Un agente desecante tópico en asociación con desbridamiento ultrasónico en el tratamiento inicial de la periodontitis crónica: un estudio clínico y microbiológico

Giorgio Lombardo¹, Caterina Signoretto², Giovanni Corrocher¹, Alessia Pardo,¹ Jacopo Pighi¹, Angela Rovera¹, Francesca Caccuri³, and Pier Francesco Nocini¹

Título Consecutivo: "Desbridamiento ultrasónico asistido por agente desecante tópico"

PALABRAS CLAVE: Periodontitis, desinfección, carga bacteriana anaeróbica, desbridamiento ultrasónico, agente tópico.

Autor Correspondiente:
Giorgio Lombardo
Departamento de Cirugía, Escuela de Odontología
Universidad de Verona, Italia
e-mail: giorgio.lombardo@univr.it

¹Departmento de Cirugía, Escuela de Odontología, Universidad de Verona, Italia;

²Departamento de Patología y Diagnóstico, Universidad de Verona, Italia;

³ Departamento de Biología Molecular y Medicina Translacional, Universidad de Brescia, Italia

RESUMEN

Eficaz desbridamiento subgingival es crucial para prevenir infecciones sistémicas graves en pacientes hospitalizados. La falta de cumplimiento y lo poco práctico de repetir el tratamiento en un corto espacio de tiempo son barreras para el desempeño de escalamiento en boca completa y planificando de raíz (SRP). El objetivo de este estudio aleatorio fue evaluar los efectos clínicos y microbiológicos de la administración coadyuvante de un líquido desecante suministrado localmente con propiedades higroscópicas moleculares (HYBENX® tejido oral descontaminante TM; HBX) en asociación con el desbridamiento ultrasónico sub-gingival (UD) en un entorno hospitalario. Dieciséis pacientes que presentan periodontitis crónica moderada a severas fueron seguidos aleatoriamente 3 meses en un estudio prospectivo, de boca dividida, ciego simple. Al inicio del estudio (T1) de control y de prueba fueron tratados con supra y subgingival UD con o sin la asociación de un líquido desecante suministrado localmente (HBX). El tratamiento se repitió después de 6 semanas (T2). Los parámetros clínicos y microbiológicos fueron evaluados en la T1, T2 y a los 3 meses (T3). Los sitios del grupo de prueba presentaron una reducción significativamente mayor en el índice de placa visible (VPI), sangrado en las puntuaciones de sondaje (BOP) y índice gingival (IG) en T2 y T3 en comparación con los sitios del grupo de control. HBX como monoterapia llegó a la misma reducción de la carga bacteriana como UD. En comparación con UD, un tratamiento combinado HBX-UD dio lugar a una mayor reducción de la carga bacteriana estadísticamente significativa inmediatamente después del tratamiento. Una carga bacteriana anaeróbica significativamente menor aún estaba presente en la T2. Los datos obtenidos muestran que la disminución de los signos inflamatorios y la reducción de la carga bacteriana se pueden obtener a corto plazo por la asociación tópica del agente desecante HBX con UD.

INTRODUCCION

La presencia de la placa bacteriana, estructurada como Biopelicula, representa el principal factor etiológico implicado en la iniciación y progresión de la periodontitis (Offenbacher, 1996). La terapia periodontal preventiva efectiva se centra en procedimientos anti-infecciosos destinados a reducir o incluso erradicar los organismos patógenos encontrados en la placa dental asociada con la Biopelicula. Escalamiento manual y alisado radicular (SRP) realizado en sextante, cuadrante o de boca completa ha sido considerado tradicionalmente el tratamiento de elección para obtener desbridamiento subgingival meticuloso, y se ha demostrado ser eficaz en la mejora de las condiciones de salud gingival y en la reducción de la inflamación periodontal (Adriaens and Adriaens, 2004, Badersten et al, 1984, Cobb, 1996, Kaldahl et al, 1996, Pihlstrom et al, 1983, Ramfjord et al, 1987, Suvan, 2005). Sin embargo este procedimiento consume mucho tiempo y es agotador para el paciente, y puede no ser adecuado en un entorno hospitalario. En la última década procedimiento de desbridamiento ultrasónico de boca llena (FMUD) ha demostrado ser al menos tan eficaz como la cuadrante SRP, pero más fácil de realizar y mas tolerado por los pacientes (Smart et al, 1990, Tunkel et al, 2002, Walmsley et al 2008). Sobre esta base, FMUD ha sido ampliamente adoptado entre los médicos, sobre todo por razones ergonómicas. Sin embargo, independientemente del método de instrumentación subgingival aplicado, en algunos pacientes la resolución completa de ciertos sitios de lesiones inflamatorias no podría lograrse, ya sea por procedimientos manuales o mecánicos, lo que obligó a los médicos a sesiones de tratamiento repetidas en un corto espacio de tiempo para erradicar la infección (Greenstein, 2002; Serino et al, 2001; Tomasi et al, 2006; Tonetti et al, 1998). En un entorno hospitalario donde los pacientes a menudo presentan deficiencias físicas y / o condiciones limitantes que requieren servicios especializados o programas de salud integrados, es mucho más apropiado proporcionar sesiones de tratamiento individual cortas y sin dolor con la eficacia antibacteriana más alta posible . En los últimos años, la administración tópica adyuvante de antimicrobianos se ha propuesto para mejorar la eficacia de desbridamiento subgingival. Con el uso coadyuvante de liberación controlada, agentes antibióticos suministrados localmente se ha demostrado que mejora significativamente los resultados del tratamiento de desbridamiento periodontal especialmente en los bolsillos profundos (Hallmon and Rees, 2003, Hanes and Purvis, 2003, Lang et al, 2008, Quirynen et al, 2002, Wennstrom et al, 2001). Sin embargo, en caso de recaída de la enfermedad, la preocupación por el riesgo de la aparición de cepas bacterianas resistentes se recomienda la administración prudente y repetitiva. (Herrera et al, 2008, Walker et al, 2000). Cuando se ha sugerido el uso de agentes antisépticos para mejorar la eficacia UD, se han encontrado resultados favorables pero a veces contradictorios y de baja magnitud (Del Peloso Ribeiro et al,

2006, Koshy et al, 2005, Leonhardt et al, 2007, Rosling et al, 2001).

Hay varios factores que pueden obstaculizar gravemente la efectividad de la instrumentación subgingival y la acción local terapéutica farmacológica (D'Aiuto *et al*, 2005, Tomasi *et al*, 2007 pero el principal mecanismo de protección bacteriana sigue siendo su organización en una Biopelicula (Socransky and Haffajee, 2002).

En Biopeliculas viven microorganismos en una biomatriz hidratada autoproducida constituida de 10 a 30% en sustancias poliméricas extracelulares y el 70% en agua, lo que dificulta los intentos mecánicos a la eliminación completa de la Biopelicula durante la terapia básica y evita que los agentes antimicrobianos alcancen los objetivos bacterianos previstos en el la zona subgingival (Marsh, 2005, Stoodley, *et al*, 2002).

Sobre la base de su estructura porosa y alto contenido de agua, se puede esperar de este bio-matriz que pueda perder su integridad una vez expuesta a la acción tópica de un fuerte agente desecante con propiedades higroscópicas y la Biopelicula subgingival se volvió particularmente vulnerable a los procedimientos de eliminación mecánicos.

Recientemente, se han proporcionado datos en humanos sobre la seguridad y eficacia de un nuevo producto con fuertes propiedades de desecación molecular introducidas para uso tópico en el tratamiento de aftas orales (Porter *et al*, 2009). Este producto es una solución líquida simple de los compuestos fenólicos sulfonados, que se ha demostrado que poseen fuertes propiedades de contacto desecante: cuando se coloca sobre el material orgánico susceptible la mezcla absorbe instantáneamente agua libre y agua atada electrostáticamente y desnaturaliza la estructura molecular de la unión de la materia orgánica.

Basándonos en nuestro conocimiento, no había ningún estudio clínico controlado con anterioridad en la literatura que evalúa la seguridad y los posibles efectos benéficos de la administración preventiva tópica de un agente desecante como un complemento de la instrumentación subgingival en el enfoque del tratamiento de la periodontitis crónica.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio prospectivo, ciego simple, estudio de boca dividida fue evaluar la seguridad y la eficacia de un agente oral disruptor de la Biopelicula (HYBENX® tejido oral descontaminante TM; HBX) como un complemento para mejorar la eficacia antibacteriana supra y subgingival UD.

MATERIALES Y METODO

Diseño de Estudio

El estudio fue diseñado como de boca dividida, aleatorio controlado, prospectivo, de un solo enmascarado de 3 meses para comparar los resultados clínicos y microbiológicos del procedimiento de desbridamiento ultrasónico de boca completa en asociación con la administración tópica supra y subgingival de una exposición de líquido descontaminante de tejido oral con propiedades higroscópicas en el enfoque del tratamiento inicial de la periodontitis crónica (*Figura 1*). El protocolo experimental fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Verona (Prot. HX-GL-ITA1. Fecha de Aprobacion: 2013-20-11), y todos los pacientes fueron informados sobre la naturaleza del tratamiento propuesto y firmaron el consentimiento informado.

