

Grado en ODONTOLOGÍA Trabajo Fin de Grado

Clorhexidina y Ozono como coadyuvantes en el
tratamiento de la periodontitis, ¿cuál de los dos
es el más eficaz?

Revisión Sistemática

Presentado por: Daniele Púrpura

Tutor: Javier Torres Fernández

Índice

1.RESUMEN	1
2. PALABRAS CLAVES.....	2
3. LISTADO ABREVIATURAS.....	3
4. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	4
<i>TABLA 5: ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS</i>	<i>4</i>
5.INTRODUCCION	5
5.2 <i>La importancia del tratamiento de la periodontitis.....</i>	<i>5</i>
5.3 <i>Ozono, etapas fundamentales para el desarrollo del ozono y de sus capacidades.....</i>	<i>6</i>
5.4 <i>Características químicas del ozono.....</i>	<i>7</i>
5.5 <i>Acción antimicrobiana y mecanismo de acción</i>	<i>7</i>
5.6 <i>Cómo se produce el ozono para uso médico.....</i>	<i>7</i>
5.7 <i>Objetivos de la ozonoterapia.....</i>	<i>8</i>
5.8 <i>Ozono y odontología.....</i>	<i>8</i>
5.9 <i>Formas de administración del ozono en odontología</i>	<i>8</i>
5.10 <i>¿Por qué la terapia con ozono es poco aceptada por parte de los odontólogos?.....</i>	<i>10</i>
5.11 <i>Ozono y España</i>	<i>10</i>
5.12 <i>Clorhexidina.....</i>	<i>11</i>
5.13 <i>Composición clorhexidina</i>	<i>12</i>
5.14 <i>Acción antimicrobiana y mecanismos de acción</i>	<i>13</i>
5.14 <i>Sustantividad.....</i>	<i>14</i>
5.15 <i>Clorhexidina y odontología</i>	<i>14</i>
5.16 <i>Aplicaciones en odontología de la clorhexidina.....</i>	<i>14</i>
5.17 <i>Formas de administración de la clorhexidina.....</i>	<i>15</i>
6. JUSTIFICACION E HIPÓTESIS	15
6.1 JUSTIFICACIÓN	15
6.2 HIPÓTESIS	16
7.OBJETIVOS.....	17
7.1 OBJETIVO GENERAL.....	17
7.2 OBJETIVO ESPECIFICO	17
8.MATERIALES Y METODOS	18
8.1 IDENTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA PICO:.....	18
8.2 FUENTES DE INFORMACIÓN Y BÚSQUEDA DE DATOS.....	19
8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	20
8.4 ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA.....	21
8.5 EXTRACCIÓN DE DATOS.....	21
8.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD.....	22
9 RESULTADOS.....	22
9.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS. FLOW CHART	22
9.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS	24
9.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO	26
9.4 SÍNTESIS RESULTADOS.....	27

10 DISCUSIÓN	30
10.2 LIMITACIONES DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	33
10.3 POSIBLES CAMBIOS Y MEJORAS PARA FUTUROS ESTUDIOS	34
11. CONCLUSIONES	35
12 BIBLIOGRAFÍA	36
13 ANEXOS	41
13.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA FORMATO ARTICULO	41
13.2 CHECK LIST PRISMA	54

1.RESUMEN

Introducción: El propósito de esta revisión sistemática es estudiar los efectos del ozono como coadyuvante en el tratamiento no quirúrgico periodontal y comparar los efectos del mismo con los efectos de la clorhexidina sobre diferentes parámetros utilizados para dicha evaluación, como por ejemplo la profundidad de sondaje (PPD), el índice gingival (IG) o el índice de placa (IP).

Objetivos: Valorar el ozono como posible alternativa como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis.

Evaluar los efectos de los dos agentes en los parámetros clínicos de la enfermedad entre ambos tratamientos en 30 días de tratamiento. (PPD, CAL, IG, PI)

Material y métodos: se utilizaron las bases de datos Medline-Pubmed y Scopus, para realizar una búsqueda de los artículos sobre la comparación del tratamiento con clorhexidina versus ozono en periodontitis, publicados de los últimos 20 años. Se utilizó también una pregunta PICO como herramienta para dirigir y focalizar el trabajo.

Resultados: El tratamiento con ozono aporta mejora estadísticamente significativas en los parámetros clínicos analizados: reducción de (PPD) de +/- 1mm, reducción (IG), reducción (CAL +/-0,8 mm) y (IP +/-7%). Por otro lado, la clorhexidina aporta mejoras en la profundidad de sondajes (PPD +/- 1,2), reducción de la inflamación gingival (IG), reducción de la pérdida de inserción clínica (CAL +/- 0.8) y finalmente una reducción del índice de placa (IP +/- 8%)

Conclusión:

La terapia con ozono fue igual de eficaz que la clorhexidina en la mejora de los parámetros clínicos periodontales.

Ambos tratamientos redujeron de forma significativa todas las variables aunque la clorhexidina obtuvo ligeramente mejores resultados en cuanto a la profundidad de sondaje e índice de placa. El ozono puede ser considerado una válida alternativa a la clorhexidina.

2. PALABRAS CLAVES

- Ozono
- Tratamiento con ozono
- Periodontitis
- Clorhexidina
- Tratamiento con clorhexidina
- Odontología
- Alisado radicular
- Tratamiento periodontal no quirúrgico
- Ozono en odontología

3. LISTADO ABREVIATURAS

- PPD = profundidad de sondaje
- CAL= Nivel de inserción clínica
- IG= índice gingival
- IP = índice de placa
- AEPRMO = Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia
- CHX = clorhexidina
- OZN= ozono
- ECA= ensayo clínico aleatorizado

4. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Identificación de la pregunta PICO

Tabla 2: Búsqueda de las bases de datos

Tabla 3: criterios de inclusión y exclusión

Tabla 4: Flow chart

Tabla 5: Análisis de las características de los estudios revisados

Tabla 6: Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Tabla 7: características de los sujetos antes del tratamiento con ozono y clorhexidina

Tabla 8: síntesis de resultados

Tabla 9: media matemática de los efectos de la clorhexidina y del ozono sobre los parámetros clínicos (PPD, CAL, GI, PI)

Figura 1: fórmula química de la clorhexidina

5.INTRODUCCION

5.1 Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria destructiva crónica, que destruye las estructuras de soporte dental. Se asocia con el llamado “biofilm” de la placa dental y se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato de soporte dental.

La periodontitis suele producirse por una acumulación de placa en la unión entre la encía y el diente. Por lo general, comienza con la inflamación de las encías (gingivitis) y luego se va extendiendo gradualmente al hueso, creando bolsas diminutas en las que se acumula la infección entre la encía y el diente. (1,2,3,4,5)

Sus características principales incluyen la pérdida de soporte de tejido periodontal que se manifiesta a través de la pérdida inserción (CAL) y la pérdida de hueso alveolar, bolsas periodontales y sangrado gingival.

Si no se trata, puede conducir a la pérdida de dientes. No obstante, es una enfermedad que se puede prevenir y tratar en la mayoría de los casos (1,2,3).

5.2 La importancia del tratamiento de la periodontitis

La alta incidencia de la periodontitis es un problema de salud pública muy importante, ya que provoca pérdida de dientes y discapacidad, afecta negativamente la función masticatoria y la estética, es fuente de desigualdad social y afecta gravemente la calidad de vida de los pacientes. La periodontitis tiene un impacto negativo en la salud general y genera costos de atención dental significativos.

El tratamiento puede ser mínimamente invasivo o quirúrgico cuando sea necesario, como, por ejemplo: (2,3)

- Raspado y alisado radicular (legrado o curetaje)
- Cirugía periodontal acolgajo
- Injertos

Como coadyuvante de estos tipos de tratamientos muy a menudo se utilizan geles o aclarados con poder antibacteriano, como por ejemplo la clorhexidina, que pueden mejorar el pronóstico de la enfermedad.

