cols., 2004; Vademécum, 2008).

Se concentra en los fagocitos y fibroblastos y se transporta a las zonas de inflamación como resultado de su quimiotaxis, ejerciendo su efecto, sobre las células fagocíticas. Por otro lado, los tejidos y las concentraciones intracelulares de

azitromicina se han encontrado hasta 100 y 200 veces su concentración normal en el suero. Estos autores concluyeron que azitromicina con la concentración requerida para inhibir el crecimiento de bacterias, tiene poco efecto sobre el crecimiento y la diferenciación del ligamento periodontal (Argani & cols., 2006).

La azitromicina produce una disminución en la profundidad de pseudosacos y tamaño de papilas interdentes. Se ha reportado una mejora del estado gingival y una disminución del sangrado. Ha demostrado tener actividad *in vitro* contra una amplia gama de agentes patógenos y ser más eficaz que otros antibióticos macrólidos, en contra de muchos agentes patógenos comunes. La terapia con azitromicina durante 3 a 5 días ha demostrado mejorar el aumento de volumen gingival (Argani & cols., 2006; Hamid & cols., 2006; Mesa & cols., 2003).

Un estudio clínico demostró que hubo una mejora sostenida en el aumento de volumen gingival, a través de un período de tiempo de 26 semanas. Sin embargo, la mejora no fue tan grande, ni tampoco fue consecutiva en el tiempo. Por ejemplo, había una mejora de los pacientes desde la línea de base a la 2ª semana, sin embargo, había un empeoramiento entre la 2ª y 3ª semana. Este empeoramiento en el aumento de volumen también fue visto en el intervalo de 6 a 12 semanas en el mismo grupo de pacientes (Chand & cols., 2004).

Una terapia en baja dosis de azitromicina, de 500 mg. al día por 3 días, contra el aumento de volumen gingival, no revela ningún tipo de efecto secundario luego de su administración. Podría ser aplicada en forma local, con pasta de dientes o más efectivamente en gel, y su efecto, podría llevarse a cabo en forma más sencilla y segura además como método de tratamiento en el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina-A (Argani & cols., 2006; Tokgoz & cols., 2004).

Estudios previos han mostrado que cursado 7 días de Metronidazol o Azitromicina, no se indujo la remisión de agrandamiento gingival inducido por ciclosporina-A, ni luego de 30 días la remisión del agrandamiento fue completa. Por otra parte, existen antecedentes que avalan una mejora a nivel clínico e histológico del agrandamiento gingival previa administración de azitromicina de 500 mg. por 3 días consecutivos. Esto se identificó principalmente controlando a los 7 y a los 30 días (Mesa & cols., 2003; Tokgoz & cols., 2004).

Una aplicación local de fármacos en la mucosa puede lograr altas concentraciones y mínimos efectos adversos evitando el tratamiento sistémico (Gupta & cols., 2008).

Se describe que 30% de los pacientes que toman ciclosporina-A, desarrollan agrandamiento gingival con una alta tasa de recidiva, aumentando su prevalencia al doble, al encontrarse junto a nifedipino. Otros estudios hablan de una prevalencia de agrandamiento gingival inducido por ciclosporina-A, incluso con un amplio rango, de un 8% a un 70% (Bahamondes & Godoy, 2007; Kataoka & cols., 2005).

III. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo General

Evaluar si la azitromicina de aplicación local en gel, tiene acción como complemento a la terapia periodontal etiológica, en la disminución clínica de signos inflamatorios papilares en pacientes trasplantados renales.

Objetivos Específicos

- Evaluar si la azitromicina en gel tiene acción, al compararse con un placebo, como complemento a la terapia etiológica periodontal, en la variación del volumen papilar en pacientes trasplantados renales.

- Evaluar si la azitromicina en gel tiene acción, al compararse con un placebo, como complemento a la terapia etiológica periodontal, en la variación del sangrado al sondaje en pacientes trasplantados renales.

Hipótesis

La azitromicina en gel tiene una mayor eficacia que su placebo, en la disminución del volumen papilar y sangrado al sondaje, en conjunto a una terapia periodontal etiológica en trasplantados renales.

IV. PACIENTES Y MÉTODO

Diseño del estudio

El presente es un ensayo clínico controlado, a doble ciego, con un grupo control (placebo) y un grupo estudio, tratados periodontalmente, que busca evaluar el rol de la azitromicina en la disminución de los signos inflamatorios papilares en pacientes trasplantados renales.

Selección de la muestra

Se incluyeron pacientes del hospital Carlos Van Bühren de Valparaíso de ambos sexos, mayores de 18 años, trasplantados renales, sin enfermedades sistémicas que afecten la salud periodontal, dentados en el grupo V, en tratamiento regular con Ciclosporina-A (CsA) como inmunosupresor desde hace más de 1 año. Se excluyeron a las embarazadas y alérgicos a la azitromicina. Sólo los pacientes que accedieron a firmar el consentimiento informado de forma voluntaria, fueron incluidos en el estudio. Se seleccionaron pacientes para el estudio con presencia de papilas y sin pérdida de inserción igual o mayor a 3 mm. en 2 ó más dientes del grupo V, lo cual fue determinado a través del sondaje del nivel de inserción clínica, mediante la sonda Williams Goldman Fox.

A través de las fichas clínicas disponibles en cada hospital, se seleccionó a los pacientes a participar, y se obtuvieron datos como la causa de IRCT, fecha de trasplante renal, medicamentos de uso crónico, tabaquismo y frecuencia de controles de CsA, datos que permitieron descartar enfermedades sistémicas que afectarían la salud periodontal (De la Rosa-García & cols., 2005). El número de sitios a examinar se obtuvo mediante una fórmula estadística de tamaño muestral, con un 95% de nivel de confianza y un error estimado en 0.05 (ver anexo III). Ésta fue de 448 sitios. No se consideraron pacientes que no cumplieron con algún control, comenzado ya el estudio. A los pacientes seleccionados se les contactó previamente vía telefónica y se les dividió aleatoriamente en 2 grupos, siendo uno el control y otro estudio.

Elaboración gel de Azitromicina:

Luego de la revisión bibliográfica realizada para la elaboración de un producto en gel en base a Azitromicina, se pudo obtener información acerca del formato, concentración y dosis adecuadas para una aplicación tópica con resultado eficaz. Se determinó que una concentración de 85 mg./10 ml. de Azitromicina en gel sería óptimo para una aplicación en mucosa de forma local. Para esto, se decidió emplear como principio activo un producto comercial, TREX en suspensión 200 mg./5ml. de laboratorio SAVAL (ver anexo II).

Después de varias consultas a diferentes laboratorios y farmacias, se obtuvo una respuesta favorable de FASA, la cual accedió a través de la QF María Luz Gantz a cargo de FASA V región. Junto a esta profesional se determinó elaborar, mediante una

receta magistral, 14 tubos de azitromicina de 20 gramos para la duración del estudio y 14 tubos con gel placebo, por lo que se requirió de 2 unidades de TREX.

Definiciones operacionales

Parámetros a considerar:

Volumen papilar:

- **Conceptualmente:** Aumento exagerado y desfigurante del volumen de la encía, asociándose su aparición principalmente a inflamación, fármacos, leucemia y a herencia.
- **Operacionalmente:** Variable cualitativa ordinal. Usamos la clasificación de agrandamiento gingival de Seymour en 1985, la cual clasifica tercios, basada en el grado de exceso de tejido gingival, en sentido ápico coronal, medido en 4 sitios en cada diente a nivel de sus papilas, con sonda periodontal OMS (Aimetti & cols. 2005a).

Tabla IV Clasificación de agrandamiento gingival según Seymour en 1985.

0	No hay evidencia clínica
1	Se cubre hasta 1/3 de la superficie de la corona clínica
2	Se cubre entre 1/3 y 2/3 de la superficie de la corona clínica
3	Se cubre más de 2/3 de la superficie de la corona clínica

Gel de Azitromicina:

- **Conceptualmente:** Es un antibiótico del grupo de los macrólidos. Su dosificación en la mayoría de los esquemas contempla la administración de una dosis oral de 500 mg. Dada su prolongada vida media, éste puede ser administrado en una sola dosis diaria.
- **Operacionalmente:** Variable cualitativa dicotómica. El grupo estudio utilizó gel de azitromicina en concentración de 85 mg. de aplicación tópica 2 veces al día, en las papilas interdentes, mientras que el grupo control utilizó gel placebo. Se observó luego de un tiempo su posible efecto en la disminución del volumen papilar en el grupo V.

Nivel de inserción clínico:

- **Conceptualmente:** Valor asignado a la inserción que presenta el periodonto hacia la parte más profunda del surco gingival. Esta medida indica la inserción del ligamento periodontal hacia el cemento radicular y el hueso alveolar. La pérdida de inserción, junto a una pérdida ósea, son signos de periodontitis.

- **Operacionalmente:** Variable cuantitativa continua, se midió, desde el límite amelocementario, hasta la punta de la sonda en la parte más profunda del surco. El nivel de pérdida de inserción medido con la sonda Williams Goldman Fox, mayor a 3 mm. en 2 ó más dientes, fue considerado como criterio de exclusión y de esta manera descartado de la muestra (Tonetti & Claffey, 2005).

Sangrado gingival al sondaje:

- **Conceptualmente:** Se define como zonas de sangrado del surco gingival al sondaje, en los sextantes de cada diente por hemiarcada. El sangrado al sondaje es una variable que indica inflamación, siendo el signo más precoz de la patología gingival.
- **Operacionalmente:** Variable cualitativa dicotómica, se determinó realizando un sondaje con sonda OMS en sentido horizontal en el surco gingival en el grupo V por vestibular y lingual. Se registró el sangrado al sondaje después de 10 segundos y se cuantificó ausencia de sangrado (no sangra al sondaje después de 10 segundos); y presencia de sangrado (sangra al sondaje inmediato). Se consideraron los sitios MV, DV, ML y DL.

Edad:

- **Conceptualmente:** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. La unidad de medida de tiempo usada, es años.
- **Operacionalmente:** Variable cuantitativa continúa. La edad de los pacientes del estudio se midió en años y se determinó a través de la anamnesis establecida en la ficha clínica. Criterio de selección fue mayores de 18 años, siendo al azar la distribución en los grupos de estudio.

Género:

- **Conceptualmente:** Diferenciación humana en femenino y masculino.
- **Operacionalmente:** Variable cualitativa dicotómica. El género de los pacientes fue determinado a través de la anamnesis establecida en la ficha. Su distribución en los grupos de estudio fue al azar.

Tabaquismo:

- **Conceptualmente:** Consumo frecuente de tabaco, considerándose más de 10 cigarrillos diarios.
- **Operacionalmente:** Se consideró la presencia de esta conducta, a través de la anamnesis establecida en la ficha clínica, como criterio de exclusión.

Unidad de estudio: sitios de papilas proximales del grupo V (vestibular y lingual) desde mesial de 3.3 a mesial de 4.3.

Recolección de Datos

Designación de los grupos:

Este estudio fue doble ciego; mediante un sorteo, realizado por una persona ajena al estudio, que guardó absoluta confidencialidad de los datos hasta el término de la etapa de recolección. Usando bolas de colores (rojas y amarillas) mezcladas en una bolsa, a medida que sacaba una bola, determinaba al azar los pacientes que fueran del grupo control (bolas amarillas) y estudio (bolas rojas). Estos pacientes fueron ordenados en una lista según el grupo al cual pertenecían. Después de esto, esta persona procedió a rotular con los nombres de los pacientes seleccionados previamente, los tubos de gel placebo y gel de azitromicina según lo determinado en el sorteo, para la posterior entrega de los productos.

Después de aceptada la solicitud al director de la oficina de gestión docente del Hospital Carlos Van Bühren de Valparaíso, Dr. Franco Paveri, para realizar este estudio, se contactó para una entrevista al director de la unidad renal, Dr. Hugo Poblete, quién en definitiva dio la autorización para la obtención de las fichas de los pacientes trasplantados en dicho servicio y posterior examen y tratamiento en la clínica de la Facultad de Odontología (ver anexo IV). Además de esto, se realizó una exposición al comité científico del hospital, a cargo del Dr. Enzo Rivera, quien junto a su comisión, dieron su aprobación para la ejecución de esta tesis (ver anexo V).

La enfermera Carolina Oshiro Riveros, Coordinadora de Trasplante y Procuramiento de Órganos, facilitó los datos a partir de las fichas clínicas de los 62 pacientes que se incluirían en el estudio de acuerdo a los criterios de selección.

En el mes de marzo de 2009 se revisaron las fichas de pacientes trasplantados renales hace más de 6 meses, disponibles en el Hospital Carlos Van Bühren, en tratamiento con Ciclosporina-A, y se les contactó de forma exitosa a 62 de estos, para realizar la etapa de examen inicial. Estos pacientes provenían de Valparaíso, Viña del Mar, Quilpué, Villa Alemana, San Antonio, San Felipe y Quillota.

Se confeccionó una ficha clínica (ver anexo VI), donde se registraron datos del examen general, realizado durante el mes de abril de 2009, anamnesis remota y próxima; en el cual se evaluó si el paciente presentaba alguna enfermedad sistémica de base, ingería medicamentos o fumaba, siendo condiciones que pudiesen afectar la salud periodontal. Previo al examen, los pacientes leyeron un consentimiento informado (ver anexo VII), el cual debieron firmar de manera voluntaria, para ingresar al estudio. Durante el examen periodontal el examinador determinó el nivel de pérdida de inserción en el grupo V, como criterio de exclusión, a través de un nivel de inserción clínico mayor o igual a 3 mm. en 2 o más dientes, mediante la sonda Goldman Williams Fox. Luego se evaluó el grado de volumen papilar, a través de la sonda OMS, índice de sangrado, por medio del sondaje de todos los sitios del grupo V e índice de higiene a través del uso de fucsina básica.