Población De Estudio

Todos los pacientes que participaron en este estudio fueron reclutados del grupo de pacientes periodontales de la Clínica de Odontología y Cirugía Maxilofacial de la Universidad de Verona, Italia. Veinte sujetos fueron reclutados originalmente de acuerdo con el protocolo. Los exámenes en el presente estudio se llevaron a cabo a partir de enero de 2014 al junio de 2014. *Criterios de inclusión*:

- diagnóstico de periodontitis crónicas leves o graves por la presencia de bolsillos periodontales con una pérdida de inserción clínica >5 mm, sangrado al sondaje (BOP) y la pérdida ósea radiográfica (Armitage, 1999, Flemmig, 1999);
- un mínimo de 4 dientes por cuadrante (muelas del juicio no se incluyeron en el examen);
- al menos ocho dientes con bolsillo profundo (PPD)> 5 mm con signos radiográficos de pérdida ósea (sitios de clasificación);
- de los ocho dientes, al menos dos dientes tenían que presentar un PPD igual o mayor que 7 mm y sangrado después de sondaje y dos tuvieron que presentar un PPD 5-6 mm y sangrado después de sondaje;
- pacientes sanos de acuerdo con la historia clínica y juicio clínico.

Criterios de exclusion

- alergia a compuestos sulfonados;
 - instrumentación subgingival en los 3 meses anteriores a el examen de detección;
- condición cardiaca comprometida, diabetes o cualquier otra enfermedad sistémica que requeriría profilaxis antibiótica;

- embarazo o lactancia;
- consumo de drogas que podrían afectar las características clínicas de la periodontitis o la respuesta al tratamiento periodontal en los 3 meses antes del inicio del estudio (antibiótico, anti-inflamatorio anticonvulsivo, inmunosupresor y bloqueadores del canal de calcio);
- fumar.

Variables Clinicas

Los parámetros clínicos se registraron inmediatamente antes del tratamiento en la línea base, (T1), después de 6 semanas (T2) y después de 3 meses (T3).

Los parámetros fueron medidos en seis sitios en cada diente (mesiolingual, lingual, distolingual, distovestibular, bucal y mesiovestibular) utilizando una sonda manual periodontal estandarizada con marcas de 1 mm (Instrumentos quirúrgicos Bontempi, Tuttlingen, Alemania).

Los parámetros clínicos evaluados fueron los siguientes:

- Índice Visible de placa (VPI) (Ainamo y Bay, 1975): calculado dicotómicamente como el número de sitios que demuestran la acumulación de placa en la parte cervical del diente mediante la ejecución de una sonda a lo largo de la superficie del diente;
- Sangrado Al Sondaje (BoP) (Muhlemann and Son, 1971): calculado dicotómicamente como el número de sitios que demuestra el sangrado dentro de los 15 segundos después de sondaje suave de bolsillo en seis sitios por diente
- Indice Gingival (GI) (Loe and Silness, 1963): medido después de sondaje suave en cuatro sitios por diente de la siguiente manera: (0) no hay signos de inflamación, (1) signos de inflamación, pero no sangrado, (2) línea de sangrado, (3) gota de sangrado, (4) sangrado espontáneo;
- Profundidad de sondaje de la bolsa (PPD): la distancia desde el margen gingival y la parte inferior del surco o el bolsillo;
- Ubicación del Margen gingival (GM): la distancia desde la unión cemento-esmalte y el nivel de GM;
- Nivel clínico de inserción (CAL): la distancia desde la CEJ (unión esmalte cemento) a la base del surco o en el bolsillo.

Cuando el CEJ o un punto de referencia fijo (es decir, el margen de una restauración) no fue claramente identificado, un stent de acrílico personalizado con una ranura de guía sirve como referencia para la medida de recesión de CAL y GM. Parámetros clínicos se evaluaron y muestras microbianas fueron tomadas por un investigador ciego, que no participó en el tratamiento y que no fue informado de la elección de tratamientos proporcionada (PA). Antes del inicio del estudio, el investigador fue calibrado por un intra-examinador para un nivel adecuado de

de precisión y reproducibilidad en la grabación de los parámetros clínicos e índices. Tres pacientes con periodontitis crónica se inscribieron para este propósito. Medidas duplicadas para PPD y CAL se recogieron con un intervalo de 24 horas entre la primera y segunda grabación. Los coeficientes de correlación intra-clase, que se utiliza como una medida de la reproducibilidad intra-examinador tenían que ser mayor que 0,8 para la media PPD y CAL (datos no mostrados).

Prueba de sustancia y Administración

El material probado (HYBENX® Tejido de descominacion oral™, EPIEN Medical, MN USA) es una solución acuosa concentrada de compuestos aromáticos sulfonados libres de sulfato. Está autorizado para uso oral humano tanto por la FDA EE.UU. y la Comisión Europea y destinado a ser utilizado como una solución profesional para la irrigación tópica y colocación supra y subgingival durante procedimientos dentales estándar. HBX exhibe una fuerte acción desecante de contacto que ofrece desbridamiento mejorado y limpieza de la materia patológica de las superficies de tejido más allá de lo que se puede lograr con las soluciones estándar de riego mecánico actuales. Cuando se coloca sobre el material orgánico susceptible, el producto absorbe instantáneamente agua libre y agua unida electrostáticamente, la desnaturalización de la estructura molecular de la materia orgánica. Se espera que la Biopelicula sea especialmente sensible a la acción disruptiva de la solución HBX debido a su estructura porosa y alto contenido de agua. En el lado de prueba de este estudio, se administró HBX antes del tratamiento ultrasónico y se dejó en contacto con la placa de Biopelicula supra y subgingival un máximo de 60 segundos, a continuación se enjuago con agua y se evacuó.

Procedimientos Terapéuticos

Todos los tratamientos se realizaron por un solo higienista dental (el operador) experimentado con respecto a los diversos procedimientos. El operador registra el tiempo requerido para los procedimientos de instrumentación y re-instrumentación.

Visita De Tamizaje

En una visita de tamizaje, (que estaba prevista no más de 2 semanas antes del tratamiento base (T1), se realizaron exámenes generales orales y periodontales de boca completa, incluyendo el sondeo de toda la boca y la evaluación radiográfica.

En conjunto con el examen de selección, todos los pacientes fueron instruidos sobre las causas y consecuencias de la enfermedad periodontal y cómo realizar una correcta higiene bucal. Se eliminaron factores de retención de placa supragingival y se llenaron cavidades.

Procedimientos de estratificación y aleatorización y tratamiento inicial (T1)

Dos semanas después de la visita de selección todos los sujetos fueron llamados y recibieron el examen de base y la primera sesión de tratamiento (T1). Después de la exploración base e inmediatamente antes del procedimiento de tratamiento, los métodos de terapia (prueba o control) se asignaron aleatoriamente a uno de los lados del paciente utilizando un esquema predeterminado generado aleatoriamente por computador. Después de los procedimientos aleatorios, en el lado de prueba, inmediatamente antes de la instrumentación ultrasónica todos los sitios recibieron una administración supragingival de la sustancia estudiada. Todos los sitios muestran una PPD >5 mm a T1 (Sitios De Calificación) recibió una administración subgingival coadyuvante del producto de 45-60 segundos. Esto se demostró poco a poco por el uso de la jeringa de entrega en el bolsillo periodontal, partiendo de la base del bolsillo, hasta alcanzar el margen gingival; se deja en su lugar para actuar por 45 a 60 segundos y enjuaga con irrigación abundante de solución salina. Dada la extensa irrigación continua proporcionada durante UD, no se utilizó placebo en el lado de control. Después de administrar HBX, todos los sitios independientes de la asignación aleatoria, se sometieron a un solo episodio máximo de 45 minutos máximo de boca completa, supra e instrumentación ultrasónica sub-gingival utilizando un escalador ultrasónico piezo ceramico (Piezon Master 400, EMS, Nyon, Suiza) equipado con puntas estándar, agua refrigerante y ajuste de potencia del 75% sin ningún tratamiento previo o posterior. El criterio para un desbridamiento subgingival profundo era una superficie radicular lisa y libre de placa bacteriana y cálculo verificado por lentes de aumento. No se se administró anestesia local durante el desbridamiento. Se aconsejó a todos los participantes no utilizar enjuague bucal antiséptico durante el curso del tratamiento, de modo que el control de placa podría alcanzarse únicamente por un cepillado dental

Seis semanas de re-evaluación y tratamiento repetido (T2)

Después de 6 semanas (T2) los pacientes fueron programados para la re-evaluación, y todos los sitios de clasificación (es decir, sitios que muestran PPD >5 mm al inicio del estudio) se sometieron a instrumentación subgingival ultrasónica y administración de HBX siguiendo el protocolo de tratamiento basal programado, independientemente del estado de BoP

Re-evaluacion de (T3) tres meses

óptimo.