En este contexto, el objetivo de este estudio será tratar de averiguar cuál entre la clorhexidina y el ozono es el mejor coadyuvante del tratamiento para la periodontitis. (2,3,4,5, 6)

5.3 Ozono, etapas fundamentales para el desarrollo del ozono y de sus capacidades

El ozono fue descubierto en 1785 por el físico holandés Martinus Van Marum (1750- 1837) al percibir un olor peculiar que se generaba cerca de las máquinas electrostáticas, pero no fue hasta el 1840 que el químico alemán Christian Friedrich Schönbein (1799-1868) lo sintetiza.

En 1873 Fox descubrió la capacidad de este agente químico para eliminar microorganismos. Hay evidencia de su uso como desinfectante desde 1881, según lo mencionado por el Dr. Kellogg en su libro sobre difteria. El descubrimiento cruzó el océano a América del Norte y en 1885, la Asociación Médica de Florida publicó el primer libro de texto sobre aplicaciones médicas del ozono, escrito por el Dr. Kenworth. (7,8,12,15)

El ozono es incoloro y tiene un olor característico. En la naturaleza, lo encontramos formando la conocida capa de ozono, protegiendo a los organismos vivos frente a la radiación UV. (8,9,10) El ozono es más pesado que el aire y viaja hacia abajo donde el gas se combina con los contaminantes, un fenómeno conocido como "autolimpieza". Es un oxidante extremadamente potente con 1,5 veces el potencial antibacteriano del cloruro. En medicina se utiliza una mezcla de 0,5% a 5% de ozono y 95% a 99,5% de oxígeno.

El ozono es conocido por su capacidad para inactivar bacterias, hongos y virus. Los avances en medicina abren nuevas aplicaciones para la ozonoterapia (8,9,10,11,14)

5.4 Características químicas del ozono

Ozono= O₃

El ozono es un gas compuesto de tres átomos de oxígeno. Su peso molecular es de 47,98 Da. Es una sustancia inestable, que libera rápidamente átomos de oxígeno individuales, y la vida media es de 40 minutos a 20 °C y casi 140 minutos a 0 °C. (8)

5.5 Acción antimicrobiana y mecanismo de acción

Los mecanismos sugeridos de mejora terapéutica hacen referencia a la capacidad del ozono para provocar un estrés oxidativo leve y actuar como un potente agente desinfectante. Así pues, el ozono causa daños irreversibles al ADN y a las barreras de virus y bacterias por oxidación de las lipoproteínas y los fosfolípidos que forman parte de las estructuras de multitud de patógenos. (12,21)

5.6 Cómo se produce el ozono para uso médico

El ozono utilizado con fines médicos se produce mediante un generador. Se pasa oxígeno puro a través de un gradiente de alta presión de 5 a 13 mV. (3) El producto final es una mezcla de gases que contiene 95% de oxígeno y 5% de ozono. Si hay aire en la mezcla, puede producir dióxido de nitrógeno tóxico. Dado que el ozono es un gas altamente inestable con una vida media de 40 minutos a 20 °C, no se puede almacenar y debe usarse de inmediato. El generador debe tener un fotómetro preciso y calcular con precisión la concentración de ozono en la mezcla. El ozono puede causar toxicidad y complicaciones pulmonares si se usa incorrectamente o en dosis elevadas. La oxidación de proteínas, tioles y aminas durante la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados puede causar graves daños al organismo. (9,20)

5.7 Objetivos de la ozonoterapia

Los objetivos de la oxigenoterapia/ozonoterapia son:

- *Eliminación de agentes patógenos.*
- *Restablecimiento del correcto metabolismo del oxígeno.*
- *Inducción de un entorno ecológico favorable.*
- *Aumento de la circulación*
- *Activación inmunológica (12)*

5.8 Ozono y odontología

El ozono ha sido utilizado en diversas aplicaciones en el campo de la odontología durante más de 100 años. El primer uso citado en odontología se refiere a la desinfección de quirófanos en 1856. (2,3,4)

En la década de 1930, el dentista Edward Fisch utilizó la ozonoterapia para desinfectar y curar heridas para sus cirugías dentales con gran éxito. Hoy en día es un válido tratamiento para los siguientes trastornos bucales (8,9,10 ,16, 17,18,19)

- *Gingivitis*
- *Periodontitis*
- *Caries*
- *Sensibilidad*
- *Trastornos temporomandibular*
- *Terapias canalares (Endodoncias)*
- *Halitosis*
- *Tiempos de curación reducidos para heridas producidas en la cavidad bucal*

5.9 Formas de administración del ozono en odontología

El ozono se puede administrar por medio de: (8,17)

- *Gas ozonizado*: hay máquinas que producen este tipo de gas, pero esta forma de administración tiene importantes efectos adversos (Epiphora, Rinitis, Tos, Dolor de cabeza, Náuseas y vómitos) (8)
- *Agua ozonizada*: es la más utilizada en odontología. Es considerada como alternativa al gas ozonizado.

El agua se obtiene colocándola en un recipiente y se ozoniza a máxima concentración durante el tiempo que sea necesario en función del equipo utilizado. La vida media depende de la temperatura, la pureza del agua y el efecto de la luz.

El agua ozonizada se usa como enjuague bucal o como bebida para eliminar bacterias, virus y hongos para diversos problemas como la halitosis o la gingivitis. Es una alternativa más segura al ozono gaseoso (8,17)

- *Aceite ozonizado*. se obtiene mediante el siguiente proceso:

Se introduce una solución de aceites vegetales en un reactor de burbujeo (son reactores cilíndricos verticales donde un gas entra en contacto con un líquido para la síntesis de productos químicos)

Se somete a un flujo constante con una mezcla de gases (O₃ y O₂), para generación de O₃ se hace circular a través de una conducción donde se aplica un elevado voltaje Manteniéndolos a una temperatura adecuada (6,8,18)

Usos: Aplicación percutánea u inyecciones a nivel local para un efecto hidratante, antioxidante y germicida (6,8,18)

5.10 ¿Por qué la terapia con ozono es poco aceptada por parte de los odontólogos?

En los últimos años la terapia con ozono ha tenido un gran desarrollo, pero este tipo de terapia no es popular hoy en día entre los odontólogos, siendo poco aceptada por las siguientes razones: (20)

- *Falta de estandarización*
- *Falta de datos sólidos que apoyen con estudios científicos sus beneficios*
- *Falta de apoyo financiero*
- *Falta de regulaciones por autoridades sanitarias*

5.11 Ozono y España

Desde los años sesenta del siglo pasado se practica la ozonoterapia en el Reino de España.

En 2006, la ozonoterapia en la Comunidad de Madrid sufrió un duro golpe por parte de la administración sanitaria de esa Comunidad, que prohibió su práctica en centros ambulatorios. AEPROMO (Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia) tomó la iniciativa y comenzó la lucha por su regularización en esta comunidad, logrando el 9 de marzo de 2009 a través de una "Directiva" del Ministerio de Sanidad de la Comunidad de Madrid, que detalla los requisitos para su práctica en centros ambulatorios.

Gracias a los esfuerzos de AEPROMO, ya hay quince comunidades autónomas españolas (de un total de diecisiete, que es más del 88% de las comunidades autónomas) donde la ozonoterapia se puede practicar de acuerdo con las "directivas" de los Ministerios Regionales de Salud emitidos por cada comunidad. De esta manera, el profesional que lo practica sabe de antemano cuáles son las normas y reglas vigentes para el uso de la terapia con ozono a las que se debe prestar atención para evitar problemas y

complicaciones. (13)

5.12 Clorhexidina

La clorhexidina ha sido utilizada durante casi 60 años y se emplea en más de 60 productos farmacéuticos y dispositivos médicos. Así pues, este antibacteriano se ha convertido en el “estándar” en la atención al paciente para la prevención de enfermedades e infecciones hospitalarias. Aunque la molécula ha estado en uso durante mucho tiempo, todavía se siguen desarrollando nuevas aplicaciones para su aplicación y utilización.