El examen lo realizó el examinador que previamente fue elegido, como el mejor calibrado según el índice de Kappa (ver anexo VIII). El examen, tratamiento y controles se efectuaron en el Box dental designado en la clínica B de la Facultad de Odontología, los días martes de 8.30 a 12.00 hrs. y miércoles de 13.30 a 15.00 hrs., luego de hecha la solicitud al jefe de clínicas Dr. Luis Carrasco. Los datos se ingresaron en la ficha creada previamente. Se utilizó bandeja de examen, más sonda OMS y Goldman Williams Fox. La medida del volumen papilar, se realizó midiendo el surco gingival a nivel de las papilas en sentido ápico-coronal en 4 sitios de cada diente, es decir, mesiovestibular-distovestibular-mesiolingual-distolingual. Esto dio 20 sitios a medir en pacientes con presencia de los 6 dientes del grupo V, ya que se excluyeron los sitios distales de caninos.

Transcurridas dos semanas posterior a la selección y examen de los pacientes a intervenir, el tesista tratante realizó la sesión de terapia etiológica; la que constó de destartraje supragingival completo en ambas arcadas, con instrumental de ultrasonido. El tesista examinador, en un box paralelo, realizó la instrucción de higiene, en base a técnica Bass modificada y uso de seda. A cada paciente se le entregó colutorio de clorhexidina al 0,12% *Perioaid* en sobre para 6 días, pasta *Colgate Total*, seda dental *Oral B*, cepillo dental *Colgate* y un díptico, donde se detallaba la sistemática de uso de los distintos elementos de higiene (ver anexo II). En la misma sesión de la terapia periodontal, a cada paciente se le entregó el gel de azitromicina y el placebo, al grupo estudio y control respectivamente; ésta acción fue realizada por el tesista examinador, el cual al ser un estudio doble ciego, no conocía el contenido del gel ni tampoco a que pacientes se le fue entregado. Los dos tipos de gel tuvieron el mismo envase, de manera de no evidenciar diferencias entre los pacientes. Entregada la muestra rotulada con el nombre del paciente, junto al instructivo (ver anexo IX), se indicó su forma de aplicación; que consistió en depositar el gel en la superficie vestibular y lingual, en relación a los dientes anteroinferiores, dos veces al día, sin enjuagar ni ingerir alimentos dentro de una hora; hasta el siguiente control.

Transcurridas 3 semanas de realizado el control inicial y la terapia etiológica completa junto al uso del medicamento de forma local, el examinador efectuó el 1° control para evaluar el tratamiento, donde se registraron los datos obtenidos de sangrado, higiene y tamaño de papilas, en las fichas clínicas y de ser necesario se reforzó la terapia etiológica (por el tratante) y la higiene. Los parámetros a seguir en el examen, se basaron en las definiciones conceptuales de cada variable ya establecida. Luego de 2 semanas del 1° control (5 semanas luego de la terapia etiológica), se efectuó el 2° control, que determinó nuevamente los parámetros establecidos en la ficha, entregando los antecedentes finales para la realización del estudio. En esta sesión, se derivaron a UCEOT a los pacientes que requerían de algún tipo de tratamiento a realizarse en las clínicas de la Facultad de Odontología.

Terminada la etapa de recolección de datos, la persona ajena a la tesis a cargo de la designación de los pacientes a cada grupo de estudio, entregó la lista con el nombre de los pacientes y al grupo de estudio al cual correspondían.

La sonda OMS es un instrumento, calibrado en milímetros, de gran confiabilidad y uso en periodoncia, y se usó tanto para medir el tamaño de las papilas interdentarias en sentido ápico-coronal, como para sondear los sitios y determinar el índice de sangrado. La sonda Williams Goldman Fox, es un instrumento periodontal calibrado en milímetros, que permite determinar principalmente la profundidad de sondaje y en nivel de inserción clínico. En este estudio se empleó para identificar el nivel de pérdida de inserción en el grupo V como criterio de exclusión.

Control de sesgos y limitaciones del estudio

El control de sesgos se realizó a través de la selección de pacientes con los criterios de inclusión y exclusión, que descartó pacientes con enfermedades sistémicas físicas o mentales que afectaran la salud periodontal y/o su control, embarazadas, fumadores, pacientes con nivel de inserción clínico mayor o igual a 3 mm. en 2 ó más dientes en el sextante, con terapia inmunosupresora reciente y menores de 18 años, que afectaran la determinación de una población muestral más homogénea para el estudio. Se seleccionaron a los pacientes que poseían 4 ó más dientes presentes del grupo V y con presencia de papilas en estos, es decir, con 8 ó más sitios que medir a nivel papilar, y se excluyeron a pacientes que poseían en este sextante restauraciones defectuosas o en mal estado.

El muestreo aleatorio simple, nos entregó una población de estudio de sitios de papilas de 28 pacientes, que luego se redujo a 24 por no cumplimiento de algún control iniciado el estudio. La muestra fue representativa dentro de nuestro universo determinado de sitios de papilas de un total estimado de 120 pacientes. Luego, el control de sesgos permitió en los pacientes estabilizar el grado de salud periodontal, a través de una terapia mecánica periodontal, instrucción de higiene y el uso de clorhexidina al 0,12% por 6 días. Para efectos de terapia mecánica y examen de control de los pacientes, se empleó un tesista para cada labor, para así no tener la variabilidad de distintos examinadores a una misma muestra. Se realizaron los controles en los pacientes durante tiempos de 3 y 5 semanas a partir del control inicial, definido y similar para todos. Los controles y terapia fueron desarrollados bajo condiciones invariables: en la clínica de la Facultad de Odontología, con el mismo operador, instrumental similar y sistemática en el procedimiento.

Dentro de las limitaciones del estudio, se encuentran, una disminución en la participación de algunos pacientes, e inadecuado registro de ellos en los servicios de especialidad médica, limitando la posibilidad de examen y seguimiento de ellos. El inadecuado control químico y mecánico del biofilm dental por parte del paciente, junto con la incorrecta aplicación del gel en la zona indicada, se consideraron como posibles limitaciones a presentarse en este estudio. Así como también una respuesta desfavorable por parte del organismo del paciente a la terapia etiológica de la enfermedad periodontal.

Análisis estadístico

Se ocupó la fórmula de obtención de muestra, para calcular el número mínimo de pacientes requeridos. Los datos fueron tabulados y graficados mediante el programa Microsoft Excel 2003 para analizados mediante el programa estadístico SPSS 17.0. Se realizaron análisis descriptivos y de frecuencias. Se midió el grado de independencia de ciertas variables mediante medidas de asociación y correlación, luego de determinar la distribución de los datos, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Determinada la distribución anormal de los datos, se realizó el análisis dentro de cada semana de medición entre los grupos (variación del grupo control y de estudio en las semanas 0, 3 y 5), mediante el test no paramétrico de χ^2 y las variaciones de los parámetros observados entre las semanas del mismo grupo (variación del grupo estudio entre la semana 0 y 5, y del grupo control entre la semana 0 y 5), mediante la prueba de Wilcoxon, a través de la comparación de sus medias.

V. RESULTADOS

De una lista total de 120 pacientes transplantados renales del hospital Carlos Van Büren de Valparaíso se contactaron a 62; a los cuales se les realizó un examen inicial. De este examen, 28 pacientes cumplían con las características de inclusión, y por lo tanto quedaron seleccionados para realizar el estudio. Sin embargo, 4 pacientes lo abandonaron, 2 por motivos de salud antes del primer control y 2 pacientes por asuntos de trabajo antes del segundo control. Por lo tanto la muestra total, de 20 sitios por cada uno de los 24 pacientes con la que se trabajó, es de 452 sitios, ya que algunos pacientes presentaban algunas ausencias de piezas dentarias y por lo tanto, la conformación final fue:

Grupo Control: Sitios de 12 pacientes con terapia etiológica y gel placebo.

Grupo Estudio: Sitios de 12 pacientes con terapia etiológica y gel de azitromicina

Tabla V Frecuencia de pacientes del total de la muestra según género.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Femenino	11	46,0	46,0
Masculino	13	54,0	100,0
Total	24	100,0	-----

La tabla V indica la totalidad de pacientes distribuidos según género, lo que arroja la cantidad de 24 personas en el estudio. La frecuencia es mayor en el masculino, con un total de 13, que equivale a un 54% del total de la muestra. Por otra parte, el género femenino representa el 46% del total de la muestra.

Tabla VI Edad de los pacientes del estudio: edad mínima, máxima, media y desviación estándar.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad en años	24	19	69	46,29	12,834

La tabla VI muestra la edad del total de pacientes sin distinguir grupo de estudio y género. Este corresponde a mayores de 18 años, tiene una media de 46,29 años, con un mínimo de 19 años y un máximo de 69 años. La desviación típica es 12,834, que corresponde al 68% de la distribución total de los datos, indicando que la mayor cantidad de personas se sitúa en el rango de 34 y 58 años.

Tabla VII Total sitios medidos de acuerdo a ubicación según diente y sitio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
3.3mv	24	5,3	5,3
3.2dv	23	5,1	10,4
3.2mv	22	4,9	15,3
3.1dv	22	4,9	20,1
3.1mv	22	4,9	25,0
4.1mv	22	4,9	29,9
4.1dv	22	4,9	34,7
4.2mv	23	5,1	39,8
4.2dv	23	5,1	44,9
4.3mv	23	5,1	50,0
4.3ml	23	5,1	55,1
4.2dl	23	5,1	60,2
4.2ml	23	5,1	65,3
4.1dl	22	4,9	70,1
4.1ml	22	4,9	75,0
3.1ml	22	4,9	79,9
3.1dl	22	4,9	84,7
3.2ml	22	4,9	89,6
3.2ml	23	5,1	94,7
3.3ml	24	5,3	100,0
Total	452	100,0	-----

En la tabla VII se observa la frecuencia de sitios medidos en cada diente del grupo V en ambos grupo de estudio. Esto arroja una distribución similar que varía por sitio entre un 4.9% y un 5.3% del total de mediciones. La cantidad de sitios distintos fue igual a 20, distinguiendo distovestibular (dv), mesiovestibular (mv), distolingual (dl) y mesiolingual (ml).

Tabla VIII Frecuencia de sitios de acuerdo al volumen papilar, según la clasificación, al control inicial.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grado 0	163	36,1	36,1
Grado 1	272	60,1	96,2
Grado 2	17	3,8	100,0
Grado 3	0	0	100,0
Total	452	100,0	-----

La tabla VIII muestra la frecuencia de la variable volumen papilar al inicio del estudio, de acuerdo a la clasificación de agrandamiento gingival de Seymour. El mayor porcentaje observado fue en el grado 1, con un 60,1%; le sigue el grado 0, con un 36,1%; finalmente el 3,8% restante equivale al grado 2. Cabe destacar que no hubo frecuencias correspondientes al grado 3, por lo cual será excluida esta categoría en resultados posteriores.

Tabla IX Frecuencia de sangrado al sondaje al control inicial por sitio, en el total de la muestra.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sin sangrado	252	55,8	55,8
Con sangrado	200	44,2	100,0
Total	452	100,0	-----

La tabla IX muestra la frecuencia de la variable sangrado al sondaje al control inicial, de acuerdo a la presencia o ausencia de este signo clínico. El mayor porcentaje observado fue en la ausencia de sangrado al sondaje, con un 55,8%, con una frecuencia de 252 muestras. El 44,2% restante corresponde a la presencia de sangrado al sondaje en el inicio del estudio.

Tabla X Total de sitios medidos de acuerdo a cada grupo de estudio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Grupo Control	212	46,9	46,9
Grupo Estudio	240	53,1	53,1
Total	452	100,0	100,0

En la tabla X se aprecia la cantidad total de sitios medidos en el grupo V de todos los pacientes, lo cual nos da el porcentaje correspondiente tanto al grupo control como al estudio. El 53,1% del total de los sitios comprende al grupo estudio, en tanto que el 46,9%, al grupo control.

Tabla XI Edad de los pacientes respecto a cada grupo de estudio.

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
Grupo Control	12	29	69	48,51	13,746
Grupo Estudio	12	19	62	44,33	11,653

La tabla XI indica la distribución de los pacientes de acuerdo a su edad en años, en los grupos de estudio. La distribución de edad en cada grupo es similar de acuerdo a lo expresado en la desviación típica, pero la media varía en cada grupo, ya que en el control corresponde a 48,51 años y en el estudio, a 44,33 años. La edad mínima del grupo control fue de 29 años, mientras que la máxima, de 69. En el grupo estudio la edad mínima fue de 19 años y la máxima, de 62.

Tabla XII Género de los pacientes y porcentaje según sitio, respecto a cada grupo de estudio.

Grupo	Género	Frecuencia	Porcentaje según sitios	Porcentaje válido
Grupo Control	Femenino	6	50,9	50,9
	Masculino	6	49,1	49,1
	Total	12	100,0	100,0
Grupo Estudio	Femenino	5	41,7	41,7
	Masculino	7	58,3	58,3
	Total	12	100,0	100,0

En la tabla XII se aprecia la distribución de las unidades de estudio de acuerdo a su género, lo cual se relaciona con su grupo de estudio. El grupo control presenta una cantidad de sitios similar en ambos sexos con 50,9% de género femenino y 49,1% de masculino. Por otra parte, la distribución de sitios por género en el grupo estudio, es menos equitativa, ya que la mayor parte se concentra en el género masculino con un 58,3%, en cambio en el género femenino sólo corresponde a un 41,7%.