A los tres meses (T3) se realizó una re-evaluación clínica final. Cualquier asignación de exámenes de intervalo al tratamiento fue ocultada al examinador.

Evaluación de Tiempo de tratamiento

En cada sesión de tratamiento, el operador registra por separado el tiempo requerido para la instrumentación ultrasónica para cada lado de tratamiento; en el lado de prueba también se le pidió que registrara por separado el tiempo requerido para la administración tópica de la sustancia estudiada.

Percepción del tratamiento del paciente

La percepción del tratamiento del paciente se registró al final de la primera sesión de tratamiento mediante una escala analógica visual (VAS). Valor de cero indica la ausencia de dolor y el 100 un dolor insoportable. Inmediatamente después se les pidió tratamiento a todos los pacientes para marcar el nivel de dolor que experimentaban en el tratamiento secundario de prueba y control. Como parámetro para el malestar del paciente, también se les pidió que registraran si experimentaban hipersensibilidad postoperatoria subjetiva durante la primera semana después de la sesión de tratamiento.

Examen Microbiologico

Al inicio del estudio, después de la asignación al azar, muestras de placa subgingival (aproximadamente 1 mg) se recogieron de cada paciente antes del tratamiento (T1a) e inmediatamente después del tratamiento (T1b). Los procedimientos se repitieron antes del tratamiento, después de 6 semanas (T2) y después de 3 meses (T3). Para evaluar si el agente tópico tiene cierta eficacia, incluso si se administra solo, en los sitios de grupo de prueba el procedimiento de muestreo también se repitió inmediatamente después de la administración tópica (T1b). Las muestras fueron recolectadas utilizando una cureta Gracey esteril periodontal de 3/4 al menos, a partir de dos sitios de calificación mesiovestibular o distobucales, posiblemente comparables para PPD, posición y tipo de diente, tanto en control como en los lados de prueba de la boca.

Después de una cuidadosa eliminación de la placa-supra gingival del diente se aisló con rollos de algodón y la cureta insertada en la parte inferior del bolsillo se trasladó coronalmente en contacto con la superficie de la raíz, y con un solo golpe de escalado eliminar la mayor cantidad de placa apical. Cada muestra de placa fue inmediatamente suspendida en un tubo estéril que contiene 1 ml de medio de tioglicolato (BD Difco) guardado en fusión del hielo, y transferida en condiciones anaeróbicas sin agitación al laboratorio para evaluación microbiológica. El tiempo máximo entre la recogida de muestras y procesamiento de laboratorio fue de 1 hora. La evaluación de las muestras microbianas fue ciega. Antes de los procedimientos microbiológicos, muestras de placa se agitaron a fondo durante 30 s en un mezclador Vortex y se expusieron durante 30 s con un baño ultrasónico (Branson mod. 1210).

Este tratamiento fue el mínimo necesario para obtener la mayor desagregación y dispersión de bacterias en la muestra sin interferencia con culturabilidad(datos no presentados). Diluciones SuiTab. (10 fold) de cada muestra de placa se colocaron en Columbia agar (5% de sangre de oveja, BD Difco) para evaluar un recuento de bacterias aerobicas facultativas y Schaedler K-V agar que contiene 5% Sangre de oveja, kanamicina y vancomicina (BD Difco) para evaluar recuentos de bacterias anaerobias estrictas.

Las placas se incubaron a 37 ° C durante 48 horas: placas de sangre Columbia agar de en una atmósfera enriquecida con 5% de CO2 como se ha descrito previamente (Signoretto, et al, 2013) mientras que las placas de sangre SCHAEDLER se colocaron en una cámara anaeróbica (Whitley DG 250 de estación de trabajo anaeróbico , Don Whitley Scientific, Shipley, Reino Unido) con una atmósfera compuesta de 85% de nitrógeno, 10% de hidrógeno y 5% de CO2 (Signoretto, et al, 2014). Las colonias resultantes fueron contadas y se reportaron los números por mg de placa de muestreado.

Análisis De Los Datos

El sitio fue considerado como la unidad de evaluación. El parámetro de resultado primario fue el cambio en la BoP. Debido a la ausencia de datos anteriores para basar el cálculo del tamaño de la muestra, el número de pacientes fue elegido en base a estudios similares (Christgau, *et al*, 2007).

Los resultados de los parámetros secundarios fueron los cambios en la puntuación de VPI, valor de GI, y UFC de bacterias / ml diferencias, así como la aparición de hipersensibilidad de raíz entre los métodos.

La distribución de variables continuas se analizó inicialmente con la prueba de Shapiro-Wilk W, y los datos, debido a su desviación de la distribución de Gauss, se reportan como rango mediano intercuartil (IQR). Para permitir la comparación con otros estudios publicados, los valores medios y la desviación estándar también se reportaron.

Las comparaciones de los datos microbiológicos se realizaron entre los recuentos totales cultivables aeróbicos y anaeróbicos en la línea base, inmediatamente antes (T1a) e inmediatamente después de la finalización de la repetición del tratamiento (T1b), y después de 6 semanas (T2) y 3 meses (T3) desde la línea de base . El análisis estadístico se llevó a cabo en los datos transformados logarítmicamente. Diferencias entre valores de la mediana del grupo de tratamiento fueron evaluados por el test suma de Wilcoxon rank.

El tiempo de tratamiento se reporta como valores medios y desviación estándar. La comparación entre el tiempo medio se ha realizado mediante la prueba t de Student para datos apareados.

Diferencias entre las frecuencias se evaluaron mediante la prueba de chi cuadrado, con la corrección de Yates para la continuidad.

Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y llevaron a cabo a un nivel de significación de p <0,05. El análisis se realizó mediante el uso de Stata / SE 10 (College Station - USA).

RESULTADOS

Cuatro pacientes no se presentan a todas las citas a causa de incumplimiento de las citas programadas por motivos no relacionados con el estudio; por lo tanto, un total de 16 pacientes completaron el estudio de 3 meses. *Tabla 1* ilustra las características demográficas de la población de estudio.

Resultado Clínico

Al inicio del estudio no se encontraron diferencias significativas en la distribución de los sitios de clasificación y en el moderado y prevalencia de bolsillos profundos (Tabla 2) o diferencias clínicas (Tabla 3) entre los sitios de grupo. Los resultados clínicos se refieren estrictamente a los sitios de clasificación. (Tabla 4) En este estudio, cuando se compararon las diferencias con la línea de base entre los sitios de grupo el tratamiento de ensayo causó tanto en T2 y T3 en reducciones significativamente mayores VPI, BoP, GI que en el tratamiento de control, pero no presentó diferencias significativas en el PPD, GM y CAL cambios entre los sitios de grupos en cualquier intervalo de tiempo.

Índices De Placa (VPI)

Al inicio del estudio no se presentó diferencia estadística entre los sitios de grupo en relación con el índice de placa visible (VPI). (Prueba: 26.2%; Control:28,7%) (*Tabla 3*).

Tanto en T2 y T3 se encontró en una puntuación significativamente más baja VPI en los sitios del grupo de ensayo que en los sitios de grupo de control [VPII a T2: Prueba =7,9%; Control 19,4%; (p<0.0001)] [VPII a T3: Prueba =10,9%; Control 23,7; (p<0.0001)] (Tabla 4).

Sangrado al sondaje (BoP)

En el presente estudio los cambios BoP representaron el parámetro de resultado primario. En T2 una puntuación significativamente más baja BoP se encuentro en los sitios de grupo de prueba (p <0,0001) y BoP en T2 se redujo en un 20,4% en los sitios de grupo de control y un 42,2% en los sitios de grupo de prueba. En T3, una significativa reducción del valor de BoP fue evidente en los sitios del grupo control (p <0,0001), y BoP en comparación con T2 se redujo en un 17,3% en los sitios del grupo de control y un 0,1% en los sitios de grupo de prueba. Sin embargo, en T3,en una mayor puntuación de BoP se encontró una reducción entre el inicio y T3 en los sitios de grupo de prueba (42,3%) más que en los sitios del grupo control (37,7%), con una diferencia significativa en la puntuación de BoP entre los dos grupos (p<0.0001) (*Tabla 4*).

Con el fin de descartar una posible acción de confusión del factor higiene oral en la puntuación final BoP, el efecto de VPI en BOP se evaluó tanto en T2 y en T3. A En T2 el BOP se relacionó significativamente con el tratamiento (UD vs HBX-UD, p <0,0001) y con el valor inicial BOP (p <0,0001), pero no a VPI. Se obtuvieron los mismos resultados para BOP en T3.

Valor del índice gingival (GI)

Al inicio del estudio no hubo diferencia estadística entre los sitios del grupo con respecto a los valores medianos de Índice gingival (Prueba: 2, IQR 1-2; Control: 2, IQR 1-3) (Tabla 3).