Las etapas fundamentales de su descubrimiento y el desarrollo de la utilización de la clorhexidina pueden resumirse en 3 etapas fundamentales:

1950: Imperial Chemical Industries, Limited (Manchester, Reino Unido) descubrió la clorhexidina mientras investigaba la síntesis de fármacos antipalúdicos.

1954: El digluconato de clorhexidina se comercializó por primera vez en el Reino Unido como desinfectante tópico y antiséptico.

1976: Se realizan y comercializan preparados de clorhexidina para su uso como agente oral. Se demostró su capacidad para inhibir la formación y el desarrollo de la placa.

En los últimos años, la aplicación de la clorhexidina en diferentes campos médicos se ha vuelto cada vez más común. La clorhexidina se encuentra habitualmente en diferentes formulaciones como colutorios, geles, galénicos, cremas o dentífricos. Numerosos ingredientes reflejan varias aplicaciones y diferentes campos de uso. (22,23,24,25,32)

5.13 Composición clorhexidina

La CHX es una bisbiguanidina que consta de dos anillos de p-clorobenceno y dos grupos de biguanidina conectados por un puente central de hexametileno (figura 1).

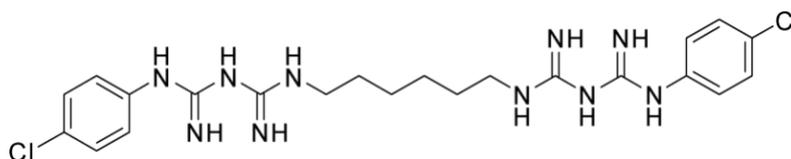


Figura 1. Estructura química de la clorhexidina

Se trata de una molécula con carácter básico y con cargas positivas en ambos lados del puente de hexametileno (debido a la presencia de los grupos bisguanidinio). Esta estructura y disposición de grupos básicos y cargas positivas, es clave para explicar su capacidad antimicrobiana. (29)

5.14 Acción antimicrobiana y mecanismos de acción

Como se ha explicado, la clorhexidina es una bisbiguanidina catiónica, con un modo de acción basado en la descomposición de la membrana citoplasmática de los microorganismos al alterar su equilibrio osmótico, causando la precipitación del contenido celular. Es un agente antibacteriano de amplio espectro, con acción bacteriostática en bajas concentraciones y bactericida en altas concentraciones.

Se ha descrito la capacidad de la clorhexidina para inhibir la actividad colagenolítica de las metaloproteinasas 2 y 8 y de las catepsinas de cisteína presentes en el complejo dentino-pulpar humano o en enfermedades inflamatorias, como la periodontitis. (26,27,28,31)

Así pues, la CHX es un agente antimicrobiano de tipo membrana y actúa sobre la membrana citoplasmática interna. Dependiendo de la dosis, la acción varía como bacteriostática o bactericida. Actúa contra bacterias gram positivas y gram negativas, dermatofitos, virus, hongos y levaduras. También neutraliza patógenos periodontales como *Streptococcus aureus*, *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* (26,27,28,31)

Dependiendo de la concentración la clorhexidina puede tener diferentes efectos:

- Efecto bacteriostático: La molécula de CHX atrae la superficie bacteriana cargada negativamente de la célula y se une a los compuestos que contienen fosfato. Esto altera la integridad de la membrana celular bacteriana. La molécula de CHX es atraída hacia la membrana celular interna donde permanecerá unida a fosfolípidos. Este efecto bacteriostático es reversible.
- Efecto bactericida: Cuando la concentración aumenta, la CHX causa mayor daño a la membrana. La fuga de componentes de bajo peso molecular causa la coagulación y precipitación del citoplasma por la formación de complejos con grupos fosfato quedan libres. Este mecanismo de acción bactericida es irreversible debido a la precipitación de los componentes celulares que se liberan. (33,34)

5.14 Sustantividad

Otra característica importante es seguramente la sustantividad de la CHX, la cual la convirtió en un agente antimicrobiano más adecuado para la inhibición de la placa. La CHX afecta la formación de la película al bloquear los grupos ácidos de las glicoproteínas salivares. Hay una reducción en la adsorción de proteínas a la superficie del diente. La CHX se une a la superficie bacteriana y por lo tanto reduce la formación de placa al precipitar los factores de aglutinación en la saliva, desplazando los iones calcio. Por lo tanto, se evita que la placa se forme como colonias bacterianas. (39,34)

5.15 Clorhexidina y odontología

La clorhexidina es el antiséptico más utilizado en odontología. Los efectos positivos son considerables y superan a los posibles efectos adversos de su utilización. Su acción antiséptica tópica ha sido ampliamente demostrada por la investigación in vitro y clínica.

Esa es la razón de su gran aplicación en diferentes campos de la odontología. (23)

5.16 Aplicaciones en odontología de la clorhexidina

- *Cirugías periodontales.*
- *Gingivitis*
- *Mantenimiento para implantes inmediatos*
- *Riesgo de caries*
- *Para mantener la higiene oral en pacientes con discapacidades físicas y mentales,*
- *Pacientes médicamente comprometidos.*
- *Como coadyuvante de la profilaxis antibiótica.*
- *Halitosis*
- *Estomatitis de prótesis*
- *Hipersensibilidad (36,37,38)*

5.17 Formas de administración de la clorhexidina

- *Geles*
- *Aerosoles*
- *Barnices*
- *Enjuagues bucales.*
- *Pasta de dientes*
- *Gomas de mascar (23)*

6. JUSTIFICACION E HIPÓTESIS

6.1 Justificación

La periodontitis es una de las enfermedades orales más comunes en el mundo. Su tratamiento normalmente es invasivo, incluyendo técnicas como por ejemplo el alisado radicular (curetaje), utilización de injertos y cirugías periodontales. (2) Muchas veces como coadyuvantes de estos tipos de tratamientos, hay un agente con poder antimicrobiano que favorezca la recuperación del periodonto, como por ejemplo la clorhexidina, que es el agente más conocido y utilizado en el mundo dental. No obstante, se están desarrollando nuevos protocolos de tratamiento con antisépticos a un ritmo rápido, como por ejemplo la terapia dental con ozono, que entra en la categoría de nuevos protocolos de tratamiento en odontología. (8)

El propósito del trabajo es analizar los dos tipos de tratamientos (con ozono y clorhexidina) para saber cuál de estos resulta más eficaz en la periodontitis y ver si las nuevas terapias con ozono pueden aportar alguna ventaja frente al tratamiento convencional con clorhexidina. Siendo que el tratamiento con ozono es poco conocido y menos utilizado respecto al tratamiento con clorhexidina, se desea con este tipo de estudio aclarar la importancia y la

eficacia de lo ozono a través sus mecanismos y propiedades para que se pueda conocer y ampliar su uso en la consulta odontológica.

En la actualidad existen pocas revisiones o estudios sobre el tema del ozono y de sus efectos sobre la periodontitis. Sin embargo, estos estudios se enfocan en evaluar singularmente los tratamientos con ozono y clorhexidina en pacientes con periodontitis sin tener una comparación entre ambos. Así pues, en el presente trabajo de investigación se pretende comparar los dos tipos de tratamientos.

6.2 Hipótesis

La hipótesis del presente trabajo es que el tratamiento con ozono puede resultar igual o incluso más eficaz respecto al tratamiento con la clorhexidina

7.OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia de la terapia con ozono respecto a la clorhexidina en la enfermedad periodontal.

7.2 Objetivo específico

- Evaluar los efectos de los dos agentes en los parámetros clínicos de la enfermedad entre ambos tratamientos en 30 días de tratamiento (profundidad de sondaje, nivel de inserción, índice gingival e índice de placa).
- Valorar el ozono como posible alternativa como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis

8.MATERIALES Y METODOS

La presente revisión se realizó siguiendo la Guía PRISMA para revisiones sistemáticas (48).