Tabla XIII Frecuencia de volumen papilar al control inicial, respecto a cada grupo de estudio.

Grupo		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grupo Control	Grado 0	68	32,1	32,1
	Grado 1	135	63,7	95,8
	Grado 2	9	4,2	100,0
	Total	212	100,0	-----
Grupo Estudio	Grado 0	95	39,6	39,6
	Grado 1	137	57,1	96,7
	Grado 2	8	3,3	100,0
	Total	240	100,0	-----

En la tabla XIII se observa la frecuencia de datos en los rangos de clasificación del volumen papilar según Seymour, en los grupos de estudio al control inicial. Se destaca que el porcentaje de grado 1 es mayor en el grupo control, mientras que el grado 0 es mayor en el estudio. En ambos grupos se destaca que el porcentaje de distribución mayor, se lo lleva el grado 1, siguiendo con el porcentaje el grado 0 y terminando con el grado 2.

Tabla XIV Frecuencia volumen papilar en el 1° control respecto a cada grupo de estudio.

Grupo		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grupo Control	Grado 0	173	81,6	81,6
	Grado 1	38	17,9	99,5
	Grado 2	1	0,5	100,0
	Total	212	100,0	-----
Grupo Estudio	Grado 0	189	78,8	78,8
	Grado 1	48	20,0	98,8
	Grado 2	3	1,3	100,0
	Total	240	100,0	-----

En la tabla XIV, se muestra una progresión similar en ambos grupos en cada rango de volumen papilar. Destaca un alto porcentaje del valor de grado 0 tanto en el grupo control como estudio, así como también la disminución de los otros 2 rangos de mayor severidad clínica.

Tabla XV Frecuencia volumen papilar en el 2° control respecto a cada grupo de estudio.

Grupo		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grupo Control	Grado 0	186	87,7	87,7
	Grado 1	23	10,8	98,6
	Grado 2	3	1,4	100,0
	Total	212	100,0	-----
Grupo Estudio	Grado 0	208	86,7	86,7
	Grado 1	28	11,7	98,3
	Grado 2	4	1,7	100,0
	Total	240	100,0	-----

En la tabla XV, se muestra una progresión similar en el grupo control y estudio, en cada rango de volumen papilar, registrado en el 1° control. Destaca un alto porcentaje en ambos grupos del valor grado 0, como una mayor disminución de los

otros 2 rangos de mayor severidad clínica, con respecto al control inicial, arrojando estos últimos valores cercanos al 10% y al 1,5%.

Tabla XVI Frecuencia de volumen papilar en cada control según clasificación de acuerdo al grupo de estudio.

Grupo		Control inicial		1° Control		2° Control	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Grupo Control	Grado 0	68	32,1	173	81,6	186	87,7
	Grado 1	135	63,7	38	17,9	23	10,8
	Grado 2	9	4,2	1	0,5	3	1,4
	Total	212	100,0	212	100,0	212	100,0
Grupo Estudio	Grado 0	95	39,6	189	78,8	208	86,7
	Grado 1	137	57,1	48	20,0	28	11,7
	Grado 2	8	3,3	3	1,3	4	1,7
	Total	240	100,0	240	100,0	240	100,0

La tabla XVI muestra la evolución de la variable volumen papilar en ambos grupos durante los 3 controles del presente estudio. El aumento del rango grado 0 en el grupo control, fue de 49,5% comparando el control inicial con el 1° control y de 55,6% respecto al 2° control. La diferencia en el aumento de este rango en el grupo estudio fue menor que en el grupo control, esto al comparar el control inicial con el 1° control, indicando un 39,2% y de 47,1% con respecto al 2° control. Se aprecia un leve aumento tanto en el grupo control como estudio, entre los últimos 2 controles en el rango grado 2.

Figura 10: Distribución del porcentaje de volumen papilar, en cada control, según grupo de estudio.

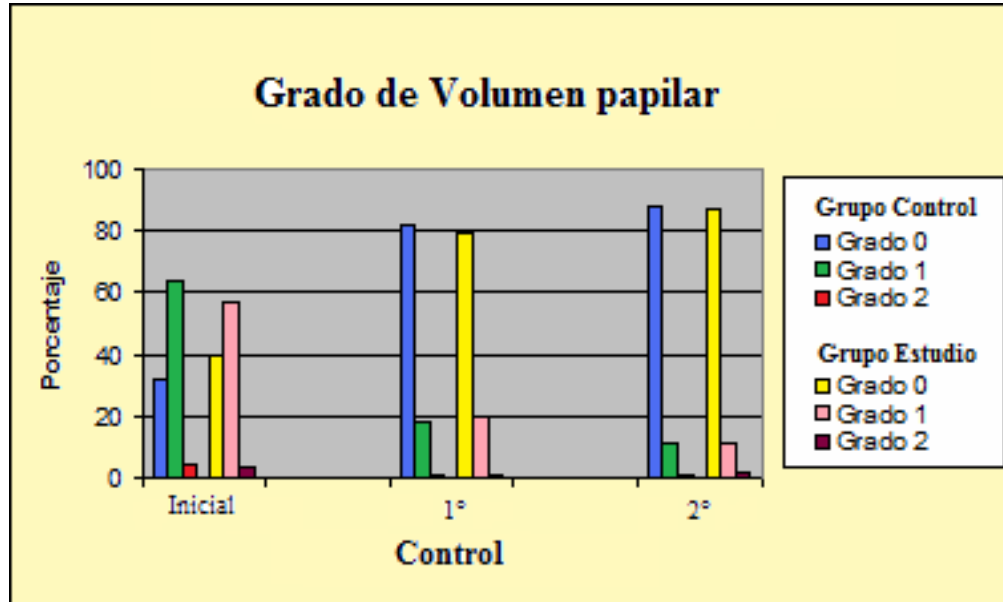


Tabla XVII Análisis según prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de datos (ver anexo X).

Grupo		Volumen papilar inicial	Sangrado al sondaje inicial
Grupo Control	Sig. Asintót.	0,000	0,000
Grupo Estudio	Sig. Asintót.	0,000	0,000

Ho: La distribución de los datos del estudio, para las variables volumen papilar y sangrado al sondaje es normal.

La tabla XVII muestra los resultados del análisis a partir de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para determinar si la distribución de los datos es normal. Esto indicaría el tipo de prueba a realizar, es decir, paramétricas o no paramétricas. Las variables a analizar fueron volumen papilar y sangrado al sondaje en el control inicial en cada grupo de estudio. Los resultados obtenidos tuvieron una significancia menor a 0.05, con un *p-valor* = 0,000, es decir, una distribución anormal. Por lo tanto; se aplicará test no paramétricos para el análisis de estas variables; rechazando la hipótesis nula.

Tabla XVIII Análisis de χ^2 , para volumen papilar de grupo estudio respecto a datos observados en grupo control en cada control (ver anexo XI).

	Control inicial	1° Control	2° Control
Grupo estudio respecto a grupo control	0.042	0.142	0.867

Ho: No hay diferencia estadísticamente significativa del volumen papilar entre el grupo estudio y grupo control, durante cada uno de los controles.

En la tabla XVIII se observa el nivel de significancia de los valores de volumen papilar, durante los 3 controles del estudio, observados en el grupo estudio, respecto a los esperados a partir de la proporción del grupo control. De acuerdo a un nivel de confianza de 95%, los datos del grupo estudio de los últimos 2 controles se relacionaron con los del grupo control sin diferencias estadísticamente significativas. En el control inicial la diferencia fue menor a 0.05 con un $p\text{-valor} = 0.042$, mostrando una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, pero cercana al límite de confianza. Por lo tanto, la hipótesis no es posible aceptarla y por ende se rechaza.

Tabla XIX Valor de significancia según prueba de Wilcoxon para volumen papilar en cada control de acuerdo al grupo de estudio (ver anexo XII).

		Volumen papilar 0	Volumen papilar 1°
Grupo Control	Volumen papilar 1°	0.000	-----
	Volumen papilar 2°	0.000	0.016
Grupo Estudio	Volumen papilar 1°	0.000	-----
	Volumen papilar 2°	0.000	0.000

Ho: No existe diferencia estadísticamente significativa, en el volumen papilar, en la comparación de los controles entre sí, de acuerdo a cada grupo de estudio.

La tabla XIX indica la significancia estadística de la evolución del volumen papilar en el estudio. Tanto en el grupo control como en el grupo estudio, existen diferencias estadísticamente significativas al obtenerse valores menores a 0.05, con un $p\text{-valor} = 0,000$, exceptuando el volumen papilar entre el 1° y 2° control del grupo control con un $p\text{-valor} = 0,016$, luego de comparar los datos de cada control entre sí. Como existe diferencia estadísticamente significativa, se rechaza la hipótesis.

Tabla XX Frecuencia de sangrado al sondaje inicial respecto a cada grupo de estudio.

Grupo		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grupo Control	Sin sangrado	116	54,7	54,7
	Con sangrado	96	45,3	100,0
	Total	212	100,0	-----
Grupo Estudio	Sin sangrado	136	56,7	56,7
	Con sangrado	104	43,3	100,0
	Total	240	100,0	-----

En la tabla XX se observa la frecuencia de datos de la presencia o ausencia de sangrado al sondaje inicial, en los grupos de estudio. Se destaca que el porcentaje de distribución de acuerdo a la existencia o no de sangrado en ambos grupos, es similar.

Tabla XXI Tabla de frecuencia sangrado al sondaje primer control respecto a cada grupo de estudio.

Grupo		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grupo Control	Sin sangrado	195	92,0	92,0
	Con sangrado	17	8,0	100,0
	Total	212	100,0	-----
Grupo Estudio	Sin sangrado	219	91,3	91,3
	Con sangrado	21	8,8	100,0
	Total	240	100,0	-----

En la tabla XXI, se muestra una progresión similar en ambos grupos en la presencia o ausencia de sangrado al sondaje. Destaca un alto porcentaje en ambos grupos del valor correspondiente a sin sangrado al sondaje, como también la importante disminución de esta variable tanto en el grupo control como estudio con cerca de un 8% en ambos grupos.

Tabla XXII Tabla de frecuencia sangrado al sondaje segundo control respecto a cada grupo de estudio.

Grupo		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grupo Control	Sin sangrado	198	93,4	93,4
	Con sangrado	14	6,6	100,0
	Total	212	100,0	-----
Grupo Estudio	Sin sangrado	227	94,6	94,6
	Con sangrado	13	5,4	100,0
	Total	240	100,0	-----

En la tabla XXII, se muestra una progresión similar en el grupo control y estudio, en la presencia o ausencia de sangrado al sondaje, registrado en el 1° control. Destaca el alto porcentaje en ambos grupos del valor sin sangrado al sondaje, correspondiente a 93,4% y 94,6%, así también una mayor disminución de los porcentajes con sangrado al sondaje, con respecto al control inicial registrado.

Tabla XXIII Frecuencia de sangrado al sondaje en cada control de acuerdo al grupo de estudio.

Grupo		Control inicial		1° Control		2° Control	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Grupo Control	Sin sangrado	116	54,7	195	92,0	198	93,4
	Con sangrado	96	45,3	17	8,0	14	6,6
	Total	212	100,0	212	100,0	212	100,0
Grupo Estudio	Sin sangrado	136	56,7	219	91,3	227	94,6
	Con sangrado	104	43,3	21	8,8	13	5,4
	Total	240	100,0	240	100,0	240	100,0

En la tabla XXIII se observa la progresión de la variable sangrado al sondaje en cada grupo de estudio de acuerdo a cada control. La disminución del sangrado fue mayor en el grupo control, ya que se registró un 37,3% al comparar el control inicial con

el 1° control, mientras que un 38,7% respecto al 2° control. En cambio en el grupo estudio la disminución del control inicial al 1° control, fue de 34,6% y de un 37,9% comparando el 1° control con el 2° control.

Figura 11 Distribución del porcentaje sangrado al sondaje en cada control, de acuerdo al grupo de estudio.

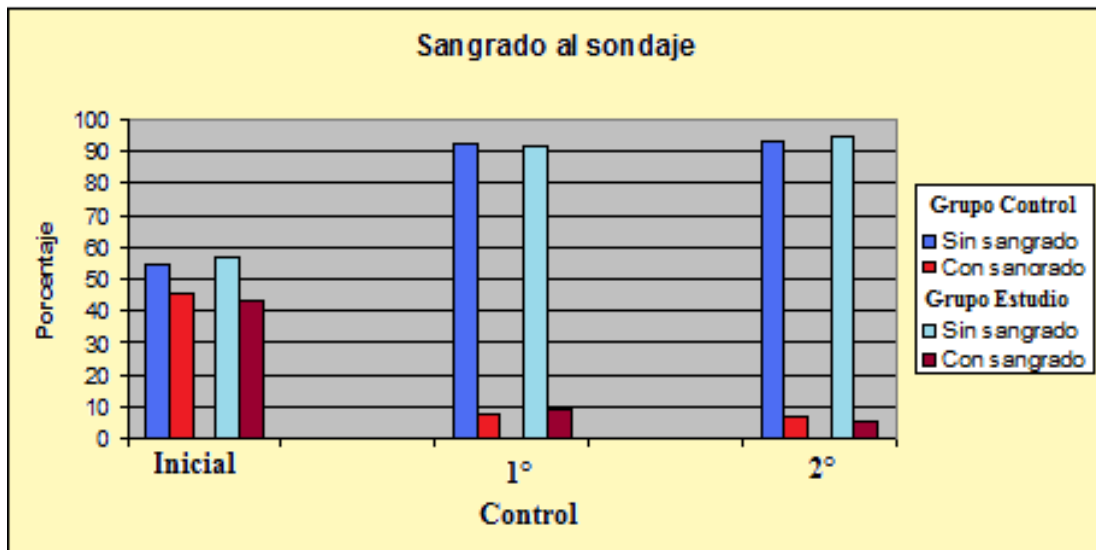


Tabla XXIV Análisis de χ^2 , para sangrado al sondaje de grupo estudio respecto a datos observados en grupo control en cada control (ver anexo XI).