Tanto en T2 (Prueba: 0, IQR 0-1; control: 1, IQR 0-2) y en T3 (Prueba: 0, IQR 0-1; control: 0, IQR 0-2) el valor medio fue significativamente menor en el grupo de prueba que en el grupo control (p <0,0001 para ambos) (Tabla 4). Al inicio del estudio, un porcentaje similar de sitio clasificatorio en el grupo de prueba y en el grupo de control presento inflamación severa (GI=3) (Tabla 3)

A las 6 semanas después del tratamiento, la prevalencia de los sitios severamente inflamados (= 3) disminuyó significativamente de 22,8% a 3,2% en los sitios del grupo de prueba (p<0.000l) y del 25,7% al 17,8% en los sitios del grupo control (p = 0,004).

A los 3 meses, 6 semanas después del tratamiento repetido, 2,6% de los sitios en el grupo de prueba y el 7,9% en el grupo control presentaron inflamación severa, con una diferencia significativa entre los grupos (p<0.000l) (Tabla 4).

Sondeo de Profundidad (PPD)

Al inicio del estudio no hubo diferencia estadística en media PPD entre los sitios de grupos. (Prueba: 5.54±1.5 mm; Control: 15.55±1.4 mm) (*Tabla 3*).

El PPD fue significativamente menor en los sitios del grupo de prueba tanto en T2 (Test: 4.67 ± 1.4 mm; Control: 5.05 ± 1.6 mm, p<0.000l) como en T3 (Prueba: 4.69 ± 1.7 mm; Control: 4.95 ± 1.7 mm, p=0.04) (*Tabla 3*). En comparación con el valor inicial, PPD mostró una reducción significativamente mayor en los sitios de grupo de prueba que en los sitios del grupo de control, tanto en T2 [control 0 (0/1) - 0.51 ± 1.2 mm vs prueba 1 (0/2) - 0.87 ± 1.3 mm - P<0.0001] como en T3 [control 0 (0/2) - 0.60 ± 1.4 mm vs prueba 1 (0/2) - 0.85 ± 1.5 mm - P<0.0038] (*Tabla 4*).

Nivel de margen gingival (GM) y nivel de inserción clínica (CAL)

Sólo se encontraron cambios mínimos GM y CAL en T2 y en T3 en los dos sitios del grupo de tratamiento en comparación con la línea de base, y no se encontraron diferencias significativas entre los sitios de los grupos de tratamiento (Tabla 4).

La percepción del tratamiento del paciente y la hipersensibilidad postoperatoria subjetiva

Basado en los criterios descritos para la evaluación de la percepción del tratamiento de los pacientes, 4 pacientes reportaron ningún dolor durante el tratamiento en los sitios del grupo de prueba, 9 pacientes se quejaron de dolor leve y 3 pacientes de dolor moderado. En los sitios del grupo de control, 3 pacientes manifestaron no tener dolor, 8 pacientes se quejaron de dolor leve, y 5 pacientes de dolor moderado.

Durante la primera semana del postoperatorio, 8 pacientes del lado de control y 3 pacientes del lado de prueba se quejaron de hipersensibilidad postoperatoria subjetiva.

En comparación con el grupo de control, se experimentó un nivel significativamente menor de dolor durante el tratamiento en el grupo de prueba (p <0,0001), pero no para la hipersensibilidad dentinal subjetiva durante la primera semana postoperatoria, incluso si se demostró una tendencia a una significación estadística (p = 0,06, NS) (tabla 5).

El tiempo dedicado para el tratamiento

Basándose en los criterios descritos para la finalización del tratamiento, durante la primera sesión de tratamiento, el tiempo medio utilizado para el desbridamiento ultrasónico fue $22 \pm 2,9$ minutos en los sitios del grupo de control y $18 \pm .3.8$ en los sitios de grupo de prueba (p=0.0011).

Durante la segunda sesión de tratamiento, los valores respectivos para la instrumentación subgingival fueron 20.6 ± 2.8 minutos en los sitios del grupo de control y 16.1 ± 3.2 en los sitios del grupo de prueba (p = 0.002).

En los sitios de grupo de prueba el tiempo necesario para la administración subgingival de la sustancia estudiada era 5.1 ± 0.8 minutos durante la primera sesión de tratamiento y 4.8 ± 0.6 en el segunda sesión. Tomando en conjunto el tiempo servido para el tratamiento al inicio del estudio y a las 6 semanas, los tratamientos en los lados del grupo de control requieren un total de 42.8 ± 5.5 minutos, mientras que el tiempo total de tratamiento en los lados del grupo de prueba fue $44.8 \pm .7.7$. La diferencia horaria entre los dos enfoques de tratamiento no resultó estadísticamente significativa (Tabla 6).

Resultados Microbiológicos

Los resultados microbiólogicos se reportaron en la Tabla 7. Para permitir una evaluación de los recuentos totales de cambios cultivables en la población aeróbica (AER) y anaeróbica (ANAER), a diversos exámenes en un intervalo de tiempo, se obtuvieron muestras microbiológicas de 38 sitios preseleccionados calificados, respectivamente, en el tratamiento de grupos de evaluación y control.

Al inicio del estudio las diferencias de carga bacteriana entre los grupos no fueron significativas. Al final de la sesión de primer tratamiento (Tic), ambos procedimientos causaron una reducción estadísticamente significativa de la carga bacteriana aeróbica y anaeróbica en comparación con la línea de base (p<0.0001 para ambos).

Después de 6 semanas (T2) redujo significativamente las cargas bacterianas anaeróbicas que estaban presentes en ambos sitios de tratamiento de grupo comparado con el valor inicial (p <0,0001 para el grupo de prueba, p = 0,01 para el grupo de control), mientras que para cargas bacterianas aeróbicas se encontró una reducción leve significativa para la prueba grupo (p = 0,02), pero ninguna reducción en el grupo de control. La administración repetida de tratamiento no proporcionó ningún cambio entre T2 y T3 en los sitios del grupo de prueba.

En T3 en comparación con el valor inicial, ambos tratamientos de grupo presentaron una significativa reducción similar en la carga bacteriana anaeróbica en comparación con el valor inicial (p = 0,0001 para el grupo control, p < 0,0001 para grupo de prueba), mientras que no se presentaron diferencias en la carga bacteriana aeróbica.

Cuando los resultados se compararon entre los grupos, el análisis estadístico intergrupal demostró que T1b en los sitios de grupo de prueba la simple administración de HBX proporcionó reducciones en las cargas bacterianas similares a UD en T1c en los sitios del grupo de control (Figura 2), y cuando se compararon los resultados entre los grupos en T1c, el tratamiento HBX-UD proporcionó una significativa reducción dos veces mayor que en el UD en ambas especies aeróbicas y anaeróbicas.En T2 se encontraron los niveles más bajos significativos de la carga bacteriana anaeróbica en los sitios de grupo de prueba (p = 0,018), mientras que no se detectaron diferencias entre los sitios de grupo para la carga bacteriana aeróbica. Después de 3 meses y dos administraciones repetidas de tratamiento, ambos grupos de tratamiento presentaron reducciones estadísticamente significativas en la carga bacteriana anaeróbica en comparación con la línea de base, pero el análisis no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

DISCUSION

El objetivo principal de la primera aproximación al tratamiento de la periodontitis crónica es proporcionar y mantener el control adecuado de infecciones en áreas supra y subgingivales.

El objetivo de este estudio aleatorio prospectivo controlado de boca dividida de 3 meses fue evaluar si la administración tópica de una solución desecante (HBX) puede mejorar el resultado clínico y microbiológico de la instrumentación ultrasónica estándar en pacientes con periodontitis crónica. Para obtener el mejor momento de reproducción y condiciones operativas con respecto a un hospital donde tiene que ser proporcionada por el mayor número de pacientes con el mejor desbridamiento supra y subgingival ultrasónico posible, sólo se permitió 50 minutos por sesión para cada tratamiento de boca completa, y sólo se utilizaron las puntas estándar como insertos de instrumentación ultrasónica tanto supra como subgingival para tratar todos los sitios .Puesto que no hay evidencia en la literatura de que una irrigación subgingival con solución salina o con agua antes de UD puede mejorar los resultados clínicos o microbiológicos, y debido a que el procedimiento UD proporciona irrigación continua, no se utilizó placebo en el lado de control. Para evaluar un posible efecto aditivo, tratamientos repetidos fueron proporcionados después de 6 semanas. Los parámetros clínicos y microbiológicos fueron evaluados al inicio del estudio, después de 6 semanas y después de 3 meses. (Los resultados clínicos y microbiológicos se reportan, respectivamente, en tablas 3 y 4). Los resultados a corto plazo demostraron que después de 6 semanas de tratamiento ambos procedimientos proporcionan una reducción significativa BoP después de 6 semanas en comparación con el valor inicial (P<001), y que las reducciones significativamente mayores de puntuación BoP se proporcionan en los sitios de grupo de prueba del tratamiento UD + HBX que en