8.1 Identificación de la pregunta Pico:

Se utilizaron las bases de datos Medline-Pubmed y Scopus, para realizar una búsqueda de los artículos sobre la comparación del tratamiento con clorhexidina versus ozono en periodontitis, publicados de los últimos 20 años, para responder a la siguiente pregunta:

En pacientes con periodontitis, ¿el tratamiento con ozono obtiene una mayor eficacia respecto al tratamiento con clorhexidina?

La pregunta de estudio se estableció según la pregunta estructurada PICO. El formato de la misma se organizó de la siguiente manera:

Tabla 1 identificación de la pregunta PICO

P	Pacientes con periodontitis
I	Tratamientos con ozono
C	Tratamiento con clorhexidina.
O	PARÁMETROS CLÍNICOS: EFICACIA (parámetros clínicos: índice gingival(IG) ,perdida de inserción clínicas (CAL), índice de placa(IP), profundidad de sondaje(PPD)).

8.2 Fuentes de información y búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos Medline/Pubmed y Scopus con diferentes palabras clave “Aplicación clorhexidina”, “Aplicación ozono”, “Tratamiento con ozono”, “Tratamiento con clorhexidina” “Tratamiento de gingivitis y periodontitis con ozono y clorhexidina”, y el uso de los términos booleanos AND y OR. La búsqueda de cada una de las Bases de datos se presenta en la tabla 1.

Tabla 2 : búsqueda de las bases de datos

PUBMED	("therapy"OR "therapy" OR "treatment" OR "therapeutics" OR "therapeutics") AND ("periodontitis" OR "periodontitis") AND ("ozone" OR "ozone") AND ("chlorhexidine" OR "chlorhexidine")
SCOPUS	(ozone AND water AND in AND periodontitis), (ozone AND treatment AND scaling AND root And planning)

La búsqueda se completó revisando las referencias de cada uno de los artículos seleccionados para encontrar publicaciones relevantes que no hubieran aparecido en la búsqueda electrónica inicial.

8.3 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 3 criterios de inclusion y exclusion

Criterios de inclusión	Artículos publicados con menos de 10 años. Estudios en Humanos. Pacientes con periodontitis, que hubieran sido tratados con ozono o con clorhexidina Seguimiento de 1 mes tras el tratamiento.
Criterios de exclusión	Revisiones sistemáticas, metaanálisis o a propósito de un caso. Estudios experimentales in vitro. Estudios que no reporten datos sobre la profundidad de sondaje, el nivel de inserción, el índice gingival y el índice de placa.

8.4 Estrategia de la búsqueda

La estrategia de la búsqueda se realizó en tres etapas. En la primera se revisaban los artículos en función de su título; en la segunda fase se revisaban en base al resumen; y por último en la tercera etapa se revisaba el texto completo. Los artículos duplicados fueron eliminados de la búsqueda.

Este proceso de filtrado de los artículos fue realizado por el investigador y autor de este trabajo Daniele Purpura (DP).

8.5 Extracción de datos

De los artículos incluidos fueron recogidas las siguientes variables: tipo de estudio (ECAs, estudio de cohorte, estudio caso-control, serie de casos), sexo (mujer, hombre), tipo de tratamiento periodontal (ozono; clorhexidina), edad (años), profundidad de sondaje (mm), nivel de inserción (mm), índice gingival (0-3), índice de placa, forma de administración.

Parámetros clínicos:

- Profundidad de sondaje (mm): PPD es la distancia desde el margen gingival hasta la parte inferior del surco/bolsa gingival.
- Pérdida de inserción clínica (mm): La pérdida de inserción clínica se calcula realizando una evaluación circunferencial de los dientes erupcionados con una sonda periodontal estandarizada tomando como referencia el límite amelocementario.
- Índice gingival (0-3): es un índice que recoge datos de la inflamación de la encía, e indica la presencia de actividad inflamatoria del periodonto.
- Índice de placa (%): Cantidad de sarro en la cavidad bucal de un individuo.

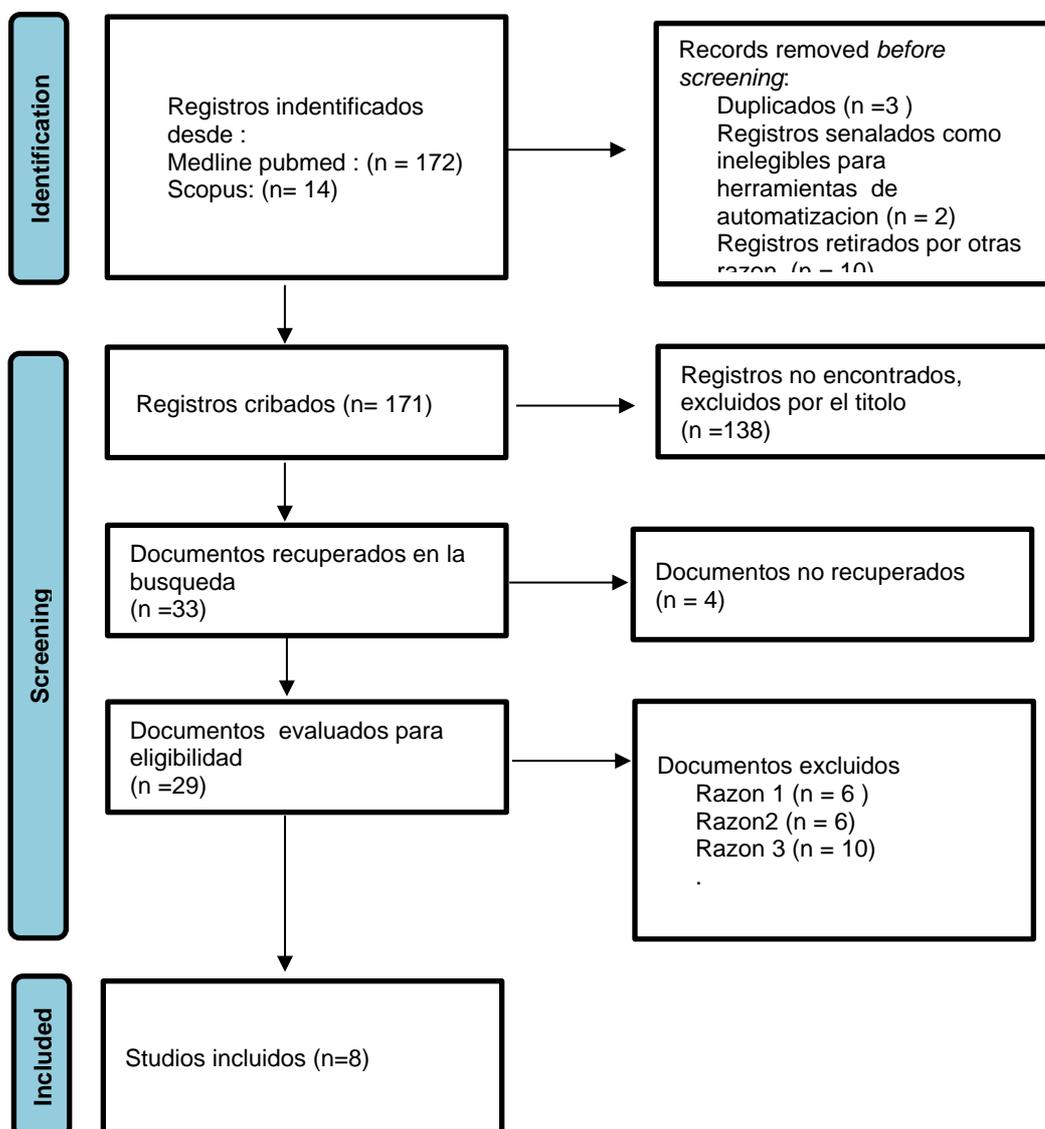
8.6 Valoración de la calidad

Para la medición del sesgo se utilizaron las diferentes listas de verificación de la Guía CASPE.