	Control inicial	1° Control	2° Control
Grupo estudio respecto a grupo control	0.544	0.677	0.459

Ho: No hay diferencia estadísticamente significativa del sangrado al sondaje entre el grupo estudio y grupo control, durante cada uno de los controles.

La tabla XXIV muestra el nivel de significancia de los valores de sangrado al sondaje, durante los 3 controles del estudio, observados en el grupo estudio, respecto a los esperados a partir de la proporción del grupo control. Con un nivel de confianza de 95%, los datos del grupo estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas, respecto a la distribución del grupo control. Es decir, los *p* - valores fueron mayores a 0.05, aceptando la hipótesis.

Tabla XXV Valor de significancia según prueba de Wilcoxon para sangrado al sondaje en cada control de acuerdo grupo de estudio (ver anexo XII).

		Sangrado 0	Sangrado 1°
Grupo Control	Sangrado 1°	0.000	-----
	Sangrado 2°	0.000	0.513
Grupo Estudio	Sangrado 1°	0.000	-----
	Sangrado 2°	0.000	0.157

Ho: No existe diferencia estadísticamente significativa, en el sangrado al sondaje, en la comparación de los controles entre sí, de acuerdo a cada grupo de estudio.

La tabla XXV muestra la significancia estadística de la evolución del sangrado al sondaje en el estudio. El análisis luego de la comparación, en ambos grupos de estudio, del control inicial con los controles posteriores mostró diferencias estadísticamente significativas en sus datos, indicando que la mayor disminución de sangrado al sondaje fue luego del control inicial al resultar valores menores a 0.05, con un $p - valor = 0,000$. En tanto, no se establecieron diferencias estadísticamente significativas de sangrado al sondaje entre el 1° control con el 2° control, tanto en el grupo control como en el estudio, con un $p - valor = 0,513$ y $p - valor = 0,157$ respectivamente. Como sí existe diferencia estadísticamente significativa, se rechaza la hipótesis.

VI. DISCUSIÓN

El presente estudio se desarrolló para probar la eficacia de la azitromicina en gel al ser comparado con un gel placebo, en pacientes trasplantados renales con aumento de volumen papilar, tratamiento en conjunto a una terapia periodontal etiológica químico-mecánica.

Para que este estudio tuviera la validez correspondiente a un ensayo clínico controlado doble ciego, se aplicó la metodología de un muestreo aleatorio simple con una distribución de los grupos al azar, determinando de esta manera la distribución de las variables. La etapa previa a la toma de datos requirió de una calibración corroborada por el test de Kappa, donde se seleccionó al examinador que realizaría la toma de datos. Otro parámetro a considerar para la validez del estudio, fue la estandarización del instrumental a utilizar, los cuales fueron bandeja de examen con espejo, pinza, sonda Goldman Williams Fox que se usó para medir el nivel de inserción clínico como parámetro de exclusión en la selección de los pacientes y sonda OMS fue empleada durante los controles para determinar los valores de volumen papilar y sangrado al sondaje. Ambos instrumentos fueron de marcas establecidas previamente. Las condiciones para realizar tanto examen, tratamiento y controles fueron similares para cada una de las muestras, siendo realizadas en la misma clínica de la Facultad de Odontología. La muestra seleccionada fue de 452 sitios proximales de papilas del grupo V, vestibular y lingual, en pacientes trasplantados renales en control en el Hospital Carlos Van Búren de Valparaíso. El elemento a analizar en el grupo de estudio y control fue gel de azitromicina y gel placebo respectivamente, con una composición de 85 mg. del compuesto activo, en tubos de 20 gr. La aplicación fue tópica por el propio paciente, en encía marginal con doble aplicación diaria por 5 semanas.

Las variables consideradas en los objetivos de este estudio, es decir volumen papilar y sangrado al sondaje fueron comparables al control inicial, a la tercera semana de control y a la quinta semana. En la distribución de los datos se observan distintas frecuencias en relación a las variables género y edad en los grupos de estudio, pero no significaron una disminución de la validez de los resultados, ya que éstas fueron consideradas sólo como variables universales y no como objeto de estudio.

Respecto a los sitios muestrales, estos fueron del grupo V por vestibular y lingual, ya que es el sextante con la mayor presencia dentaria. La ausencia de piezas posteriores es frecuente en pacientes adultos. Se logró estandarizar el sitio de comparación, para no limitar la muestra en este aspecto. Se consideraron las papilas ubicadas entre este sextante, es decir, 5 papilas desde mesial de 3.3 a mesial de 4.3 por ambos lados de la arcada con un total ideal de 20 sitios medidos por cada paciente; sin embargo, nuestro criterio de selección consideró a pacientes con la ausencia máxima de 2 piezas dentarias, por lo cual en algunos casos el número total de sitios fue menor.

Respecto a la azitromicina en gel, esta fue elaborada con una dosis menor a la empleada de forma sistémica 500 mg., ya que se requeriría una concentración baja de aplicación tópica directa según lo expresado por Tokgoz & cols. (2004). Una dosis menor tendría el mismo efecto que una alta dosis sistémica. La falta de referencias sobre una aplicación tópica de este antibiótico, sugirió seguir las indicaciones de Argani y cols. (2006), que establecieron una dosis de 85 mg., la cual fue aplicada en pasta de dientes. Para efectos de este estudio, se cambió el vehículo de aplicación por gel, ya que este medio permite una aplicación localizada y sostenida en un tiempo determinado, facilitando su empleo por parte del paciente.

La terapia etiológica para el control de la enfermedad periodontal se basó en destartraje supragingival completo a todos los pacientes, después del examen inicial, lo que permite una desorganización del biofilm facilitando la penetración del gel en el tejido referido por Bascones & Figueroa (2005). Inmediatamente antes de esta terapia se establecieron los datos de las variables volumen papilar y sangrado al sondaje en conjunto al índice de higiene de Løe & Silness, lo que permitió determinar en el control siguiente la disminución de los signos inflamatorios clínicos evaluando así la efectividad del tratamiento. No era posible establecer el efecto de la azitromicina por sobre el gel placebo, ya que el examinador no conocía la distribución por grupos de los pacientes del estudio.

El grupo de pacientes seleccionado, trasplantados renales con terapia inmunosupresora en base a ciclosporina-A, presenta una alta ingesta de medicamentos, junto con antecedentes de inflamación gingival. Dada su condición inmunológica podrían presentar un sobrecrecimiento bacteriano, que Chand & cols. (2004) consideran como un riesgo para su salud.

Los resultados obtenidos indican que ciertos sitios, pese a la disminución del sangrado al sondaje y de una mejora del aspecto clínico gingival, que se corroboró con el alto índice de higiene, conservaron un aumento de volumen papilar. Esto lo explicaría el agrandamiento gingival inducido por fármacos, el cual según Proctor & cols. (2005), al no haber sangrado gingival al sondaje, indicaría la ausencia de un componente inflamatorio anexo. Este aumento de volumen se mantendría, pese al éxito del tratamiento periodontal etiológico y la cooperación del paciente en el control de su biofilm. De esta manera el uso de azitromicina en gel como complemento a esta terapia sería insuficiente para disminuir el agrandamiento gingival inducido por ciclosporina-A en pacientes trasplantados renales. Las unidades de estudio que mantuvieron un aumento de volumen papilar de forma similar en los grupos control y estudio, no estarían en relación a lo expresado por Mesa & cols. (2003), que indican que la azitromicina sería efectiva en el tratamiento de esta condición gingival.

Un tratamiento periodontal requiere del adecuado cumplimiento de las indicaciones entregadas por el clínico, para así asegurar un adecuado control del biofilm por parte del paciente. En el grupo empleado para el estudio se esperó un cumplimiento a cabalidad de estas instrucciones, dado que deben mantener un ordenado régimen de fármacos inmunosupresores, antibióticos y en muchos casos

antihipertensivos e hipoglicemiantes. Para reforzar esto, se confeccionó un díptico, con el fin de estandarizar, las acciones a realizar y los elementos a utilizar en su higiene oral. Según los estudios de Socransky & Haffajee (2006), se hace inadecuado el destartraje supragingival cuando no hay colaboración por parte del paciente, por cual se reforzó la instrucción de higiene durante los controles. Los resultados obtenidos permitieron comprobar que el tratamiento más la cooperación por parte del paciente permitieron una disminución de los signos inflamatorios.

Los datos iniciales obtenidos respecto a las variables a analizar según los objetivos, muestran una distribución inicial similar en ambos grupos; sólo registrando diferencias menores en volumen papilar inicial, al registrarse un mayor porcentaje de sitios sin aumento de volumen en el grupo estudio respecto al control, variación que sólo se debió al azar. Estas variaciones iniciales, corroboradas por la significancia estadística, no desvirtúan la búsqueda de mayor efectividad del gel de azitromicina sobre el placebo, ya que las diferencias en el control inicial de volumen papilar arrojan una mayor cantidad de sitios con aumento de volumen papilar en el grupo control, registrando valores similares en el control a las 3 semanas. Lo anterior indicaría incluso una mejora más favorable en el grupo control, así que la discrepancia inicial de los valores de volumen papilar, no impiden la confirmación de que la azitromicina no tiene eficacia mayor que un gel placebo en este estudio para disminuir los signos papilares inflamatorios.

Argani & cols., en el año 2006, plantearon que la azitromicina de aplicación sistémica, se concentra en los fagocitos y fibroblastos y se transporta a las zonas de inflamación como resultado de su quimiotaxis, ejerciendo su efecto, sobre las células fagocíticas. Además produce una disminución en la profundidad de pseudosacos y papilas interdentes, mejorando el estado gingival, junto con una disminución del sangrado al sondaje, a diferencia de la aplicación en gel usada en este estudio, que no logró confirmar el efecto beneficioso de este antibiótico.

La variable volumen papilar consideró los 4 grados según Seymour, desde los valores sin aumento de volumen hasta un grado mayor a 2/3 de papila cubriendo la corona clínica. Los resultados obtenidos no mostraron datos en el grado 3 en ninguno de los grupos de estudio durante los 3 controles. Esto se puede relacionar con que estos pacientes trasplantados renales registran revisiones periódicas de su estado bucal, para así controlar cualquier estado infeccioso presente. Los tratamientos relatados por los pacientes consistían en gingivectomías y regulación de la dosis de ciclosporina-A para disminuir los efectos adversos producidos. De esta manera, en la gran mayoría de estos pacientes no se llega a una exacerbación importante del agrandamiento gingival inducido por fármacos.

Al analizar los resultados del estudio, no se evidenció diferencia significativa entre los grupos control y estudio, en la disminución de los parámetros inflamatorios durante 5 semanas de aplicación de gel de azitromicina en conjunto a una terapia periodontal. Los resultados de una aplicación tópica de la azitromicina no tiene el efecto esperado que se obtiene con la aplicación sistémica de este macrólido, lo que se refleja

en los estudios de Argani y cols. (2006). De esta manera la disminución del volumen papilar y del sangrado al sondaje es importante durante las 5 semanas de este estudio en ambos grupos, pero se explica con la disminución de la enfermedad periodontal gracias a la terapia etiológica en conjunto a la cooperación del paciente lo que es corroborado con los estudios de Armitage y cols. (2003) que explica la disminución de los signos inflamatorios gracias a la desorganización del biofilm y una respuesta adecuada del hospedero, mecanismo descrito por Bascones & Figueroa (2005).

Los resultados mostraron que la mayor disminución tanto de sangrado al sondaje como de volumen papilar ocurrió en las primeras 3 semanas del estudio, existiendo disminuciones en ambos grupos de alrededor de un 35% en el sangrado al sondaje y de un 40% de volumen papilar en la suma del grado 1 y 2 de la clasificación empleada. Estos importantes cambios pueden relacionarse al tiempo establecido para la disminución de los signos inflamatorios de la gingivitis, tiempo que se considera de 21 días para lograr las mayores mejoras clínicas, esto confiando en un estricto higiene diario por parte del paciente luego del tratamiento aplicado. Respecto a la evolución de los parámetros inflamatorios luego de las 3 semanas hasta el control a las 5 semanas, tuvo un menor impacto registrando una disminución de alrededor de 2% del sangrado al sondaje y de un 6-8% en la disminución del volumen papilar en ambos grupos de estudio. Esto fue demostrado cuantitativamente a través del resultado obtenido en la prueba de Wilcoxon, donde no hubo diferencia estadísticamente significativa en el sangrado al sondaje entre el 1° y 2° control.