sitios del grupo de control de la UD estándar: después de una sola sesión de tratamiento BoP resulto una reduccion dos veces mayor en los sitios del grupo de ensayo que en los sitios de grupo de control. Cuando se evaluaron los resultados después de tres meses de tratamiento UD + HBX todavía se presentaba un mejor rendimiento general en términos de reducción de la inflamación gingival. Cabe destacar que, incluso si el tratamiento repetido proporciona efectos significativos sólo en los sitios del grupo de control y no hay cambios en los sitios del grupo de prueba, todavía se encontraron reducciones superiores de BoP en los sitios del grupo de prueba en T3 (Tabla 4). Como se informó en la literatura (Paolantonio et al., 2009), la puntuación BOP ofrece la ventaja de la comparabilidad con otros estudios, pero presenta inconvenientes para determinar las diferencias en la gravedad de la inflamación. Los sitios que sangraban profusamente al inicio del estudio muestran una puntuación BOP invariable incluso en caso de la notable reducción de la inflamación y sangrado pobre después del tratamiento. Por lo tanto, GI se evaluó para permitir una mejor comprensión de los cambios en la severidad de la inflamación gingival entre sitios del grupo. Los resultados mostraron que después de seis semanas no sólo la prevalencia de áreas de sangrado, sino también la gravedad de los signos de inflamación fue significativamente más reducida en los sitios del grupo de ensayo que en los sitios del grupo control (Tabla 4), y un porcentaje estadísticamente mayor porcentaje de sitios de calificación mejoró su Índice gingival de un GI = 3 a un GI = 0 valor (prueba: 56,1%; Control: 25,4%, p <0,0001). Cuando se evaluaron los resultados después de tres meses, el tratamiento UD + HBX presentó un mejor rendimiento global en términos de reducción de la inflamación gingival.

Incluso si en el presente estudio todos los pacientes presentaron un nivel estándar de higiene oral y un cumplimiento durante todo el período experimental, las puntuaciones significativamente más bajas de VPI fueron encontrados en los lados de prueba más que en los lados de Control en cualquier examen de intervalo. La posible acción de confusión del factor de higiene oral en el puntuación final BoP se evaluó con un modelo multivariado logistico con BoP en T2 y T3 como variables dependientes, VPI se añadió como regresor y no se evidencio ningún efecto sobre BoP en T2 y en T3.HBX es un fuerte desecante de contacto, por lo que podría ser la hipótesis de que la aplicación HBX en dentina expuesta podría dar lugar a un aumento del dolor y sensibilidad. Cuando se les pidió a los pacientes que se refirieran a su percepción del tratamiento, de acuerdo con la literatura (Leonhardt et al, 2007, Wennstrom et al, 2005) indicaron a UD como un procedimiento que se podía tolerar bien, pero la mayoría de ellos experimentaron bajos niveles de dolor y menos incidencia de hipersensibilidad dentinal subjetiva en los lados de ensayo después del tratamiento combinado UD + HBX frente a aquellos tratados solamente con UD en el lado de control (Tabla 5). Además, el tiempo dedicado a la administración de toda la boca de HBX añadió aproximadamente 5 minutos por sesión de tratamiento, y no afectó significativamente el tiempo total de tratamiento en el lado de prueba contra el lado de control (Tabla 6).

Por otro lado, cuando las reducciones PPD y Cal se evaluaron como indicadores de resultados clínicos exitosos, en contraste con los efectos positivos mostrados en los signos de inflamación gingival, ambos métodos de terapia en ambos sitios de tratamiento de grupo en cualquier intervalo de tiempos proporcionaron resultados muy pobres (Tabla 4). Probablemente, el uso de inserciones, periodontales delgadas como sondas podrían mejorar la eficacia mecánica del desbridamiento subgingival ultrasónico (Clifford et al, 1999, Dragoo, 1992), especialmente en sitios profundos, y de la misma manera, se habrían podido obtener mejores resultados si se hubiese tenido más tiempo disponible para la instrumentación, pero esto no se permitió por las condiciones experimentales de este estudio. Sin embargo, la posibilidad de obtener mayor reducción de la inflamación gingival después de sólo un tratamiento, y al mismo tiempo mantener los resultados en el tiempo puede tener un significado clínico, especialmente para pacientes que necesitan los mejores resultados en la sesión de tratamiento más corta y sin dolor como sea posible.

Junto con otras variables, BoP es una parte esencial de una serie de métodos de evaluación de riesgo periodontal (Lang y Tonetti, 2003, Page et al, 2002, Trombelli et al, 2009) y la falta de sangrado al sondaje es un factor predictivo para la futura unión de estabilidad y supervivencia de los dientes (Lang et al, 1990, Matuliene et al, 2010), incluso si se toma como un solo indicador clínico (Joss et al, 1994).

Si la prevalencia de BoP en boca llena <25% se considera en la literatura para ser el punto de corte por debajo del cual es razonable esperar un riesgo significativamente menor de progresión de la enfermedad, es digno de atención que incluso bajo las limitaciones de este estudio, el tratamiento UD + HBX alcanza este punto final deseable del tratamiento después de una sola sesión y se mantienen resultados estables de hasta 3 meses, mientras que UD no alcanzó un resultado similar, incluso después de 3 meses y dos instrumentaciones repetidas. Para investigar los efectos antibacterianos y las respuestas del huésped consiguientes a los bolsillos 37 y 36 bolsillos han sido identificados para su examen de placa subgingival con métodos culturales de prueba y sitios del grupo de control, respectivamente. Las diferencias en los dos recuentos de bacterias anaerobias y aerobias totales no fueron significativas al inicio entre los sitios de grupo.

Como era de esperarse por la literatura (Leonhardt y otros, 2007, Miyazaki et al, 2003, Paolantonio et al, 2009), los resultados de este estudio demostraron que la instrumentación ultrasónica proporciona una eficacia significativa bactericida a corto plazo y que un nuevo crecimiento bacteriano gradual tiene lugar después de 1,5 meses. Cuando se evaluó el efecto adyuvante de una solución antiséptica de 0,1% de Povidone-iodine en la literatura, ningún beneficio adicional se encontró en las frecuencias de detección de los principales patógenos periodontales después de 1 mes y 3 meses en comparación con la línea de base (Del Peloso Ribeiro *et al*, 2006).

En el presente estudio, HBX demostró poseer un efecto bactericida incluso si se administra por vía tópica como monoterapia, proporcionando en los sitios del grupo de prueba la misma disminución de la carga bacteriana que se encuentran en los sitios de grupo Control después de la administración de UD. Cuando se administró adjuntamente a la UD, la eficacia bactericida inmediata y de corto plazo de la instrumentación ultrasónica mejoró considerablemente.

Después de 6 semanas, incluso si de acuerdo con la literatura, un nuevo crecimiento bacteriano sustancial ocurrió en ambos grupos de tratamiento, una reducción significativamente mayor de la carga bacteriana anaeróbica se presentó aun en los sitios tratados con UD + HBX . De acuerdo con los resultados clínicos, el tratamiento repetido en T2 resultó eficaz, especialmente en los sitios de grupo de control, donde se presentó un efecto antibacteriano adicional que permitió un mejor control de bacterias en T3. Consiguiente al examen de 3 meses en ambos grupos de tratamiento se encontraron reducciones significativas en las cargas bacterianas anaeróbicas en comparación con la línea de base, y se pueden sugerir que en las condiciones experimentales de este estudio, sesiones de tratamiento repetidas podrían no sólo mejorar los resultados clínicos, sino también podrían mejor el control bacteriano.

CONCLUSIONES

Este estudio clínico y microbiológico de 3-meses apoya la conclusión de que la administración tópica supra y sub-gingival de un agente desecante con propiedades anti- Biopelicula aumenta la eficacia bactericida de la instrumentación ultrasónica subgingival.

Bajo las limitaciones de este estudio, el tratamiento de prueba resultó en un, procedimiento mejor, tolerado por los pacientes, y, en comparación con el tratamiento de control, proporcionó una mayor reducción en la inflamación gingival y carga bacteriana anaeróbica, mientras que no se detectaron efectos significativos sobre PPD, CAL y GM

Sobre la base de estos resultados, nuevos estudios con un diseño diferente (es decir: la administración tópica del agente no sólo antes sino también después de desbridamiento para asegurar una limpieza óptima; el uso de puntas delgadas periodontales en los sitios profundos; sin limitaciones en el tiempo permitido para el tratamiento) cohortes más grandes y muestras están podrían seguir respaldando las conclusiones de este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Luisa Zanolla, Departamento de Cardiología de la Universidad de Verona, por la asistencia estadística y a la Dr. Anna Bertoncelli, Departamento de Patología y Diagnóstico de la Universidad de Verona, por soporte técnico.