9 Resultados

9.1 Selección de estudios. Flow chart

De 172 artículos encontrados en la búsqueda inicial se desecharon 3 artículos porque estaban duplicados. Después de un primer análisis, se excluyeron 138 artículos tras la lectura del título y resumen, se excluyeron 6 artículos porque eran estudios sin parámetros clínicos, 6 artículos porque eran sobre otras patologías diferentes a la periodontitis y finalmente 10 artículos ya que eran estudios sobre animales y no en humanos.



(Tabla 4 flow chart)

Razon 1: Estudios sobre un parametro clinico

Razon 2: Estudios sobre otras patologias que no sea la periodontitis

Razon 3: Estudios sobre animales

9.2 Análisis de las características de los estudios revisados

En la tabla n 5 hay la análisis de las características de las características de los estudios revisados : están presentes autores y ano, tipo de estudio(A clinico- microbiological randomised trial, randomized controlled trial, A randomized clinico-microbial study), sexo (Hombres /Mujeres),tipo de tratamiento (clorhexidina ,Ozono), Edad, Parametros analizados (profundidad de sondaje (mm), nivel de inserción (mm), indice gingival (0-3), indice de placa), y al final la forma de administración (aceite,gas,gel ,agua

Tabla 5 Análisis de las características de los estudios revisados

Autor y ano (cita)	Tipo de estudio	Sexo	Clorhexidina/ozono	Edad	Parametros Analizados	Forma de administracion
Khare y col (40) 2019	A clinico-microbiological randomised trial	Hobres/Mujeres	Clorhexidina y ozono	22/65 anos	Plaque index (PI). Gingival index (GI) and Pocket probing depth (PPD)	Aceite de ozono vs gel de clorhexidina
SEYDANUR DENGIZEK y col (14) 2018	randomized controlled trial	Hobres/Mujeres	ozono	44/50 anos	Periodontal examination assessed plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth, and clinical attachment level (CAL)	Gas ozone
Dalla Pria BALEJO y col (41) 2017	randomized clinical trial	Hobres/Mujeres	Clorhexidina	18/45 anos	CAL, plaque (PI), and gingival indices (GI)	Clorexidine gel
Machte y col (42) 2011	randomized clinical trial	Hobres/Mujeres	Clorhexidine	/	pocket depth (PD) measurements, gingival recession and bleeding on probing (BOP)	Chips clorhexidine
Vasthavi y col (43) 2020	A randomized clinico-microbial study	Hobres/Mujeres	Ozone	30/65 anos	plaque index (PI),gingival index (GI), and PPD,	Acua ozonata
Nardi y col (44) 2020	A Randomized Clinical Trial	Hobres/Mujeres	Ozone	30/60 anos	plaque index (PI), bleeding on probing (BoP) and probing pocket depth (PPD)	Aceite de ozono
Habashneh y col (45) 2014	randomized controlled clinical trial	Hobres/Mujeres	Ozone	23/63 anos	Probing pocket depth, bleeding on probing (BOP), clinical attachment loss and gingival recession were measured, plaque index (PI) (27) and gingival index (GI)	Acua ozonate
Colombo y col (46) 2021	A Randomized Clinical Trial	Hobres/Mujeres	ozone	18/ 60	probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), gingival index (GI), plaque index (PI), and bleeding on probing (BoP).	Ozonate gel

9.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Tabla 6 Guía de la calidad metodológica y riesgo de sesgo Caspe (49)

	Artículo 41	Artículo 45	Artículo 40	Artículo 14	Artículo 42	Artículo 43	Artículo 44	Artículo 45
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI
3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI
4 ¿Han tenido en cuenta los autores el Potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	SI							
5 ¿El seguimiento de los sujetos fueron lo suficientemente largo y completo?	SI	SI	PUEDE SER	SI	SI	SI	SI	SI
6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?								
7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI
8 ¿Te parecen creíbles los resultados?	PUEDE SER	SI						
9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI							
10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI							
11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	SI							

9.4 Síntesis resultados

- Efectos del ozono vs clorhexidina en los parámetros clínicos (Profundidad de sondaje, Nivel inserción, Índice gingival, Índice de placa)

En la tabla 7 se muestran las mediciones basales para todas las variables analizadas. En ambos grupos de tratamiento los parámetros encontrados fueron similares.

La profundidad de sondaje (PPD) fue superior a 4 mm; la pérdida de inserción (CAL) fue mayor de 4 mm; el índice gingival (GI) fue superior al 30 %, y el índice de placa (PI) mayor al 35% en las muestras analizadas.

Tabla 7 características de los sujetos antes del tratamiento con ozono y clorhexidina

Artículos	PPD (basal)	CAL (basal)	GI (basal)	PI (basal)
Khare y col (40) 2019	> 5	6,13	>35%	>35%
Habashneh y col (45) 2014	> 4	/	>35%	>35%
Khare y col (40) 2019	> 4	/	>30%	>35%
SEYDANUR DENGIZEK y col (14) 2018	> 4	> 5	>35%	>35%
Machte y col (42) 2011	> 4	> 5	/	/
Vasthavi y col (43) 2020	> 4	> 5	/	/
Nardi y col (44) 2020	> 4	> 4	>35%	>35%
Colombo y col (46) 2021	> 4	> 4	>35	>35%

En la tabla 8 se presentan los datos obtenidos para las variables de estudio tras un mes de tratamiento. En la tabla 9 se presentan las medias calculadas de cada variable analizada.

La profundidad de sondaje (PPD) en el grupo del Ozono obtuvo una media de reducción de 1 mm (rango 0,8-1,1); y en el grupo de la clorhexidina se obtuvo una media de reducción de 1,2 mm (rango 1-2). Los autores encontraron esta diferencia como estadísticamente significativa.

En cuanto al nivel de inserción clínica (CAL), en el grupo del Ozono la reducción media fue de 0,5mm (rango 0,4-0,5), y en el grupo de la clorhexidina fue la media de 0,5mm (rango 0,5 a 0,6).

Respecto al índice gingival (GI), en el grupo del ozono la reducción fue de 0,7 (rango 0,35 a 0,8), y para el grupo de la clorhexidina la media obtenida fue de 0,8 (rango 0,38 a 0,8).

Por último, en lo que respecta al índice de placa, para el grupo del Ozono la media reportada fue de 6,5% (rango 6 a 7), y para el grupo de la clorhexidina la media fue de 8% (rango 8 a 8).

- Ozono como posible alternativa coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis

Los datos aquí reportados son los resultados del tratamiento de la periodontitis con los dos agentes (clorhexidina y ozono) en cerca 30 días. (tabla 3)

Desde los resultados del estudio reportados se puede deducir que, debido a sus propiedades bactericidas y bacteriostáticas, el ozono aporta mejoras estadísticamente significativas en los parámetros clínicos analizados: reducción de la profundidad de sondaje (PPD) de +/-1mm, reducción de la inflamación y sangrado (IG), reducción de la pérdida de inserción clínica (CAL +/-0,8 mm) y finalmente, una reducción del índice de placa (IP +/-7%).

Respecto a los resultados obtenidos del tratamiento con la clorhexidina, este

agente ha introducido mejoras en todos los parámetros clínicos analizados: en la profundidad de sondajes (PPD +/- 1,2), reducción de la inflamación gingival(IG), reducción de la pérdida de inserción clínica (CAL +/- 0.8) y finalmente una reducción del índice de placa (IP +/- 8%).