La satisfacción de los pacientes luego de iniciado el tratamiento periodontal, fue significativa, relacionándose con la disminución cuantitativa de los signos inflamatorios así como también, una mejora en el índice de higiene; lo que explica los buenos resultados obtenidos en ambos grupos. Esto genera en el paciente una motivación adicional en mantener su adecuada condición de higiene oral durante el estudio y posterior a éste, destacando así el impacto a largo plazo de este trabajo.

El presente estudio registró limitaciones. El universo de pacientes trasplantados renales de la zona es bajo. Pese a esto, el tamaño de la muestra de sitios a medir podría haber sido mayor, pero no había gran disponibilidad de tiempo de los pacientes, ya sea por trabajo o por condiciones de salud. El tiempo fue otra restricción, pues se disponía de 3 meses para realizar la recolección de datos, y se podría haber efectuado un seguimiento mayor con controles adicionales, para evaluar la evolución de salud periodontal de los pacientes en un mayor período. El problema de tratar con este tipo de pacientes con su sistema inmunológico comprometido, es que fueron inmanejables las posibles complicaciones que pudieran desarrollar a lo largo del estudio y que estuvieron fuera del control clínico. Es por esto, que 4 de los 28 pacientes inicialmente seleccionados, se descartaron de nuestro estudio por problemas de salud, acotando aun más la muestra.

El seguir las indicaciones clínicas, fue otro parámetro difícil de controlar, pues se confía en que los pacientes, primero entiendan las indicaciones y luego realicen su higiene oral, de acuerdo a lo explicado el día del examen inicial. Si bien en cada control

se les preguntaba por alguna dificultad que hubiesen tenido en el empleo de los elementos de higiene, igual se manifestaban dudas con respecto al uso de ellos.

Dado que el presente estudio fue de objetivo clínico, no se evaluó histológicamente el grado de inflamación y cambios vasculares que demostraran efectivamente una enfermedad periodontal. Esto podría haber permitido de un comienzo, identificar la etiología del aumento de volumen papilar en cada sitio, determinando así si la causa fue inflamatoria, por agrandamiento gingival o un conjunto de ambas. En un comienzo del estudio, se esperaba evaluar el efecto de la azitromicina como complemento a la terapia periodontal en la disminución del agrandamiento gingival; sin embargo, por tiempo no se pudo descartar el componente inflamatorio asociado a estos pacientes para así evaluar el real grado de agrandamiento gingival, por lo que se optó por considerar al antibiótico usado, como un elemento bacteriostático coadyuvante de la terapia etiológica periodontal.

La medición de la disminución del aumento de volumen papilar se realizó en base a los tercios que el tejido cubría de la corona clínica, lo cual fue cuantificado mediante sonda estandarizada. Esto impidió cuantificar las variaciones mínimas de volumen papilar, es decir, de valores menores que no fueron suficientes para considerarse dentro del tercio siguiente de la corona clínica. El parámetro de profundidad de sondaje no se consideró en este estudio al no encontrarse dentro de los objetivos, donde la localización de las mediciones está restringida a la zona de la encía papilar y no al surco gingival.

Respecto a la aplicación del gel de azitromicina y placebo, esta fue empleada por el propio paciente, sin un control por parte del clínico en este aspecto, pudiendo variar las cantidades, tiempo en el tejido, higiene y alimentación relacionada con el tiempo del uso de este gel. Para esto se indicó en el díptico las condiciones de uso del gel junto a los productos de higiene oral por este período de 5 semanas. Así mismo, la adhesión del antibiótico al tejido no fue la mejor por no lograrse elaborar el producto en plastibase, por la inestabilidad del compuesto activo. Además, habría sido mucho más adecuada una aplicación en el surco gingival, mediante una infiltración por parte del clínico, lo cual habría tenido que realizarse en forma diaria. Esto se podría desestimar por las investigaciones que establecen la propiedad retrógrada del flujo gingival. Según lo expresado por De la Fuente (2004), el exudado del fluido crevicular aumentaría como característica inflamatoria en la enfermedad periodontal, lo cual permitiría una mayor entrada de fármacos al tejido gingival. La disminución de la dosis de azitromicina de acuerdo a la referencia de Argani y cols. (2006) a 85 mg. pudo haber incidido en el efecto de este fármaco en la disminución de signos inflamatorios, el cual no fue mayor al producido por el gel de placebo.

Podría considerarse como limitación el no haber usado un test de sensibilidad antibiótica para así saber si existía resistencia antimicrobiana en las cepas bacterianas de cada individuo. Dada esta limitante consideramos a todas unidades de estudio por igual, respecto a la respuesta del hospedero al tratamiento con azitromicina.

El placebo en sí, pese a no poseer un compuesto activo en sus componentes, pudo haber tenido un efecto por sobre la terapia periodontal químico-mecánica en la muestra. Esto, al generar expectativas en el paciente que, pese a no conocer el contenido del producto, lograría un comportamiento diferente con respecto al control del biofilm. Podría esperarse que en ambos grupos de estudio, de acuerdo a su compromiso con los tratamientos médicos recibidos, una mejora en su salud periodontal. Por esto habría sido adecuado considerar otro grupo control sin intervención farmacológica alguna, sino que sólo con terapia periodontal. Así, los resultados serían consistentes, mas no concluyentes.

Las facilidades para la ejecución de este estudio se pudieron establecer primero en la cooperación del recinto hospitalario tanto para el acceso a profesionales y a la información de los pacientes, como para el posterior contacto con estas personas. Dentro de lo último, la cooperación del grupo de estudio fue vital para este trabajo, logrando una respuesta favorable tanto a las citaciones como a las instrucciones del tratamiento, pese a la lejanía de algunos pacientes. Así mismo, las autoridades de la Facultad de Odontología tuvieron la disposición para el uso de la clínica por el tiempo del estudio. Otra facilidad fue respecto a los productos entregados a los pacientes: los artículos de higiene oral, y la disposición del laboratorio para la elaboración del gel de azitromicina.

El objetivo de este estudio fue evaluar si la azitromicina de aplicación local en gel, tiene acción como complemento a la terapia periodontal etiológica, en la disminución clínica de signos inflamatorios papilares en pacientes trasplantados renales bajo tratamiento con ciclosporina-A. Existen muchos estudios que demuestran la eficacia de la antibioterapia como coadyuvante a la terapia periodontal, debiendo ser ésta utilizada bajo ciertos criterios, ya que se sabe que la terapia mecánica en conjunto al control del biofilm por parte del paciente, sería suficiente para remitir la enfermedad, sin embargo, muchas veces esto no es posible, requiriendo la ayuda de antibióticos. Pese a que el uso de antibióticos en la enfermedad periodontal se remite a la periodontitis, estudios como el de Argani y cols. (2006) reportan una disminución en la profundidad de pseudosacos y tamaño de papilas interdetales con el uso de azitromicina. En el caso de este estudio, los pacientes tienen una alta ingesta de fármacos, por lo cual se debe buscar una alternativa que impida una interacción farmacológica que potencie los efectos adversos de la terapia inmunosupresora. Por este motivo este estudio innovó en la creación de un formato de administración tópica de baja concentración que podría suplir esta necesidad.

VII. CONCLUSIONES

En base al análisis de los resultados obtenidos podemos concluir que, se pudo determinar que la azitromicina en gel no tiene mayor acción respecto a un gel placebo, como complemento a la terapia periodontal etiológica, en la disminución clínica de signos inflamatorios papilares asociados al consumo de ciclosporina-A en pacientes trasplantados renales.

La terapia periodontal es eficaz en la disminución de los signos inflamatorios volumen papilar y sangrado al sondaje, en pacientes en tratamiento con ciclosporina-A (CsA).

La mayor disminución de los parámetros inflamatorios se produjo en las 3 primeras semanas del estudio, es decir, al registrar el primer control luego del tratamiento.

No hubo diferencia en la disminución de los signos inflamatorios papilares entre el grupo control y estudio, concluyendo que la terapia etiológica periodontal es efectiva en la remisión de estos signos en ambos grupos de forma similar.

La azitromicina en gel no tiene significancia estadística con respecto al gel placebo con respecto a la disminución del volumen papilar y sangrado al sondaje, en conjunto a una terapia periodontal etiológica. Por lo tanto, la hipótesis de este estudio es rechazada.

VIII. SUGERENCIAS

Se plantea como sugerencia para este estudio que el tamaño muestral debe ser mayor, abarcando una cantidad suficiente de pacientes que representen otros centros hospitalarios. Además, estos futuros estudios debieran realizarse por un período más prolongado de tiempo con más controles, permitiendo una instancia previa de estandarización de los pacientes eliminando el componente inflamatorio, para así evaluar el real efecto de la azitromicina sobre el agrandamiento gingival inducido por fármacos.

Se sugiere el examen histológico para determinar si el aumento de volumen papilar es de origen inflamatorio o inducido por fármacos. Otro examen complementario sería el test de sensibilidad antibiótica, que permite evaluar la resistencia antimicrobiana de las cepas bacterianas de cada individuo y así determinar una concentración mínima inhibitoria del antibiótico a usar.

Para próximos estudios, la concentración de azitromicina empleada podría ser mayor a 85 mg., incluso acercándose a los 500 mg. de la dosis sistémica, para así determinar si el efecto local tiene alguna relevancia clínica. Así también se sugiere la realización de estudios con una aplicación del componente dentro del crévice.

El tener un grupo control sin intervención farmacológica, permitiría comparar la efectividad de los procedimientos terapéuticos en la disminución del volumen papilar en los grupos control, con gel placebo y estudio. Otro aspecto a considerar es la forma de medición del volumen papilar, ya que la clasificación de Seymour deja variaciones sin cuantificar, por esto se sugiere realizar una medición por milímetros respecto a la corona clínica.

Se recomienda crear un protocolo de atención para los centros de atención en salud, respecto al manejo dental de pacientes trasplantados renales.

IX. RESUMEN

Background: Las características del paciente trasplantado renal, junto a una higiene deficiente, pueden generar inflamación papilar. Dada la alta ingesta de medicamentos, se sugiere como complemento a la terapia etiológica periodontal azitromicina en gel.

Objetivos: Evaluar si la azitromicina en gel, tiene acción como complemento a la terapia periodontal etiológica, en la disminución clínica de signos inflamatorios papilares en pacientes trasplantados renales.

Materiales y método: Ensayo clínico controlado doble ciego; se midieron sitios del grupo V de 24 pacientes trasplantados renales del Hospital Carlos Van Buren separados al azar en grupo con gel placebo y control con gel de azitromicina 85 mg. aplicación diaria por 5 semanas. Ambos grupos recibieron tratamiento periodontal previo, controlando sangrado al sondaje y volumen papilar a las 3 y 5 semanas.

Resultados: De 452 sitios medidos, aumentó en 55,6% y 47,1% la cantidad de sitios sin aumento de volumen papilar en grupos placebo y control respectivamente, y mejoró en 38,7% y 37,9% la cantidad de sitios sin sangrado al sondaje. No se registraron diferencias significativas entre ambos grupos ($P=0.05$).

Discusión: El tratamiento periodontal en ambos grupos, junto a una correcta higiene, mejoró los índices de sangrado al sondaje y volumen papilar en los sitios medidos, sin evidenciarse diferencias al aplicar gel de azitromicina.

Conclusiones: La terapia periodontal es eficaz en la disminución de signos inflamatorios papilares, en trasplantados renales. Si bien, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la disminución de estos signos inflamatorios entre ambos grupos, la remisión de la enfermedad en estos, fue similar.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams T.C., Pang P.K. (2004): Lasers in aesthetic dentistry. *Dent. Clin North Am.* 48 (4); 833-60.
2. Aimetti M., Romano F., Debernardi C. (2005a): Effectiveness of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Clin Peridontol*; 32; 846–850.
3. Aimetti M., Romano F., Priotto P., Debernardi C. (2005b): Non-surgical periodontal therapy of cyclosporin A gingival overgrowth in organ transplant patients. Clinical results at 12 months. *Minerva Stomatol.* 54(5); 311-9.
4. Aimetti M., Romano F., Marsico A., Navone R. (2008): Non-surgical periodontal treatment of cyclosporin A-induced gingival overgrowth: immunohistochemical results. *Oral Dis.* 14(3); 244-50.
5. Aldred M.J., Bartold P.M. (1998): Genetic disorders of the gingivae and periodontium. *Periodontol*, 18; 7–20.
6. American Academy of Periodontology (1999): The Pathogenesis of Periodontal Diseases. *J. Periodontol* 70; 457-470.
7. American Academy of Periodontology (2004): Systemic antibiotics in Periodontics. *J. Periodontol* 2004; 75: 1553-1565.
8. Argani H., Pourabbas R., Davood H., Marwan M., Hooman R. (2006): Treatment of Cyclosporine-Induced Gingival Overgrowth with Azithromycin-Containing Toothpaste. *Exp Clin Transplant*; 4(1); 420-4.
9. Armitage G.C. (1999): Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4; 1-6.
10. Armitage G.C (2003): Diagnosis Periodontal Diseases. *Periodontol* 2003; 74:1237-1247.
11. Armitage G (2004): Periodontal Diagnosis and Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Periodontology* 2000; Vol. 14: 9-21.
12. Bahamondes C., Godoy J. (2007): Hiperplasia gingival por ciclosporina: A propósito de un caso. *Rev Med Chile*; 135: 370-374.
13. Bascones A, Gamonal J, Gómez M, Silva A, González M (2004): New Knowledge of the Patogénesis of Periodontal Disease. *Quintessence Int*; 35: 706-716.