REFERENCIAS

- Adriaens P.A., and Adriaens L.M. (2004). Effects of Nonsurgical Periodontal Therapy on Hard and Soft Tissues. *Periodontal* 2000. **36**, 121-145.
- Ainamo J., Bay I. (1975). Problems and Proposals for Recording Gingivitis and Plaque *Int Dent J.* **25**, 229-235.
- Armitage G.C. (1999). Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol.* **4**, 1-6.
- Badersten A., Nilveus R, Egelberg J. (1984). Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy. Ii. Severely Advanced Periodontitis. *J Clin Periodontol.* **11**, 63-76.
- Christgau M., Manner T, Beuer S., Hiller K.A., Schmalz G. (2007). Periodontal Healing after Non-Surgical Therapy with a New Ultrasonic Device: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Periodontol.* **34**, 137-147.
- Clifford L.R., Needleman I.G., Chan Y.K. (1999). Comparison of Periodontal Pocket Penetration by Conventional and Microultrasonic Inserts. *J Clin Periodontol.* **26**, 124-130.
- Cobb CM. (1996). Non-Surgical Pocket Therapy: Mechanical. Ann Periodontol. 1, 443-490.
- DAiuto F., Ready D., Parkar M., Tonetti M.S. (2005). Relative Contribution of Patient-, Tooth-, and Site-Associated Variability on the Clinical Outcomes of Subgingival Debridement. I. Probing Depths. *J Periodontol.* **76**, 398-405.
- Del Peloso Ribeiro E., Bittencourt S., Ambrosano G.M., Nociti F.H. Jr., Sallum E.A., Sallum A.W., Casati M.Z. (2006). Povidone-Iodine Used as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Furcation Involvements. *J Periodontol.* 77, 211-217.
- Dragoo M.R. (1992). A Clinical Evaluation of Hand and Ultrasonic Instruments on Subgingival Debridement. 1. With Unmodified and Modified Ultrasonic Inserts. *Int J Periodontics Restorative Dent.* **12**, 310-323.
- Flemmig TF (1999). Periodontitis. Ann Periodontol. 4, 32-38.
- Greenstein G. (2002). Full-Mouth Therapy Versus Individual Quadrant Root Planning: A Critical Commentary. *J Periodontol.* **73**, 797-812.
- Hallmon W.W., Rees T.D. (2003). Local Anti-Infective Therapy: Mechanical and Physical Approaches. A Systematic Review. *Ann Periodontol.* **8**, 99-114.
- Hanes P. J., Purvis J.P (2003). Local Anti-Infective Therapy: Pharmacological Agents. A Systematic Review. *Ann Periodontol.* **8**, 79-98.
- Herrera D., Alonso B., Leon R, Roldan S., Sanz M. (2008). Antimicrobial Therapy in Periodontitis: The Use of Systemic Antimicrobials against the Subgingival Biofilm. *J Clin Periodontol*. **35**, (Suppl.) 45-66.
- Joss A., Adler R., Lang N.P (1994). Bleeding on Probing. A Parameter for Monitoring Periodontal Conditions in Clinical Practice. *J Clin Periodontol.* **21**, 402-408.
- Kaldahl W.B., Kalkwarf K.L., Patil K.D., Molvar M.P, Dyer J.K. (1996). Long-Term Evaluation of Periodontal Therapy: I. Response to 4 Therapeutic Modalities. *J Periodontol.* **67**, 93-102.
- Koshy G, Kawashima Y, Kiji M., Nitta H, Umeda M., Nagasawa T, Ishikawa I. (2005). Effects of Single-Visit Full-Mouth Ultrasonic Debridement Versus Quadrant-Wise Ultrasonic Debridement. *J Clin Periodontol.* **32**, 734-743.
- Lang N.P, Adler R., Joss A., Nyman S. (1990). Absence of Bleeding on Probing. An Indicator of Periodontal Stability. *J Clin Periodontol.* **17**, 714-721.
- Lang N.P, W.C. Tan M.A., Krahenmann, Zwahlen M. (2008). A Systematic Review of the Effects of Full-Mouth Debridement with and without Antiseptics in Patients with Chronic Periodontitis. *J Clin Periodontol.* **35**, (Suppl.) 8-21.
- Lang N.P, Tonetti M.S. (2003). Periodontal Risk Assessment (Pra) for Patients in Supportive Periodontal Therapy (Spt). *Oral Health Prev Dent.* 1, 7-16.
- Leonhardt A., Bergstrom C, Krok L., Cardaropoli G. (2007). Microbiological Effect of the Use of an Ultrasonic Device and Iodine Irrigation in Patients with Severe Chronic Periodontal Disease: A Randomized Controlled Clinical Study. *Acta Odontol Scand.* **65**, 52-59.

- Loe H., Silness J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* **21**, 533-551.
- Marsh PD. (2005). Dental Plaque: Biological Significance of a Biofilm and Community Life-Style. *J Clin Periodontol.* **32**, (Suppl. 6), 7-15.
- Matuliene G., Studer R., Lang N.P, Schmidlin K., Pjetursson B.E., Salvi G.E., Bragger U., Zwahlen M. (2010). Significance of Periodontal Risk Assessment in the Recurrence of Periodontitis and Tooth Loss. *J Clin Periodontol.* **37**, 191-199.
- Miyazaki A., Yamaguchi T., Nishikata J., Okuda K., Suda S., Orima K., Kobayashi T., Yamazaki K., Yoshikawa E., Yoshie H. (2003). Effects of Nd:Yag and Co2 Laser Treatment and
- Ultrasonic Scaling on Periodontal Pockets of Chronic Periodontitis Patients. *J Periodontol.* **74**, 175-180
- Muhlemann H.R., Son S. (1971). Gingival Sulcus Bleeding-a Leading Symptom in Initial Gingivitis. *Helv Odontol Acta*. **15**, 107-113.
- Offenbacher S. (1996). Periodontal Diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol.* **1**, 821-878. Page R.C., Krall E.A., Martin J., Mancl L., Garcia R.I. (2002). Validity and Accuracy of a Risk Calculator in Predicting Periodontal Disease. *J Am Dent Assoc.* **133**, 569-576.
- Paolantonio M., DErcole S., Pilloni A., DArchivio D., Lisanti L., Graziani E, Femminella B., Sammartino G, Perillo L., Tete S., Perfetti G, Spoto G, Piccolomini R, Perinetti G. (2009).
 - Clinical, Microbiologic, and Biochemical Effects of Subgingival Administration of a Xanthan-Based Chlorhexidine Gel in the Treatment of Periodontitis: A Randomized Multicenter Trial. *J Periodontol.* **80**, 1479-1492.
- Pihlstrom B.L., McHugh R.B., Oliphant T.H., Ortiz-Campos C. (1983). Comparison of Surgical and Nonsurgical Treatment of Periodontal Disease. A Review of Current Studies and
- Additional Results after 61/2 Years. *J Clin Periodonto* **10**^4-54^
 Porter S.R. Al-Johani K. Fedele S. Moles D.R. (2009). Randomised Co.
- Porter S.R., Al-Johani K., Fedele S., Moles D.R. (2009). Randomised Controlled Trial of the Efficacy of Hybenx in the Symptomatic Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Oral Dis.* **15**, 155-161.
- Quirynen M., Teughels W., De Soete M., van Steenberghe D. (2002). Topical Antiseptics and Antibiotics in the Initial Therapy of Chronic Adult Periodontitis: Microbiological Aspects. *Periodontol* 2000. **28**, 72-9m
- Ramfjord S.P, Caffesse R.G, Morrison E.C., Hill R.W., Kerry G.J., Appleberry E.A., Nissle R.R.,
 - Stults D.L. (1987). 4 Modalities of Periodontal Treatment Compared over 5 Years. *J Clin Periodontol.* **14**, 445-452.
- Rosling B., Hellstrom M.K., Ramberg P., Socransky S.S., Lindhe J. (2001). The Use of Pvp-Iodine as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis. *J Clin Periodontol.* **28**, 1023-1031. Serino G, Rosling B., Ramberg P, Socransky S.S., Lindhe J. (2001). Initial Outcome and Long-Term Effect of Surgical and Non-Surgical Treatment of Advanced Periodontal Disease. *JClin Periodontol.* **28**, 910-916.
- Signoretto C, Marchi A., Bertoncelli A., Burlacchini G, Milli A., Tessarolo E, Caola I., Papetti A., Pruzzo C, Zaura E., Lingstrom P, Ofek I., Spratt DA., Pratten J., Wilson M., Canepari P (2013). Effects of Mushroom and Chicory Extracts on the Shape, Physiology and Proteome of the Cariogenic Bacterium Streptococcus Mutans. *BMC Complement Altern Med.* 13, 117. Signoretto C, Marchi A., Bertoncelli A., Burlacchini G, Papetti A., Pruzzo C, Zaura E., Lingstrom P, Ofek I., Pratten J., Spratt DA., Wilson M., Canepari P (2014). The Anti-Adhesive Mode of Action of a Purified Mushroom (Lentinus Edodes) Extract with Anticaries and Antigingivitis Properties in Two Oral Bacterial Phatogens. *BMC Complement Altern Med.* 14, 75,
- Smart G.J., Wilson M., Davies E.H., Kieser J.B. (1990). The Assessment of Ultrasonic Root Surface Debridement by Determination of Residual Endotoxin Levels. *J Clin Periodontol.* **17**, 174-178.