Tabla 8 características al mes del tratamiento con ozono y clorhexidina

Artículos		PPD	CAL	GI	PI
Khare y col (40) 2019	OZN	1,00	0,47	0,35	7%
	CHX	1,00	0'56	0,38	8%
Habashneh y col (45) 2014	OZN	1,00	/	/	7%
Khare y col (40) 2019	OZN	1,1	/	0,3	6%
	CHX	2,00	/	0,7	8%
SEYDANUR DENGIZEK y col (14) 2018	OZN	0,80	0,50	0,8	6%
Machte y col (42) 2011	CHX	1,4	0,54	/	/
Vasthavi y col (43) 2020	CHX	1,2	0,60	0,8	8%
Nardi y col (44) 2020	OZN	0,80	/	0,6	8%
Colombo y col (46) 2021	OZN	0,80	0,50	0,8	7%

Tabla 9 : media aritmética de los efectos de la clorhexidina y del ozono sobre los parametros clinicos (PPD,CAL,GI,PI)

Agente	PPD	CAL	GI	PI
CHX	1,4	0,5	0,8	8
OZN	0,75	0,5	0,7	6,5

10 Discusión

10.1 Discusión de la revisión con estudios pasados

El objetivo principal de este estudio es comparar el efecto de la clorhexidina que se utiliza de forma usual en la consulta dental y el efecto del ozono (un tipo de agente del cual se sabe aún poco y que se está desarrollando enormemente en los últimos años) como coadyuvante del tratamiento de la periodontitis.

En particular, el presente estudio valora los efectos terapéuticos respecto a los parámetros clínicos de la periodontitis. (PPD, CAL, IG, PI).

El ozono puede ser considerado como adyuvante en el tratamiento no quirúrgico (alisado radicular) de la periodontitis, teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, y se puede deducir que debido a sus propiedades bactericidas y bacteriostáticas, el ozono aporta mejoras estadísticamente significativas en los parámetros clínicos analizados:

reducción de la profundidad de sondaje (PPD) de $\pm 0,75$ mm, reducción de la inflamación y sangrado (IG), reducción de la pérdida de inserción clínica (CAL $\pm 0,5$ mm) y finalmente una reducción del índice de placa (IP $\pm 7\%$). Además, como podemos observar en el estudio de Vittorio Moraschini y col (47), se evaluó también la hipótesis de que el ozono tiene un efecto clínico significativo como coadyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica. Para ello, en dicho estudio se examinaron dos variables: el índice de placa (IP) y la profundidad de sondaje (PPD) en 30 días de tratamiento no quirúrgico (alisado radicular) con el ozono. El resultado del tratamiento no quirúrgico periodontal con el ozono de Moraschini y col obtuvo una reducción de la profundidad de sondaje (PPD) de ± 1 mm y una reducción del índice de placa (IP) del $\pm 7\%$ (48), de acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio. Así pues, para el estudio de Moraschini y col., el ozono es un agente antimicrobiano pertinente que presenta una acción eficaz contra las bacterias anaerobias gramnegativas y tiene una actividad antiinflamatoria que puede inducir un aumento de la actividad inmunitaria y del sistema antioxidante humoral. (47)

Según los resultados del presente estudio, la terapia periodontal con clorhexidina ha introducido mejoras en los cuatro parámetros clínicos analizados, obteniéndose los siguientes resultados:

Reducción en la profundidad de sondaje (PPD $\pm 1,2$), reducción de la inflamación gingival (IG), reducción de la pérdida de inserción clínica (CAL $\pm 0,5$) y finalmente una reducción del índice de placa (IP $\pm 8\%$). En cambio, en el estudio de Moraschini y col se analizaron solo dos parámetros: la profundidad de sondaje (PPD) y índice de placa (IP).

En la profundidad de sondaje (PPD), el tratamiento con clorhexidina aportó a una reducción de $\pm 1,5$ mm de la bolsa periodontal y una reducción del índice de placa de $\pm 8\%$, de acuerdo con los resultados del presente estudio.

Por lo tanto, los sujetos mostraron mejoría en todos los parámetros registrados (PI, GI, PPD, CAL). Es importante destacar que en dos de los parámetros, PPD (profundidad de sondaje) e IP (índice de placa), la

clorhexidina obtuvo unos resultados ligeramente mejores, pero en la comparación entre los pacientes tratados con clorhexidina y los pacientes tratados con ozono, no hubo diferencias **estadísticamente** significativas entre los parámetros clínicos (IP, GI, PPD, CAL), lo cual demuestra la eficacia del tratamiento con ozono.

Según el estudio de Han Zhao sobre la aplicación tópica de gel de clorhexidina en pacientes periodontales, se determinó que la aplicación de clorhexidina no obtuvo resultados en todos los parámetros clínicos analizados, como podemos ver por ejemplo para la profundidad de sondaje (PPD), el índice gingival (IG) y pérdida de inserción clínica (CAL) (30). Por lo tanto, obtuvo resultados positivos solo en dos de los parámetros analizados, la profundidad de sondaje (PPD) y en el índice gingival, con la consiguiente reducción de la profundidad de sondaje y de la inflamación de encía (IG). Por el contrario, en dicho estudio, no se obtuvieron resultados positivos en algunos casos respecto a la pérdida de inserción clínica (CAL) (30).

Los efectos secundarios, efectos adversos y eventos asociados con el uso de local administración de CHX en el tratamiento de periodontitis deben ser considerados y evaluados en contraposición a los posibles beneficios. Aunque el uso de antisépticos o antibióticos locales elimina la mayoría de los efectos adversos asociados al uso de antibióticos sistémicos, se describen algunos efectos adversos tales como cambios en la percepción del sabor, sequedad en la cavidad oral, eritema, úlceras gingivales, hormigueo, abscesos periodontales, sensibilidad en la raíz dental, y tinción de la lengua o dientes (30).

Respecto a los efectos adversos de la terapia con ozono, se necesita estudiar más este tipo de tratamientos, ya que recientemente han sido descritos para el ozono en forma de gas diferentes efectos adversos. (8,49)

Los efectos adversos destacados en odontología del ozono en forma de gas, según Yiji Suh y col (8), son los siguientes:

- Epifora (Lagrimeo abundante y constante)
- Rinitis
- Cefalea
- Tos
- Náuseas
- Vómitos

Así pues, el mismo artículo analiza las contraindicaciones de los tratamientos del ozono en términos generales:

- Anemia
- Trastornos autoinmunes
- Hemorragia
- Hipertiroidismo
- Miastenia
- Infarto de miocardio
- Alergia al ozono
- Contraindicaciones en pacientes en período de embarazo o lactancia

10.2 Limitaciones de la revisión sistemática

Como limitación más considerable para el presente estudio, podemos destacar el no poder comparar nuestros hallazgos con muchas publicaciones anteriores. Además, debido a la escasez de ECA (ensayo clínico aleatorizado) de alta calidad, solo se incluyeron 8 estudios con un pequeño número de participantes, y no se estimaron los resultados clínicos a largo plazo que comparaban los grupos de prueba y control, ya que se estudiaron solo en un periodo de 30 días. En el futuro se necesitarán más ECA con un mayor número de participantes. un seguimiento a largo plazo y una mejor calidad de los estudios. Así pues, las principales limitaciones a destacar son:

- Tamaño de la muestra
- Falta de datos disponibles

- Limitada cantidad de artículos que hablaban del tema del estudio
- Diferentes unidades de medidas para los parámetros clínicos en diferentes artículos y falta de estandarización
- Diferentes tipos de formas de aplicación de CHX y OZN (por ejemplo. En gel, en aceite, etc.)

10.3 Posibles cambios y mejoras para futuros estudios

La aplicación de ozono en el cuidado bucal se presenta como una modalidad de tratamiento innovadora en la odontología y que tiene un potencial enorme en la cura de algunas enfermedades bucales.

El impacto de la información biológica y digital conduce al uso de la aplicación de ozono por diversos medios para numerosas opciones de tratamiento en la cavidad bucal.

Sin embargo, se necesitan más estudios para detectar las técnicas de aplicación innovadoras de este tratamiento, así como para obtener otros resultados cruciales, como cualquier posible efecto adverso a largo plazo que no se haya descrito anteriormente. (12)

11. Conclusiones

- La terapia con ozono fue igual de eficaz que la clorhexidina en la mejora de los parámetros clínicos periodontales.
- Ambos tratamientos redujeron de forma significativa todas las variables, aunque la clorhexidina obtuvo ligeramente mejores resultados en cuanto a la profundidad de sondaje e índice de placa.
- El ozono puede ser considerado una válida alternativa a la clorhexidina.