14. Bascones A, Figueroa E (2005): Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Av Periodont Implantol*; 17, 3: 147 – 156.
15. Behjat K.H.M., Gier R.E. (1995): Common and less common gingival overgrowth conditions. *J Periodontol*; 56: 46–48.
16. Benoist H.M., Ngom P.I., Seck-Diallo A., Diallo P.D. (2007): Gingival hypertrophy during orthodontic treatment: contribution of external bevel gingivectomy: Case report. *Odontostomatol Trop.*; 30(120):42-6.
17. Blackwell C.C., Weir D.M., James V.S., Cartwright K.A.V., Stuart J.M., Jones D.M. (1989): The Stonehouse study: secretor status and carriage of *Neisseria* species. *Epidemiol Infect*; 120: 1–10.
18. Bosco A.F., Bonfante S., Luize D.S., Bosco J.M., Garcia V.G. (2006): Periodontal plastic surgery associated with treatment for the removal of gingival overgrowth. *J Periodontol.*; 77(5):922-8.
19. Boyarova T.V., Dryankova M.M., Bobeva A.I., Genadiev G.I. (2001): Pregnancy and gingival hyperplasia. *Folia Med (Plovdiv)*; 43 (1-2): 53-6.
20. Ciocca L., Corinaldesi G., Marchetti C., Scotti R. (2008): Gingival hyperplasia around implants in the maxilla and jaw reconstructed by fibula free flap. *J Oral Maxillofac Surg.*; 37(5):478-80.
21. Claffey N, Polyzois I, Ziaka P (2005): Revisión de los tratamientos periodontales quirúrgicos y no quirúrgicos. *Periodontology 2000 (Ed Esp)*; Vol. 11: 35-44.
22. Clocheret K., Dekeyser C., Carels C. and Willems G. (2003): Idiopathic gingival hyperplasia and orthodontic treatment: a case report. *Journal of Orthodontics*; Vol. 30, 13–19.
23. Costa Ramalho V.L., Ramalho H.J., Cipullo J.P., Burdmann E.A. (2003): Hiperplasia gengival induzida por ciclosporina-A. *Rev. Assoc. Med Brás*; 49(2): 210-3.
24. Chand D.H., Quattrocchi J., Poe S.A., Terezhalmay G.T. (2004): Trial of metronidazole vs. Azithromycin for treatment of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Pediatr Transplantation*; 8: 60–64.
25. De la Fuente G (2004): Fisiopatología de la inflamación; 3-14.
26. De la Rosa-García E., Mondragón-Padilla A., Irigoyen-Camacho M.E., Bustamante-Ramírez M.A. (2005): Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 10:196-204

27. Doller A., Akool E., Muller R., Gutwein P., Kurowski C., Pfeilschifter J., Eberhardt W. (2007): Molecular Mechanisms of Cyclosporin A Inhibition of the Cytokine-Induced Matrix Metalloproteinase-9 in Glomerular Mesangial Cells. *J Am Soc Nephrol*; 18: 581–592.
28. Eggerath J., English H., Leichter J.W. (2005): Drug-associated gingival enlargement: case report and review of aetiology, management and evidence-based outcomes of treatment. *J N Z Soc Periodontol.*; (88):7-14.
29. Escribano M, Masanz P, Bascones A (2005). Pasado, presente y futuro de la microbiología de la periodontitis. *Av Periodon Implantol*; 17, 2: 79-87.
30. Feng Z, Weinberg A (2007): Función de las bacterias en salud y enfermedad de los tejidos periodontales. *Periodontology 2000 (Ed Esp)*; Vol. 16: 50-76.
31. Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. (1990): *Syndromes of the Head and Neck*. Oxford: Oxford University Press; 94–99.
32. Gupta R, Pandit N, Aggarwal S, Verma A. (2008): Comparative evaluation of subgingivally delivered 10% doxycycline hyclate and xanthan-based chlorhexidine gels in the treatment of chronic periodontitis. *J Contemp Dent Pract*. 2008 Nov 1; 9(7):25-32.
33. Gutiérrez J, Infante P, Hita P, Torres D (2003): Cuándo, Cómo y por qué del tratamiento antibiótico de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Av Periodon Implantol*; 15, 2: 87-98.
34. Hamid M., Dummer C., Pinto L. (2006): Systemic Conditions, Oral Findings and dental Management of Chronic Renal Failure Patients. *Braz Dent J*; 17(2).
35. Haytac M., Antment B., Dogan M., Sasmaz I. (2003): Severe alveolar bone loss and gingival hyperplasia as initial manifestation of Burkitt cell type acute lymphoblastic leukemia. *J Periodontol.*; 74(4):547-51.
36. Hernandez G., Arriba L., Frias M., De la Macorra J., De Vicente J., Jimenez C., De Andres A., Moreno E. (2003): Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. *J Periodontol*; 74(12):1816-23.
37. Instituto de Salud Pública. (2003): Registro Nacional de Transplantes.
38. Ishikawa I, Baehni P. Tratamiento periodontal no quirúrgico (2005): ¿Dónde nos encontramos?. *Periodontology 2000 (Ed Esp)*; Vol. 11: 9-13.
39. Kataoka M., Kido J., Shinohara Y., and Nagata T. (2005): Drug-Induced Gingival Overgrowth. *Biol. Pharm. Bull*; 28(10) 1817-1821.

40. Korol U., Schoor R., Nanda V., Almas K., Phelan J. (2008): Gingival enlargement as a manifestation of tuberous sclerosis: case report and periodontal management. *Periodontol.*; 79(4):759-63.
41. Lima R., Benini V., Sens Y. (2008): Gingival overgrowth in renal transplant recipients: a study concerning prevalence, severity, periodontal, and predisposing factors. *Transplant Proc.*; 40(5):1425-8.
42. Lindhe J., Karring T., Lang N. (2003): *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Oxford: Editorial Blackwell Publishing Inc.; 198-214.
43. Loe H., Theilade E., Jensen S. (1965): Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*; 36:177-87
44. Mariotti A. (1994): Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med*; 5: 27-53.
45. Mariotti A. (1999): Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol.* 4 (1); 7-19.
46. Matesanz-Pérez P., Matos-Cruz R., Bascones-Martínez A. (2008): Enfermedades Gingivales: una revisión de la literatura. *Av. Periodon Implantol*; 20, 1:11-25.
47. Mathur H., Moretti A., Flaitz C. (2003): Regression of cyclosporin-induced gingival overgrowth upon interruption of drug therapy. *Gen Dent.* 51(2); 159-62.
48. Mesa F., Osuna A., Aneiros J., González-Jaranay M., Bravo J., Junco P., Del Moral R. (2003): Antibiotic treatment of incipient drug-induced gingival overgrowth in adult renal transplant patients. *J Periodont Res*; 38; 141-146.
49. Minsal. (2005): *Guía Clínica Insuficiencia Renal Crónica Terminal*. 1st Ed. Santiago.
50. Nishide N., Nishikawa T., Kanamura N. (2005): Extensive bleeding during surgical treatment for gingival overgrowth in a patient on haemodialysis--a case report and review of the literature. *Aust Dent J.*; 50(4):276-81.
51. Nishihara T, Koseki T (2005): Origen Microbiano de la Periodontitis. *Periodontol 2000 (Ed Esp)*; 11: 14-26.
52. Norero Hector, López Cristian. (2005): Periodoncia: um desafio diário; 14-27.
53. Parker S. (2007): Lasers and soft tissue: "fixed" soft tissue surgery. *Br. Dent. J.*; 202(5): 247-53.

54. Pina-Neto J., Moreno A., Silva L., Velludo M., Petean E., Ribeiro M. (1986): Cherubism, gingival fibromatosis, epilepsy, and mental deficiency (Ramon syndrome) with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Med Gen*; 25: 433–441.
55. Pernu H.E., Pernu L.M.H., Knuutila M.L.E., Huttunen K.R.H. (1993): Gingival overgrowth among renal transplant recipients and uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*; 8: 1254-1258.
56. Proctor R., Kumar N., Stein A., Moles D., Porter S. (2005): Oral and Dental Aspects of Chronic Renal Failure. *J Dent Res*; 84(3):199-208.
57. Rodríguez-Vásquez M., Carrascosa-Romero M., Pardal-Fernández J., Iniesta I. (2007): Congenital gingival hyperplasia in a neonate with foetal valproate syndrome. *Int Acad Periodontol.*; 9(2):42-8.
58. Salinas C.F. (1982): Oro-dental findings and genetic disorders. *Birth Defects*; 18: 79–120.
59. Shafer W., Hine M., Levy B. (1983): *A Textbook of Oral Pathology*, 4th edn. Philadelphia: WB Saunders; 760–800.
60. Shapiro S., Jorgenson R. (1983): Heterogeneity in genetic disorders that affect the orifices. *Birth Defects*; 19(1):155–166.
61. Schenkein HA (2007): Las respuestas del hospedero ara mantener la salud periodontal y determinar la enfermedad periodontal. *Periodontology 2000 (Ed Esp)*; Vol. 16: 77-93.
62. Socransky SS, Haffajee AD (2006): Ecología microbial periodontal. *Periodontology 2000 (Ed Esp)*; Vol. 12: 135-187.
63. Socransky SS, Haffajee AD (2003): Biofilms dentales: objetivos terapéuticos difíciles. *Periodontology 2000 (Ed Esp)*; Vol. 3: 12-55.
64. Sumanth S., Mahalinga K., Subraya Bhat G. (2007): Clinical management of an unusual case of gingival enlargement. *The Journal of contemporary Dental Practice.*; 8(4):88-94.
65. Tokgöz B., Sarı H., Yıldız O., Aslan S., Sipahioglu M., Okten T., Oymak O. and Utas C. (2004): Effects of azithromycin on cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant patients. *Transplantation Proceedings Volume 36, Issue 9*; 2699-2702.

66. Tonetti M., Claffey N. (2005): Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. J Clin Periodontol; 32(6):210-213.
67. Vademécum. (2008): Anuario Farmacológico de Productos.
68. Van der Velden U (2006): Finalidad y problemas de la clasificación de la Enfermedad Periodontal. Periodontology 2000 (Ed Esp); Vol. 14: 40-52.
69. Yang L., Yang X., Yang J. (2008): Cyclosporin A Suppresses Proliferation of Endothelial Progenitor Cells: Involvement of Nitric Oxide Synthase Inhibition. Inter Med; 47: 1457-1464.

XI. ANEXOS

ANEXO I Clasificación de enfermedad periodontal realizada por La academia Americana de Periodoncia (AAP).

Enfermedad Gingival

- A. Enfermedad gingival inducida por placa dental.**
- Gingivitis asociada con placa dental únicamente.
 - Sin otros factores locales asociados.
 - Con otros factores locales asociados.
 - Enfermedad Gingival Modificada por factores sistémicos.
 - Asociada con sistema endocrino.
 - Gingivitis asociada con la pubertad.
 - Gingivitis asociada con el ciclo menstrual.
 - Gingivitis asociada con el embarazo.
 - Gingivitis.
 - Granuloma Piógeno.
 - Gingivitis asociada a Diabetes Mellitus.
 - Asociada con discrasias sanguíneas.
 - Gingivitis asociada con leucemia.
 - Otros.
 - Enfermedad gingival modificada por medicamentos.
 - Enfermedad gingival influenciada por drogas.
 - Agrandamiento gingival influenciado por drogas.
 - Gingivitis influenciada por drogas
 - Gingivitis asociada a anticonceptivos orales.
 - Otras.
 - Otros.
 - Enfermedad gingival modificada por malnutrición.
 - Gingivitis asociada a deficiencia de ácido ascórbico.
 - Otras.
- B. Lesiones gingivales no inducidas por placa.**
- Enfermedad gingival de origen bacteriano específico.
 - lesiones asociada con *Neisseria Gonorrhoeae*.
 - Lesiones asociadas con *Treponema Pallidum*.
 - Lesiones asociadas a especies *Streptococicas*.
 - Otros.
 - Enfermedad gingival de origen viral.
 - Infecciones por el Herpes Virus.
 - Gingivostomatitis herpética primaria.
 - Herpes oral recurrente.
 - Infecciones por varicela Zoster.
 - Otras.
 - Enfermedad gingival de origen fúngico.
 - Infecciones por especies de cándida.
 - Eritema gingival lineal.
 - Histoplasmosis.
 - Otras.
 - Lesiones gingivales de origen genético.
 - Fibromatosis gingival hereditaria.
 - Otros.
 - Manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas.
 - Desórdenes mucocutáneos.
 - Liquen plano.
 - Penfigoide.
 - Penfigo vulgar.
 - Eritema multiforme.
 - Lupus eritematoso.
 - Inducida por drogas.
 - Otras.
- b. Reacciones alérgicas.**
- Reacciones a los materiales restaurativos dentales.
 - Mercurio.
 - Níquel.
 - Acrílico.
 - Otros.
 - Reacciones atribuibles a
 - Crema dentales.
 - Enjuagues dentales.
 - Aditivos de goma de mascar.
 - Aditivos de alimentos.
 - Otros.
- Lesiones traumáticas.
 - Lesiones químicas.
 - Lesiones físicas.
 - Lesiones térmicas.
 - Reacciones a cuerpo extraño.
 - Otras no específicas.