Socransky S.S., Haffajee A.D. (2002). Dental Biofilms: Difficult Therapeutic Targets. *Periodontal* 2000. **28**, 12-55.

Stoodley P., Sauer K., Davies D.G., Costerton J.W. (2002). Biofilms as Complex Differentiated Communities. *Annu Rev Microbiol.* **56**, 187-209.

Suvan J.E. (2005). Effectiveness of Mechanical Nonsurgical Pocket Therapy. *Periodontal 2000.* **37**, 48-71,

Tomasi C, Bertelle A., Dellasega E., Wennstrom J.L. (2006). Full-Mouth Ultrasonic Debridement and Risk of Disease Recurrence: A 1-Year Follow-Up. *J Clin Periodontol.* **33**, 626-631. Tomasi C, Leyland A.H., Wennstrom J.L. (2007). Factors Influencing the Outcome of Non-Surgical

Periodontal Treatment: A Multilevel Approach. J Clin Periodontol. 34, 682-690.

Tonetti M.S., Muller-Campanile V, Lang N.P (1998). Changes in the Prevalence of Residual Pockets and Tooth Loss in Treated Periodontal Patients During a Supportive Maintenance Care Program. *J Clin Periodontol.* **25**, 1008-1016,

Trombelli L., Farina R., Ferrari S., Pasetti P, Calura G. (2009). Comparison between Two Methods for Periodontal Risk Assessment. *Minerva Stomatol.* **58**, 277-287,

Tunkel J., Heinecke A., Flemmig T.F. (2002). A Systematic Review of Efficacy of Machine-Driven and Manual Subgingival Debridement in the Treatment of Chronic Periodontitis. *J Clin Periodontol.* **29** (Suppl. 3), 72-81; discussion 90-1,

Walker C.B., Godowski K.C., Borden L., Lennon J., Nango S., Stone C, Garret S. (2000). The Effects of Sustained Release Doxycycline on the Anaerobic Flora and Antibiotic-Resistant Patterns in Subgingival Plaque and Saliva. *J Periodontol.* 71, 768-774,

Walmsley A.D., Lea S.C., Landini G, Moses A.J. (2008). Advances in Power Driven Pocket/Root Instrumentation. *J Clin Periodontol.* **35** (Suppl.), 22-28.

Wennstrom J.L., Newman H.N., MacNeill S.R, Killoy W.J., Griffiths G.S., Gillam D.G, Krok L., Needleman I.G., Weiss G, Garrett S. (2001). Utilisation of Locally Delivered Doxycycline in Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis. A Comparative Multi-Centre Trial of 2 Treatment Approaches. *J Clin Periodontol.* **28**, 753-761.

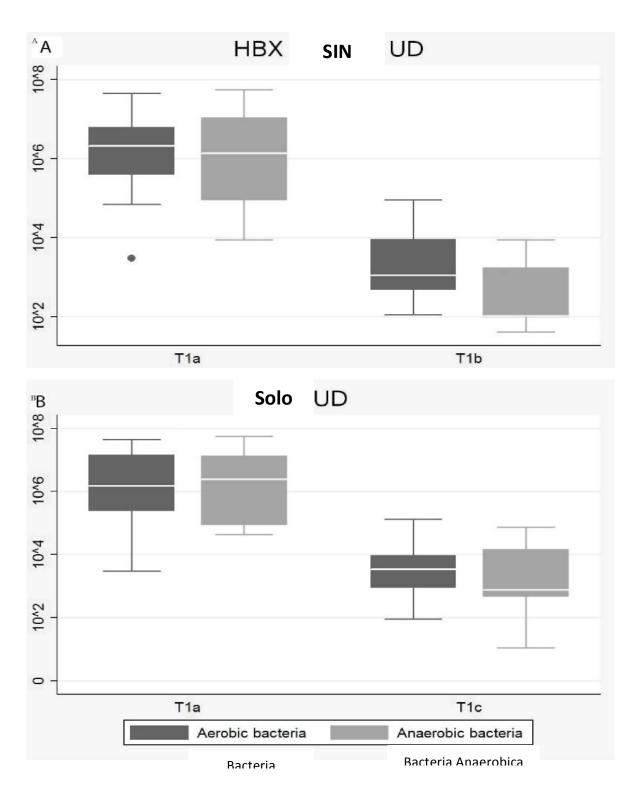
Wennstrom J.L., Tomasi C, Bertelle A., Dellasega E. (2005). Full-Mouth Ultrasonic Debridement Versus Quadrant Scaling and Root Planing as an Initial Approach in the Treatment of Chronic Periodontitis. *J Clin Periodontol.* **32**, 851-859.

FIGURA 1 - Diagrama de flujo del estudio.

Muestreo Microbiológico (T1c)

2da Sesión SCREENING 3ra Sesión 1ra Sesión Inicio del 6 Semanas 3 Meses estudio T2 T3 T1 EN EL GRUPO DE PRUEBA: EN EL GRUPO DE PRUEBA: EN EL GRUPO DE PRUEBA: Muestreo Microbiológico (T1) Muestreo Microbiológico (T1) Muestreo Microbiológico (T1) PPD, GM, CAL, BOP, GI, PII PPD, GM, CAL, BOP, GI, PII PPD, GM, CAL, BOP, GI, PII Administración de HBX Administración de HBX Muestreo Microbiológico (T1b) Desbridamiento Ultrasónico EN EL GRUPO DE CONTROL: Desbridamiento Ultrasónico Muestreo Microbiológico (T2) Muestreo Microbiológico (T1c) EN EL GRUPO DE CONTROL: PPD, GM, CAL, BOP, GI, PII Muestreo Microbiológico (T2) EN EL GRUPO DE CONTROL: PPD, GM, CAL, BOP, GI, PII Muestreo Microbiológico (T1) Desbridamiento Ultrasónico PPD, GM, CAL, BOP, GI, PII Desbridamiento Ultrasónico

FIGURA 2 – Comparación entre las reducciones totales de carga bacteriana aeróbica y anaeróbica (log10) evaluados después de la administración subgingival de HBX solo en los sitios de grupo de prueba (A) y después de la administración de UD en los sitios del grupo de control.



Tla: Primera sesión de tratamiento, al inicio del estudio, antes de los tratamientos.

T1b: Primera sesión de tratamiento, inmediatamente después de la administración HBX y antes de UD, en los sitios de grupo de prueba.

T1c: Primera sesión de tratamiento, inmediatamente después de la administración de la UD en los sitios del grupo de control.

TABLAS

TABLA 1 - Características De Los Pacientes.

7 9 53 (44- 62)
9 53 (44- 62)
53 (44- 62)
00 (11 0=)
0
23.3±3.5
32
32
_

n, numero de; valor medio; SD, desviación estándar.

TABLA 2 - Distribución relativa de categorías de sondaje de profundidad de bolsillo por paciente.

Categoría de profundidad de Bolsillo	Grupo de Prueba n (%)	Grupo de Control n (%)
Sitios De Calificación (PPD >5 mm)	470 (43.80%)	443 (40.83%)
Bolsillos Moderados (PPD =5-6 mm)	334 (31.13%)	315 (29.03%)
Bolsillos profundos (PPD >7mm)	136 (12.67%)	128 (11.80%)

Prueba: sitios tratados con UD/ HBX; Control: sitios tratados UD; PPD: profundidad de sondaje al inicio del estudio; n: número de sitios. La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa.

TABLA 3 - Sitios de calificación: comparación de los parámetros clínicos al inicio del estudio entre los sitios de grupo de tratamiento.