12 Bibliografía

1. LANG, Niklaus P.; LINDHE, Jan (ed.). Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set. John Wiley & Sons, 2015.
2. Liu X, Li H. A Systematic Review and Meta-Analysis on Multiple Cytokine Gene Polymorphisms in the Pathogenesis of Periodontitis. *Front Immunol.* 2022 Jan 3;12:713198.
3. Bonner M, Fresno M, Gironès N, Guillén N, Santi-Rocca J. Reassessing the Role of *Entamoeba gingivalis* in Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Oct 29;8:379.
4. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS; EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020 Jul;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60.
5. Lin P, Niimi H, Ohsugi Y, Tsuchiya Y, Shimohira T, Komatsu K, Liu A, Shiba T, Aoki A, Iwata T, Katagiri S. Application of Ligature-Induced Periodontitis in Mice to Explore the Molecular Mechanism of Periodontal Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 18;22(16):8900.
6. Ugazio E, Tullio V, Binello A, Tagliapietra S, Dosio F. Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. *Molecules.* 2020 Jan 14;25(2):334.
7. Naik SV, K R, Kohli S, Zohabhasan S, Bhatia S. Ozone- A Biological Therapy in Dentistry- Reality or Myth????? *Open Dent J.* 2016 May 11;10:196-206.
8. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res.* 2019 Jul-Sep;9(3):163-167.
9. Lubojanski A, Dobrzynski M, Nowak N, Rewak-Soroczynska J, Szttyler K, Zakrzewski W, Dobrzynski W, Szymonowicz M, Rybak Z, Wiglusz K,

- Wiglusz RJ. Application of Selected Nanomaterials and Ozone in Modern Clinical Dentistry. *Nanomaterials (Basel)*. 2021 Jan 20;11(2):259.
10. Al-Omiri MK, Alhijawi M, AlZarea BK, Abul Hassan RS, Lynch E. Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. *Sci Rep*. 2016 Jun 15;6:27772.
 11. Domb WC. Ozone therapy in dentistry. A brief review for physicians. *Interv Neuroradiol*. 2014 Oct 31;20(5):632-6.
 12. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*. 2018 Aug;15(4):633-644.
 13. Schwartz R. Ozonoterapia y legislación. Análisis para su regularización. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2012;2(1):5–49.
 14. Seydanur Dengizek E, Serkan D, Abubekir E, Aysun Bay K, Onder O, Arife C. Evaluating clinical and laboratory effects of ozone in non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *J Appl Oral Sci*. 2019 Jan 14;27:e20180108.
 15. Rowen RJ. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Med Gas Res*. 2019 Oct-Dec;9(4):232-237.
 16. Saglam E, Alinca SB, Celik TZ, Hacisalihoglu UP, Dogan MA. Evaluation of the effect of topical and systemic ozone application in periodontitis: an experimental study in rats. *J Appl Oral Sci*. 2019 Nov 28;28:e20190140.
 17. Doğan M, Ozdemir Doğan D, Düger C, Ozdemir Kol I, Akpınar A, Mutaf B, Akar T. Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. *Med Princ Pract*. 2014;23(6):507-10.
 18. Gupta G, Mansi B. Ozone therapy in periodontics. *J Med Life*. 2012 Feb 22;5(1):59-67.
 19. Noites R, Pina-Vaz C, Rocha R, Carvalho MF, Gonçalves A, Pina-Vaz I. Synergistic antimicrobial action of chlorhexidine and ozone in endodontic treatment. *Biomed Res Int*. 2014;2014:592423.
 20. BOCCI, Velio Alvaro. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*, 2006, 37.4: 425-435.

21. Scassellati C, Galoforo AC, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2020 Nov;63:101138.
22. Scassellati C, Galoforo AC, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2020 Nov;63:101138.
23. Fiorillo L. Chlorhexidine Gel Use in the Oral District: A Systematic Review. *Gels.* 2019 Jun 11;5(2):31.
24. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, Whelton H, Riley P. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 31;3(3):CD008676.
25. Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, Vogelaers D, Blot S. Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive Care Med.* 2018 Jul;44(7):1017-1026
26. Hamdan-Nassar T, Bellot-Arcís C, Paredes-Gallardo V, García-Sanz V, Pascual-Moscardó A, Almerich-Silla JM, Montiel-Company JM. Effect of 2% Chlorhexidine Following Acid Etching on Microtensile Bond Strength of Resin Restorations: A Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2019 Dec 2;55(12):769.
27. Rodríguez Zorrilla S, Blanco Carrión A, García García A, Galindo Moreno P, Marichalar Mendía X, Seoane Prado R, Pérez Estévez AJ, Pérez-Sayáns M. Effect of antiseptic gels in the microbiologic colonization of the suture threads after oral surgery. *Sci Rep.* 2020 May 20;10(1):8360.
28. Toholka R, Nixon R. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine. *Australas J Dermatol.* 2013 Nov;54(4):303-6. doi: 10.1111/ajd.12087. Epub 2013 Jun 23. PMID: 23789882.
29. Mamgain P, Kandwal A, Mamgain RK. Comparative Evaluation of Triphala and Ela Decoction With 0.2% Chlorhexidine as Mouthwash in the Treatment of Plaque-Induced Gingivitis and Halitosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017 Jul;22(3):468-472.

30. Zhao H, Hu J, Zhao L. Adjunctive subgingival application of Chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020 Jan 31;20(1):34.
31. Grenier D. Effect of chlorhexidine on the adherence properties of *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol*. 1996 Feb;23(2):140-2.
32. Arjunker R, Balagopal S. Virulence factors of *Acinetobacter* spp View project Chlorhexidine: The Gold Standard Antiplaque Agent. Article in *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013.
33. Zanatta FB, Antoniazzi RP, Rösing CK. Staining and calculus formation after 0.12% chlorhexidine rinses in plaque-free and plaque covered surfaces: a randomized trial. *J Appl Oral Sci*. 2010 Sep-Oct;18(5):515-21.
34. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000*. 1997 Oct;15:55-62. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x. PMID: 9643233.
35. SAJJAN, Parappa, et al. Chlorhexidine as an antimicrobial agent in dentistry—a review. *Oral Health Dent Manag*, 2016, 15.(2): 93-100.
36. Addy M, Moran JM. Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulations. *Periodontol 2000*. 1997 Oct;15:52-4.
37. GREENSTEIN, Gary; BERMAN, Charles; JAFFIN, Robert. Chlorhexidine: an adjunct to periodontal therapy. *Journal of periodontology*, 1986; 57(6): 370-377.
38. V-mds DP, Nayar -MDS MPhil BR, Nandakumar -MDS D. Clinical efficacy of sustained release chlorhexidine in collagen membrane in the non surgical management of chronic localised periodontitis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN. 17:22–9.
39. Mathur S, Mathur T, Srivastava R, Khatri R. Chlorhexidine: The Gold Standard in Chemical Plaque Control. Review Article *National Journal of Physiology, Pharmacy & Pharmacology* . 2011.
40. Khare, Medhavee et al. “Comparative evaluation of effects of subgingival application of ozonated olive oil versus chlorhexidine in patients with chronic periodontitis: A clinico- microbiological randomised trial.” 2020.