- Periodontitis Crónica.**
 - Localizada.
 - Generalizada.
 - Periodontitis Agresiva.**
 - Localizada.
 - Generalizada.
 - Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas.**
 - Asociada con desórdenes hematológicos.
 - Neutropenia adquirida.
 - Leucemia.
 - Otros.
 - Asociada con desórdenes genéticos.
 - Neutropenia cíclica familiar.
 - Síndrome de Down.
 - Síndrome de adhesión leucocitaria.
 - Síndrome Papillon-Lefèvre.
 - Síndrome de Chediak-Higashi.
 - Histiocitosis.
 - Enfermedad de almacenamiento de glicógeno.
 - Síndrome de Cohen.
 - Síndrome de Ehlers-Danlos.
 - Hipofosfatasa.
 - Otros.
 - otros no específicos.
- IV. Enfermedad periodontal necrotizante.**
- Gingivitis ulceronecrotizante.
 - Periodontitis ulceronecrotizante.
- V. Absceso periodontal.**
- Absceso gingival.
 - Absceso periodontal.
 - Absceso pericoronar.
- VI. Periodontitis asociada con lesiones endodónticas.**
- lesiones combinadas endo-periodontales.
- VII. Condiciones o deformidades del desarrollo o adquiridas.**
- Factores localizados relacionados a los dientes que modifican o predisponen a la enfermedad gingival inducida por placa o periodontitis.
 - Factores anatómicos dentales.
 - Fracturas radiculares.
 - Reabsorción radicular cervical y lágrimas de cemento.
 - Condiciones y deformidades mucogingivales adyacentes a los dientes.
 - Reacción de los tejidos gingivales blandos.
 - Superficies lengua o vestibular.
 - Interproximal (papilar).
 - Ausencia de encía queratinizada.
 - Profundidad vestibular disminuida.
 - Posición aberrante de músculo/frenillo.
 - Exceso gingival.
 - Pseudosacos.
 - Margen gingival inconsistente.
 - Gran exceso gingival.
 - Agrandamiento gingival.
 - Color anormal.
- C. Condiciones y deformidades mucogingivales en rebordes edéntulos.**
- Deficiencia de reborde horizontal y/o vertical.
 - Ausencia de tejido queratinizado/encía.
 - Agrandamiento de tejido blando/gingival.
 - Profundidad vestibular disminuida.
 - Color anormal.
- D. Trauma oclusal.**
- Trauma oclusal primario.
 - Trauma oclusal secundario

ANEXO II Productos utilizados en el estudio.



Fluoruro de Sodio 0,3% (1450 ppm de flúor), 0,3% Triclosan.



Cada 100 ml. contiene: Digluconato de Clorhexidina 0.12 %; Cloruro de Cetilpiridinio 0.05 %.



Fibra de politetrafluoretileno (PTFE), que no deshilacha. Cera Microcristalina: - compuesta básicamente por hidrocarbonatos.



Cerdas de consistencia suave y punta redondeada, cabeza ultra compacta, limpiador de lengua, mango anatómico de doble componente.



Gel de azitromicina de 85 mg. en tubo de 20 gr. Y gel placebo 20 gr. Igual presentación.

ANEXO III Determinación del tamaño muestral.

La muestra se seleccionó mediante la siguiente fórmula

CÁLCULO TAMAÑO DE MUESTRA:

$$n = \frac{S^2 \times N}{S^2 + ee^2}$$

Donde:

n= Tamaño de la muestra

N= Universo del estudio

$S^2_{\bar{x}-\bar{y}}$ = Varianza muestral para la diferencia en la media de sangrado al sondaje al inicio y 5° semana del estudio.

\bar{x} = Medición de sangrado al sondaje inicial media al inicio del estudio

\bar{y} = Medición de sangrado al sondaje media a la 5° semana del estudio

ee = Error de estimación para la diferencia en la media de profundidad de sondaje al inicio y a la 5° semana del estudio.

Así:

N = x

N = 1240 sitios

$S^2 = 0,14$

ee = 0,5

Por lo tanto:

$$n = \frac{0,14 \times 1240}{(0,5)^2 + 0,14} = 448,14 \approx 448$$

La muestra utilizada fue de 24 pacientes que equivalen idealmente a 480 sitios, pero existían algunos desdentados, así que la muestra final fue de 452 sitios. De los cuales corresponden 240 al grupo experimental y 212 al placebo.

ANEXO IV Autorización de Unidad Renal-Diálisis H.C.V.B

Hugo Poblete B. (Médico Jefe de Dialisis)

De: Hugo Poblete B. (Médico Jefe de Dialisis) [hugo.poblete@ssvsa.cj]
Enviado el: Miércoles, 25 de Marzo de 2009 15:53
Para: 'HCVB-Gestión Docente'
CC: HCVB-Hugo Poblete B. (Médico Jefe de Diálisis)
Asunto: RE: Solicita respuesta a Memo n° 9

Seguimiento:	Destinatario	Lectura
	'HCVB-Gestión Docente'	Leído: 25/03/2009 15:54
	HCVB-Hugo Poblete B. (Médico Jefe de Diálisis)	
	Hugo Poblete B. (Médico Jefe de Dialisis)	Leído: 26/03/2009 10:26

Estimada. Dra.:

En relación a trabajo de tesis de los alumnos de la carrera de Odontología Diego Moroso e Ivonne Barrera, he conversado con ellos y he analizando su protocolo ("Azitromicina como complemento en la terapia periodontal en agrandamiento gingival inducido por Ciclosporina - A"). Su trabajo me parece interesante y útil para nuestros pacientes trasplantados renales y estoy de acuerdo que nuestro Hospital otorgue las facilidades para realizarlo.

Atte.

Dr. Hugo Poblete Badal
Médico Jefe Unidad Renal-Diálisis
H.C.V.B.

De: HCVB-Gestión Docente [mailto:hcvbgestiondoc@ssvsa.cj]
Enviado el: Martes, 24 de Marzo de 2009 14:44
Para: 'Hugo Poblete B. (Médico Jefe de Dialisis)'
Asunto: RE: Solicita respuesta a Memo n° 9

Solicito a Ud. una vez que el Dr. Se reúne con los alumnos informar sobre decisión, ya que estamos a la espera de respuesta para enviar solicitud al comité de Ética del HCVB.

Atte

Carol Fierro
Secretaria Oficina de Gestión Docente HCVB

ANEXO V: Autorización Comité Científico H.C.V.B.




**COMITE CIENTIFICO
HOSPITAL CARLOS VAN BUREN**

Valparaíso, 28 de Abril de 2009.

Dra. Claudia Cartagena Salinas
Encargada Sección Investigación
Oficina de Gestión Docente
Hospital Carlos Van Buren
Presente.

Tenemos el agrado de saludar e informar a Ud. que en reunión del Comité Científico del día de hoy, hemos aprobado el Trabajo de Tesis denominado " **Azitromicina como complemento en la terapia periodontal ante agrandamiento gingival inducido por Ciclosporina - A** " realizado por estudiantes de la Carrera de Odontología de la Universidad de Valparaíso, a cargo del Profesor Guía Dr. Jorge Godoy.

Saluda atentamente a Ud.,


Dr. Enzo Rivera Torre
Presidente
Comité Científico





ANEXO VI Ficha clínica

Nº.....

Apellido paterno		Apellido materno		Nombres	
R.U.T.	Fecha de nacimiento	Edad	Sexo	Tiempo trasplante	
Dirección				Teléfonos	

Farmacoterapia actual

1_ No	4_ Antihipertensivos	7_ Corticoides
2_ Antibióticos	5_ Antidepresivos	8_ Antiinflamatorios
3_ Anticonceptivos	6_ Antipilépticos	9_ Hipoglicemiantes
Detallar _____		10_ Otros

Alergias fármacos

1_ No	4_ Analgésicos
2_ Penicilina	5_ Otras
3_ Anestesia dental	

Fumar

1_ No
2_ Si Cuantos _____

Control Inicial (borrar dientes ausentes) :

Dientes con apiñamiento o rotaciones: _____ Diastemas: _____

Indice de Sangrado

L								L
V								V
4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3			

Fecha: _____

Porcentaje: _____

Volumen papilar

L								L
V								V
4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3			

Valor más alto: _____

Valor más prevalente: _____

Suma de valores: _____

Promedio de valores: _____

1º Control (transcurridas 3 semanas del inicio del tratamiento):

L								L
V								V
4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3			

Fecha: _____

Porcentaje: _____

L								L
V								V
4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3			

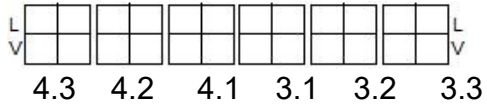
Valor más alto: _____

Valor más prevalente: _____

Suma de valores: _____

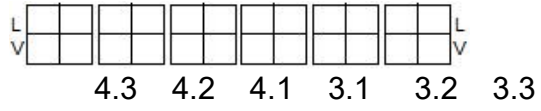
Promedio de valores: _____

2º Control (transcurridas 5 semanas del inicio del tratamiento):



Fecha: _____

Porcentaje: _____



Valor más alto: _____

Valor más prevalente: _____

Suma de valores: _____

Promedio de valores: _____

Evolución del tratamiento

Fecha	Descripción de acción	Observaciones

ANEXO VII Consentimiento Informado



Universidad de Valparaíso
Facultad de Odontología
Escuela de Odontología

Yo, _____ rut n° _____, declaro haber sido informado(a) del procedimiento a ejecutar y entrego mi autorización para la realización de un examen y tratamiento periodontal en base a destartraje supragingival, clorhexidina e instrucción de higiene, junto al uso de un gel previamente determinado al azar con azitromicina o placebo, periódicamente en el cepillado con 2 controles posteriores, todo enmarcado en el seminario de tesis de la Universidad de Valparaíso **“Evaluación clínica de la Azitromicina en la disminución de la inflamación papilar en pacientes trasplantados renales”**.

Los beneficios serán una mejora de la salud periodontal y una posible disminución del agrandamiento gingival en la encía anteroinferior.

Tanto el examen como el tratamiento serán realizados por Ivonne Barrera C. y Diego Moroso R., en las dependencias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso.

Mi consentimiento está dado voluntariamente sin que haya sido forzado u obligado.

Los resultados serán confidenciales y los pacientes serán oportunamente avisados de ellos.

Fecha:

Firma:

ANEXO VIII Análisis Kappa

Análisis estadístico:

Para evaluar la consistencia y cuantificación de examinadores se procedió a calcular el porcentaje de concordancia con Kappa, Esta calibración se hará interexaminadores.

Se midió el grado de de volumen papilar, según la clasificación de agrandamiento gingival de Seymour en 1985, que clasificó en tercios el exceso de de tejido gingival, en sentido corono apical. Mediante sonda OMS: 0=no evidencia clínica de agrandamiento; 1= cubre hasta un 1/3 de corona clínica y 2=cubre entre 1/3 y 2/3 de corona clínica, se realizó en 24 sitios del grupo V (mv; dv; ml y dl), en un paciente con tratamiento de ortodoncia en el Hospital Gustavo Fricke.

A continuación se enuncia el factor que se tuvo en cuenta para obtener la proporción correspondiente de cada examinador, comparado con el calibrador en cada variable. Así se determinó el nivel de concordancia, según la siguiente tabla:

Coef. Kappa	Fuerza de la concordancia
0.00	Pobre
0.01 – 0.20	Leve
0.21 – 0.40	Aceptable
0.41 – 0.60	Moderado
0.61 – 0.80	Considerable
0.81 – 1.00	Casi perfecto

a = Proporción de sitios ambos examinador y calibrador concuerdan 1

b = Proporción de sitios examinador 1 considera 0 y calibrador 1

c = proporción de sitios examinador 1 considera 1 y calibrador 0

d = proporción de sitios ambos examinador y calibrador concuerdan 0

La fórmula que se utiliza es la siguiente:

$$k = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

Donde:

Po = proporción de acuerdo observado

Pe = proporción de acuerdo que puede esperarse por caso

Examinador 2	Calibrador			Total
	2	1	0	
2	0	0	0	0
1	0	16 (a)	1 (c)	17
0	0	3 (b)	4 (d)	7
Total	0	19	5	24

$$Pe: \frac{(a+c) \times (a+b) + (b+d) \times (c+d)}{(a+b+c+d)^2}$$

$$Pe: \frac{(18 \times 19) + (6 \times 4)}{(24)^2} = \frac{366}{576} = \mathbf{0,63}$$

$$Po = \frac{0 + 17 + 4}{24} = \frac{21}{24} = \mathbf{0,875}$$

$$k = \frac{Po - Pe}{1 - Pe} = \frac{0,875 - 0,63}{1 - 0,63} = \frac{0,245}{0,37} = \mathbf{0,66}$$

Examinador 1	Calibrador			Total
	2	1	0	
2	0	0	0	0
1	0	17 (a)	1 (c)	18
0	0	2 (b)	4 (d)	6
Total	0	19	5	24

$$Pe: \frac{(a+c) \times (a+b) + (b+d) \times (c+d)}{(a+b+c+d)^2}$$


$$Pe: \frac{(17 \times 19) + (7 \times 5)}{(24)^2} = \frac{358}{576} = \mathbf{0,621}$$

$$Po = \frac{0 + 16 + 4}{25} = \frac{20}{24} = \mathbf{0,83}$$

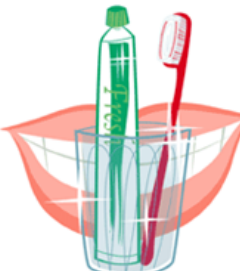
$$k = \frac{Po - Pe}{1 - Pe} = \frac{0,83 - 0,621}{1 - 0,621} = \frac{0,209}{0,379} = \mathbf{0,55}$$

De esto se desprende, que la fuerza de concordancia de ambos examinadores es satisfactoria; sin embargo, como el presente estudio, requiere un examinador y un tratante, se elegirá el examinador que se encuentre más cercano a 1.00, y en este caso fue el examinador 1.