Parámetros Clínicos		Grupo de pruebas	Grupo de Control	Valor P
Puntaje VP1I	n (%)	123 (26.2)	127 (28.7)	NS
Puntaje BoP	n (%)	277 (58.9)	294 (66.4)	0.002
Valor GI	Mediana			
	(IR)	2(1/2)	2(1/3)	
	Media ±1 SD	1.59±1.1	1.72±1.1	NS
Prevalencia de GI=	n (%)			
0		103(21.09)	90(20.3)	
Prevalencia de GI=	n (%)			
1		90(19.1)	59(13.3)	
Prevalencia de GI=	n (%)	4=0 (0 (0)	100(16.6)	
2	(0/)	170 (36.2)	180(46.6)	
Prevalencia de GI=	n (%)	107(22.9)	114 (25.7)	
-	Mediana	107(22.8)	114 (25.7)	NS
PPD (mm)		5(5/6)	5(5/6)	NS
	(IR)	5.54±1.5	5.55±1.4	
	Media±1			
CM(x)	SD	0 (0/1)	0 (0/0)	NO
GM (mm)	Mediana	0 (0/1)	0 (0/0)	NS
	(IR)	0.72 ± 1.4	0.60 ± 1.2	
	Media±1			
	SD		C (= 1=)	3.70
CAL (mm)	Mediana	6(5/7)	6(5/7)	NS
	(IR)	6.27 ± 1.9	6.15±1.9	
	Media±1			
	SD			

Grupo de prueba = sitios tratados con HBX-UD; Grupo de control = sitios tratados con UD; IR= rango intercuartil; La media = valor medio; SD = desviación estándar

TABLA 4 - sitios de calificación. Los parámetros clínicos en los diferentes intervalos de pruebas. La comparación con la línea de base y entre sitios de tratamientos de grupo

Parameters	TI	<i>T</i> 2	$P compare^{T3} d to T1$	P compare d to T1
VPII score				
Control group n (%)	127 (28.7)	86 (19.4)	NS 105 (23.7)	NS
Test group n (%)	123 (26.2)	37 (7.9)	P<0.000 51 (10.9)	P<0.000
P between	NS	P<0.0001	P<0.0001	
BOP score				
Control group n (%)	294 (66.4)	204 (46.0)	P<0.000 127 (28.7)	P<0.000
Test group n (%)	277 (58.9)	80 (16.7)	P<0.000 78 (16.6)	P<0.000
P between	0.02	P<0.0001	P<0.0001	
GI value				
Control group Medi	an 2 (1÷3)	1 (0÷2)	P<0.000 (0÷2)	P<0.000
(IQR		1.2±1.2	1 0.81±1.0	1 < 0.000
Test group Medi	an 2 (1÷2)	0 (0÷1)	P<0.000 0 (0÷1)	P<0.000
(IOR) 1 59+1 1 NS	0 46+0 85 P<0.0001	1 0.51+0.83 P<0.0001	1
Prevalence of	110	1 (0.0001	1 (0.0001	
Control group n (%)	90 (20.3)	194 (43.8)	P<0.000 245 (55.3)	P<0.000
Test group n (%)		350 (74.5)	P<0.000 321 (68.3)	P<0.000
Prevalence of	103 (21.5)	220 (71.2)	1 (0.000 521 (00.5)	1 40.000
Control group n (%)	59 (13.3)	45 (10.2)	NS 71 (16.0)	NS
Test group n (%)	686	40 (9.0)	NS 71 (15.1)	NS
Prevalence of		(2.12)	()	300000 d
Control group n (%)	180 (40.6)	125 (28.2)	P<0.000 92 (20.8)	P<0.000
Test group n (%)		65 (13.8)	P<0.000 66 (14.0)	P<0.000
Prevalence of				
Control group n (%)	114 (25.7)	79 (17.8)	0.004 35 (7.9)	P<0.000
Test group n (%)		15 (3.2)	P<0.000 12 (2.6)	P<0.000
P between	NS	P<0.0001	P<0.0001	<i>y</i> -
groups PPD (mm)				
Control group Medi	an (IR) 5 (5÷6)	5 (4÷6)	P<0.000 5 (4÷6)	P<0.000
Maan	11 CD 5 55 11 1	5 05 1 1 6	P<0.000 5 (3÷6)	P<0.000
U 1	an (IR) 5 (5÷6)	5 (4÷5)	1 460:17	1
P between GM (mm)	NS	P<0.0001	0.04	
P between	NS	P<0.0001 0 (0÷0)	0.04 NS 0 (0÷0)	NS

Median (IR) 0 (0÷1)	0 (0÷2)	NS 0 (0÷0)	NS
Mean+1 SD 0.72+1 4 n NS	0.70+1.4 NS	0.64+1.2 NS	
Median (IR) 6 (5÷7)	5 (4÷7)	P<0.000 5 (4÷7)	P<0.000
Mean±1 SD 6.15±1.9 Median (IR) 6 (5÷7)	5.65±1.7 5 (4÷6)	1 5.55±1.9 P<0.000 5 (4÷7)	1 P<0.000
Mean+1 SD 6 27±1 0 n NS	S 47±1 0 NS	1 5 2 4±1 0 NS	1
	Mean+1 SD 0.72+1 4 NS Median (IR) 6 (5÷7) Mean+1 SD 6.15±1.9 Median (IR) 6 (5÷7) Mean+1 SD 6.27±1.0	Mean+1 SD 0.72+1 A NS NS p Median (IR) 6 (5÷7) 5 (4÷7) Mean±1 SD 6.15±1.9 5.65±1.7 Median (IR) 6 (5÷7) 5 (4÷6) Mean+1 SD 6.27±1.0 5.47±1.0	Mean+1 SD 0.72+1 A 0.70+1 A 0.6A+1 2 Median (IR) 6 (5÷7) 5 (4÷7) P<0.000 5 (4÷7) Mean±1 SD 6.15±1.9 5.65±1.7 1 5.55±1.9 Median (IR) 6 (5÷7) 5 (4÷6) P<0.000 5 (4÷7) Mean+1 SD 6.27±1.0 5.47±1.0 1 5.24±1.0

Tl: Primera sesión de tratamiento al inicio del estudio, antes de los tratamientos; T2: Segunda sesión de tratamiento de 6 semanas a partir de la línea de base, (es decir, 6 semanas a partir del primer tratamiento); T3: Tercera sesión de tratamiento de 3 meses a partir de la línea de base, (es decir, 6 semanas desde el tratamiento repetido); Grupo de ensayo: los sitios tratados con HBX-UD; Grupo control: sitios tratados con UD; IQ: rango intercuartil; La media: valor medio; SD: desviación estándar.

TABLA 5 - Percepción del tratamiento de los pacientes.

Efectos de tratamiento	Prueba	Control	p	
Nivel de dolor experimentado durante el tratamiento *(mediana e IQR)*	30 (27.5 - 35)	40 (30 -50)	p<0.0001	
Hipersensibilidad dental subjetiva experimentada durante la primera semana postoperatoria	3 (18.8%)	8 (50%)	NS	

Escala VAS 1-100; Prueba: sitios tratados con HBX-UD; Control: sitios tratados con UD; Media: valor medio; SD: desviación estándar; mediana: valor de la mediana; RIC: rango intercuartil - n: número de pacientes

TABLA 6 - Tiempo de tratamiento (minutos) evaluados para los dos enfoques de tratamiento durante la primera sesión de tratamiento y en la sesión de tratamiento repetido de 6 semanas.

	Prueba	Control	p
PRIMERA SESION			
Desbridamiento de colocación	5.1±0.8	=	
Hybenx	17.9±3.8 [#]	22.2 ± 2.9	0.0011
Tiempo total de la 1ra Sesión	22.6±3.6	22.2±2.9	NS
SEGUNDA SESION			
Desbridamiento de colocación	4.8 ± 0.6	=	
Hybenx	16.1 ± 3.2	20.6 ± 2.8	0.0002
Tiempo total de la 2da Sesión	20.1±3.2	20.6±2.8	NS
TIEMPO TOTAL	44.1±7.7	42.8±5.5	NS

Prueba: sitios tratados con UD /HBX; Control: sitios tratados con UD.

TABLA 7 - sitios que califican. Resultados microbiológicos en los diferentes intervalos de examen. La comparación con la línea base y entre los sitios de grupos (valor medio y la desviación estándar).

	TIa	Tib	P	Tic	P	T2	P	T3	P
			compara		compara		compara		comparad
			da con		da con		da con		a con
			Tla		Tla		Tla		Tla
Aerobico									
Log ₁₀ (Ufc									
/ml)									
Grupo de	6.14±1	=	=	3.51±0.	P<0.000	5.85±1.	NS	>6.57±0.	NS
Control	. 15			83	1	08		80	
Grupo de	6.28±0.	3.27±0.	P=0.000	1.28±0.	P<0.000	5.38±1.	0.02	5.97±0.	NS
Prueba	75	88	3	91	1	20		83	
P entre grupos	NS	=	=	P<0.000	=	NS	=	NS	=
				1					
Anaerobico									
$Log_{10}(Ufc/ml)$									
Grupo de	6.13±1	=	=	3.17±1.	P<0.000	4.84±1.	0.01	4.24±1.	0.0001
Control	. 17			06	1	43		28	
Grupo de	5.84±0	2.57±0.	P=0.000	1.08±1.	P<0.000	3.48±1.	P<0.000	3.25±1.	P<0.000
Prueba	. 93	77	3	00	1	40	1	33	1

T1a: Primera sesión de tratamiento en la línea base antes de los tratamientos; Tib: Primera sesión de tratamiento, inmediatamente después de la administración de HBX y antes de UD; Tic: Primera sesión de tratamiento, inmediatamente después de la administración de UD; T2: Segunda sesión de tratamiento, 6 semanas desde la línea base, (es decir, 6 semanas a partir del primer tratamiento); T3: Tercera sesión de tratamiento, 3 meses desde la línea base, (es decir, 6 semanas desde el tratamiento repetido); Grupo de ensayo: los sitios tratados con HBX-UD; Grupo control: sitios tratados con UD; La media: valor medio; SD: desviación estándar.