ANEXO IX Instructivo de Higiene Oral



Instructivo




Control de Inflamación gingival


Universidad de Valparaíso			
Facultad de Odontología			
CITACION			
Paciente: _____			
Nº Ficha: _____			
Tratante: _____			
Fecha	Dia	Hora	

HIGIENE ORAL

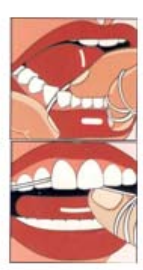
PASO 1: CEPILLADO DENTAL
 Con técnica ya aprendida, realizarla mínimo 3 veces al día. Debe ser ordenado, limpiar todos los dientes, y finalmente la lengua. Recuerde sólo usar el cepillo entregado.
 * Los primeros 6 días usar PASTA DE DIENTE sólo en la mañana y tarde. NO EN LA NOCHE.




PASO 3: ENJUAGATORIO CLORHEXIDINA
 Usar el sobre que se le entregó y enjuagarse con éste, una vez al día (en la noche) por 6 días.
 * Transcurrido este tiempo, debe cepillarse en forma normal CON PASTA DE DIENTE 3 veces al día. Sin usar ningún tipo de enjuagatorio



PASO 2: SEDA DENTAL
 Se recomienda la "técnica del lazo", se corta un trozo de seda, se enrolla en los dedos índices y se limpia entre los dientes.
 * Realizar esta tarea una vez al día (en la noche)




PASO 4: GEL DE ENCIAS
 Aplicar 2 veces al día (mañana y noche).
 * Para usar el gel EN LA NOCHE, los primeros 6 días, debe esperar 1 hora después de enjuagarse con el producto entregado.
 * Tanto en la mañana, como luego de 6 días iniciado el tratamiento, usar este gel inmediatamente después del cepillado



MODO DE USO

Con las manos limpias, depositar en la punta del dedo índice, el gel del tamaño de una "arveja" y aplicar una cantidad masajeando la ENCIA entre los dientes por 8 seg., hacia el lado del labio y otra cantidad hacia la lengua, SOLAMENTE en relación a los dientes de abajo y adelante, durante 5 semanas.



ANEXO X Prueba de Kolmogorov-Smirnov

Grupo de estudio		Volumen papilar inicial	Sangrado al sondaje inicial	
Grupo Control	N	212	212	
	Parámetros normales^{a,,b}	Media	,72	,45
		Desviación típica	,536	,499
	Diferencias más extremas	Absoluta	,378	,365
		Positiva	,259	,365
		Negativa	-,378	-,316
	Z de Kolmogorov-Smirnov		5,496	5,316
Sig. asintót. (bilateral)		,000	,000	
Grupo Estudio	N	240	240	
	Parámetros normales^{a,,b}	Media	,64	,43
		Desviación típica	,547	,497
	Diferencias más extremas	Absoluta	,350	,375
		Positiva	,274	,375
		Negativa	-,350	-,306
	Z de Kolmogorov-Smirnov		5,430	5,813
Sig. asintót. (bilateral)		,000	,000	

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

ANEXO XI Prueba de χ^2

Volumen papilar control inicial

Grupo		N observado	N esperado	Residual
Grupo Control	Grado 0	68	68,0	,0
	Grado 1	135	135,0	,0
	Grado 2	9	9,0	,0
	Total	212		
Grupo Estudio	Grado 0	95	77,0	18,0
	Grado 1	137	152,8	-15,8
	Grado 2	8	10,2	-2,2
	Total	240		

Estadísticos de contraste

Grupo		Volumen papilar control inicial
Grupo Control	Chi-cuadrado	,000 ^a
	gl	2
	Sig. asintót.	1,000
Grupo Estudio	Chi-cuadrado	6,328 ^b
	gl	2
	Sig. asintót.	,042

a. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5.
La frecuencia de casilla esperada mínima es 9,0.

b. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5.
La frecuencia de casilla esperada mínima es 10,2.

Volumen papilar 1° control

Grupo		N observado	N esperado	Residual
Grupo Control	Grado 0	173	173,0	,0
	Grado 1	38	38,0	,0
	Grado 2	1	1,0	,0
	Total	212		
Grupo Estudio	Grado 0	189	195,8	-6,8
	Grado 1	48	43,0	5,0
	Grado 2	3	1,1	1,9
	Total	240		

Estadísticos de contraste

Grupo		Volumen papilar 1° control
Grupo Control	Chi-cuadrado	,000 ^a
	gl	2
	Sig. asintót.	1,000
Grupo Estudio	Chi-cuadrado	3,898 ^b
	gl	2
	Sig. asintót.	,142

a. 1 casillas (33,3%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 1,0.

b. 1 casillas (33,3%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 1,1.

Volumen papilar 2° control

Grupo		N observado	N esperado	Residual
Grupo Control	Grado 0	186	186,0	,0
	Grado 1	23	23,0	,0
	Grado 2	3	3,0	,0
	Total	212		
Grupo Estudio	Grado 0	208	210,6	-2,6
	Grado 1	28	26,0	2,0
	Grado 2	4	3,4	,6
	Total	240		

Estadísticos de contraste

Grupo		Volumen papilar 2° control
Grupo Control	Chi-cuadrado	,000 ^a
	gl	2
	Sig. asintót.	1,000
Grupo Estudio	Chi-cuadrado	,286 ^b
	gl	2
	Sig. asintót.	,867

a. 1 casillas (33,3%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 3,0.

b. 1 casillas (33,3%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 3,4.

Sangrado al sondaje inicial

Grupo		N observado	N esperado	Residual
Grupo Control	Sin sangrado	116	116,0	,0
	Con sangrado	96	96,0	,0
	Total	212		
Grupo Estudio	Sin sangrado	136	131,3	4,7
	Con sangrado	104	108,7	-4,7
	Total	240		

Estadísticos de contraste

Grupo		Sangrado al sondaje inicial
Grupo Control	Chi-cuadrado	,000 ^a
	gl	1
	Sig. asintót.	1,000
Grupo Estudio	Chi-cuadrado	,368 ^b
	gl	1
	Sig. asintót.	,544

a. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 96,0.

b. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 108,7.

Sangrado al sondaje 1° control

Grupo		N observado	N esperado	Residual
Grupo Control	Sin sangrado	195	195,0	,0
	Con sangrado	17	17,0	,0
	Total	212		
Grupo Estudio	Sin sangrado	219	220,8	-1,8
	Con sangrado	21	19,2	1,8
	Total	240		

Estadísticos de contraste

Grupo		Sangrado al sondaje 1° control
Grupo Control	Chi-cuadrado	,000 ^a
	gl	1
	Sig. asintót.	1,000
	Sig. exacta	1,000
	Probabilidad en el punto	,100
Grupo Estudio	Chi-cuadrado	,174 ^b
	gl	1
	Sig. asintót.	,677
	Sig. exacta	,721
	Probabilidad en el punto	,083

a. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 17,0.

b. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 19,2.

Sangrado al sondaje 2° control

Grupo		N observado	N esperado	Residual
Grupo Control	Sin sangrado	198	198,0	,0
	Con sangrado	14	14,0	,0
	Total	212		
Grupo Estudio	Sin sangrado	227	224,2	2,8
	Con sangrado	13	15,8	-2,8
	Total	240		

Estadísticos de contraste

Grupo		Sangrado al sondaje 2° control
Grupo Control	Chi-cuadrado	,000 ^a
	gl	1
	Sig. asintót.	1,000
	Sig. exacta	1,000
	Probabilidad en el punto	,110
Grupo Estudio	Chi-cuadrado	,548 ^b
	gl	1
	Sig. asintót.	,459
	Sig. exacta	,518
	Probabilidad en el punto	,085

a. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 14,0.

b. 0 casillas (,0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 15,8.

ANEXO XII Prueba de Wilcoxon

Grupo		N	Mean Rank	Sum of Ranks	
Grupo Control	Volumen papilar 1° control - Volumen papilar control inicial	Negative Ranks	109 ^a	55,52	6052,00
		Positive Ranks	1 ^b	53,00	53,00
		Ties	102 ^c		
		Total	212		
	Volumen papilar 2° control - Volumen papilar control inicial	Negative Ranks	120 ^d	61,55	7386,00
		Positive Ranks	2 ^e	58,50	117,00
		Ties	90 ^f		
		Total	212		
	Volumen papilar 2° control - Volumen papilar 1° control	Negative Ranks	16 ^g	11,00	176,00
Positive Ranks		5 ^h	11,00	55,00	
Ties		191 ⁱ			
Total		212			
Grupo Estudio	Volumen papilar 1° control - Volumen papilar control inicial	Negative Ranks	102 ^a	53,00	5406,00
		Positive Ranks	3 ^b	53,00	159,00
		Ties	135 ^c		
		Total	240		
	Volumen papilar 2° control - Volumen papilar control inicial	Negative Ranks	119 ^d	61,00	7259,00
		Positive Ranks	2 ^e	61,00	122,00
		Ties	119 ^f		
		Total	240		
	Volumen papilar 2° control - Volumen papilar 1° control	Negative Ranks	22 ^g	13,50	297,00
Positive Ranks		4 ^h	13,50	54,00	
Ties		214 ⁱ			
Total		240			
a. Volumen papilar 1° control < Volumen papilar control inicial		f. Volumen papilar 2° control = Volumen papilar control inicial			
b. Volumen papilar 1° control > Volumen papilar control inicial		g. Volumen papilar 2° control < Volumen papilar 1° control			
c. Volumen papilar 1° control = Volumen papilar control inicial		h. Volumen papilar 2° control > Volumen papilar 1° control			
d. Volumen papilar 2° control < Volumen papilar control inicial		i. Volumen papilar 2° control = Volumen papilar 1° control			
. Volumen papilar 2° control > Volumen papilar control inicial					

Test Statistics^b

Grupo		Volumen papilar 1° control - Volumen papilar control inicial	Volumen papilar 2° control - Volumen papilar control inicial	Volumen papilar 2° control - Volumen papilar 1° control
Grupo Control	Z	-10,093 ^a	-10,463 ^a	-2,400 ^a
	Asymp. Sig.	,000	,000	,016
Grupo Estudio	Z	-9,661 ^a	-10,636 ^a	-3,530 ^a
	Asymp. Sig.	,000	,000	,000

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Grupo		N	Mean Rank	Sum of Ranks	
Grupo Control	Sangrado al sondaje 1° control - Sangrado al sondaje inicial	Negative Ranks	82 ^a	43,00	3526,00
		Positive Ranks	3 ^b	43,00	129,00
		Ties	127 ^c		
		Total	212		
	Sangrado al sondaje 2° control - Sangrado al sondaje inicial	Negative Ranks	85 ^d	44,50	3782,50
		Positive Ranks	3 ^e	44,50	133,50
		Ties	124 ^f		
		Total	212		
	Sangrado al sondaje 2° control - Sangrado al sondaje 1° control	Negative Ranks	12 ^g	11,00	132,00
Positive Ranks		9 ^h	11,00	99,00	
Ties		191 ⁱ			
Total		212			
Grupo Estudio	Sangrado al sondaje 1° control - Sangrado al sondaje inicial	Negative Ranks	91 ^a	50,00	4550,00
		Positive Ranks	8 ^b	50,00	400,00
		Ties	141 ^c		
		Total	240		
	Sangrado al sondaje 2° control - Sangrado al sondaje inicial	Negative Ranks	93 ^d	48,00	4464,00
		Positive Ranks	2 ^e	48,00	96,00
		Ties	145 ^f		
		Total	240		
	Sangrado al sondaje 2° control - Sangrado al sondaje 1° control	Negative Ranks	20 ^g	16,50	330,00
Positive Ranks		12 ^h	16,50	198,00	
Ties		208 ⁱ			
Total		240			
a. Sangrado al sondaje 1° control < Sangrado al sondaje inicial	f. Sangrado al sondaje 2° control = Sangrado al sondaje inicial				
b. Sangrado al sondaje 1° control > Sangrado al sondaje inicial	g. Sangrado al sondaje 2° control < Sangrado al sondaje 1° control				
c. Sangrado al sondaje 1° control = Sangrado al sondaje inicial	h. Sangrado al sondaje 2° control > Sangrado al sondaje 1° control				
d. Sangrado al sondaje 2° control < Sangrado al sondaje inicial	i. Sangrado al sondaje 2° control = Sangrado al sondaje 1° control				
e. Sangrado al sondaje 2° control > Sangrado al sondaje inicial					

Test Statistics^b

Grupo		Sangrado al sondaje 1° control - Sangrado al sondaje inicial	Sangrado al sondaje 2° control - Sangrado al sondaje inicial	Sangrado al sondaje 2° control - Sangrado al sondaje 1° control
Grupo Control	Z	-8,569 ^a	-8,741 ^a	-,655 ^a
	Asymp. Sig.	,000	,000	,513
Grupo Estudio	Z	-8,342 ^a	-9,336 ^a	-1,414 ^a
	Asymp. Sig.	,000	,000	,157

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

ANEXO XIII Fotos



Figura 12 Hospital Carlos Van Buren Valparaíso.



Figura 13 Examen Periodontal.



Figura 14 Tratamiento Periodontal.



Figura 15 Box de Instrucción de Higiene.