41. BALEJO, Rodrigo Dalla Pria, et al. Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: a randomized clinical trial. *Journal of Applied Oral Science*, 2017; 25: 586-595.
42. Machtei EE, Hirsh I, Falah M, Shoshani E, Avramoff A, Penhasi A. Multiple applications of flurbiprofen and chlorhexidine chips in patients with chronic periodontitis: a randomized, double blind, parallel, 2-arms clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011 Nov;38(11):1037-43.
43. Vasthavi C, Babu HM, Rangaraju VM, Dasappa S, Jagadish L, Shivamurthy R. Evaluation of ozone as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinico-microbial study. *J Indian Soc Periodontol*. 2020 Jan-Feb;24(1):42-46.
44. Nardi GM, Cesarano F, Papa G, Chiavistelli L, Ardan R, Jedlinski M, Mazur M, Grassi R, Grassi FR. Evaluation of Salivary Matrix Metalloproteinase (MMP-8) in Periodontal Patients Undergoing Non-Surgical Periodontal Therapy and Mouthwash Based on Ozonated Olive Oil: A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 11;17(18):6619.
45. Al Habashneh R, Alsalman W, Khader Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res*. 2015 Feb;50(1):37-43.
46. Colombo M, Gallo S, Garofoli A, Poggio C, Arciola CR, Scribante A. Ozone Gel in Chronic Periodontal Disease: A Randomized Clinical Trial on the Anti-Inflammatory Effects of Ozone Application. *Biology (Basel)*. 2021 Jul 6;10(7):625.
47. Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, Granjeiro JM. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Clin Oral Investig*. 2020 Jun;24(6):1877-1888.
48. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
49. Cabello JB. *Lectura crítica de la evidencia clínica*. Barcelona: Elsevier;2015.

13 Anexos

13.1 Revisión sistemática formato articulo

Clorhexidina y Ozono como coadyuvantes en el tratamiento de la periodontitis, ¿cuál de los dos es el más eficaz?

Revisión Sistemática

Daniele Purpura , Javier Torres Fernández

Universidad europea de valencia

JCED

Introducción: El propósito de esta revisión sistemática es de estudiar los efectos del ozono como coadyuvante en el tratamiento no quirúrgico periodontal y comparar los efectos del mismo con los efectos de la clorhexidina sobre diferentes parámetros como por ejemplo la profundidad de sondaje (PPD), el índice gingival (IG) o el índice de placa (IP).

Material y métodos: se utilizaron las bases de datos Medline-Pubmed y Scopus, para realizar una búsqueda de los artículos sobre la comparación del tratamiento con clorhexidina versus ozono en periodontitis, publicados de los últimos 20 años, se utilizó también una pregunta pico.

Resultados: OZN =aporta mejora estadísticamente significantes en los parámetros clínicos analizados : re (PPD) de +/-1mm, reducción (IG),reducción (CAL +/-0,8 mm) y (IP +/-7%) , CHX = en la profundidad de sondajes (PPD +/- 1,2),reducción de la inflamación gingival(IG),reducción de la pérdida de inserción clínica(CAL +/- 0.8) y al final una reducción del índice de placa (IP +/- 8%)

Conclusión: La terapia con ozono fue igual de eficaz que la clorhexidina en la mejora de los parámetros clínicos periodontales.Ambos tratamientos redujeron de forma significativa todas las variables aunque la clorhexidina obtuvo ligeramente mejores resultados en cuanto a la profundidad de sondaje e índice de placa. El ozono puede ser considerado una válida alternativa a la clorhexidina.

Palabras claves: ozono, clorhexidina, periodontitis y odontología

Introducción

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria destructiva crónica, que destruye las estructuras de soporte dental. Se asocia con el llamado “biofilm” de la placa dental y se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato de soporte dental.

La periodontitis suele producirse por una acumulación de placa en la unión entre la encía y el diente. Por lo general, comienza con la inflamación de las encías (gingivitis) y luego se va extendiendo gradualmente al hueso, creando bolsas diminutas en las que se acumula la infección entre la encía y el diente. (1,2,3,4,5)

Sus características principales incluyen la pérdida de soporte de tejido periodontal que se manifiesta a través de la pérdida inserción (CAL) y la pérdida de hueso alveolar, bolsas periodontales y sangrado gingival.

Si no se trata, puede conducir a la pérdida de dientes. No obstante, es una enfermedad que se puede prevenir y tratar en la mayoría de los casos (1,2,3).

La alta incidencia de la periodontitis es un problema de salud pública muy importante, ya que provoca pérdida de dientes y discapacidad, afecta negativamente la función masticatoria y la estética, es fuente de desigualdad social y afecta gravemente la calidad de vida de los pacientes. La periodontitis tiene un impacto negativo en la salud general y genera costos de atención dental significativos.

El tratamiento puede ser mínimamente invasivo o quirúrgico cuando sea necesario, como, por ejemplo: (2,3) Raspado y alisado radicular (legrado o curetaje), Cirugía periodontal, colgajo e injertos.

Como coadyuvante de estos tipos de tratamientos muy a menudo se utilizan geles o aclarados con poder antibacteriano, como por ejemplo la clorhexidina, que pueden mejorar el pronóstico de la enfermedad.

En este contexto, el objetivo de este estudio será tratar de averiguar cuál entre la clorhexidina y el ozono es el mejor coadyuvante del tratamiento para la periodontitis. (2,3,4,5, 6)

El ozono ha sido utilizado en diversas aplicaciones en el campo de la odontología durante más de 100 años. El primer uso citado en odontología se refiere a la desinfección de quirófanos en 1856. (2,3,4)

En la década de 1930, el dentista Edward Fisch utilizó la ozonoterapia para desinfectar y curar heridas para sus cirugías dentales con gran éxito. Hoy en día es un válido tratamiento para los siguientes trastornos bucales (7,8,9,10,11,12,13) Gingivitis, Periodontitis, Caries, Sensibilidad, Trastornos temporomandibular, Terapias canalares (Endodoncias), Halitosis, Tiempos de curación reducidos para heridas producidas en la cavidad bucal

La clorhexidina ha sido utilizada durante casi 60 años y se emplea en más de 60 productos farmacéuticos y dispositivos médicos. Así pues, este antibacteriano se ha convertido en el “estándar” en la atención al paciente para la prevención de enfermedades e infecciones hospitalarias. Aunque la molécula ha estado en uso durante mucho tiempo, todavía se siguen desarrollando nuevas aplicaciones para su aplicación y utilización.

En los últimos años, la aplicación de la clorhexidina en diferentes campos médicos se ha vuelto cada vez más común. La clorhexidina se encuentra habitualmente en diferentes formulaciones como colutorios, geles, galénicos, cremas o dentífricos. Numerosos ingredientes reflejan varias aplicaciones y diferentes campos de uso. (14,15,16,17)

Las aplicaciones en odontología son:

Cirugías periodontales, gingivitis, mantenimiento para implantes inmediatos, riesgo de caries, mantener la higiene oral en pacientes con discapacidades físicas y mentales, pacientes médicamente comprometidos, como coadyuvante de la profilaxis antibiótica, halitosis, estomatitis de prótesis, hipersensibilidad. (18)

Materiales y métodos

Identificación de la pregunta Pico

La presente revisión se realizó siguiendo la Guía PRISMA para revisiones sistemáticas (28).

Se utilizaron las bases de datos Medline-Pubmed y Scopus, para realizar una búsqueda de los artículos sobre la comparación del tratamiento con clorhexidina versus ozono en periodontitis, publicados de los últimos 20 años, para responder a la siguiente pregunta:

En pacientes con periodontitis, el tratamiento ozono obtiene una mayor eficacia respecto al tratamiento con clorhexidina?

La pregunta de estudio se estableció según la pregunta estructurada PICO.

P=pacientes con periodontitis

I=tratamiento con ozono

C= tratamiento con clorhexidina

O= Parametros clinicos : eficacia (parametros clinicos : indice gingival(IG), Perdida de insercion clinicas (CAL),índice de placa (IP),Profundidad de sondaje (PPD))

Fuentes de información y búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos Medline/Pubmed y Scopus con diferentes palabras clave “Aplicación clorhexidina”, “Aplicación ozono”, “Tratamiento con ozono”, “Tratamiento con clorhexidina” “Tratamiento de gingivitis y periodontitis con ozono y clorhexidina”, y el uso de los términos booleanos AND y OR. La búsqueda de cada una de las Bases de datos.

PUBMED: ("therapy"OR "therapy" OR "treatment" OR "therapeutics" OR "therapeutics") AND ("periodontitis" OR "periodontitis") AND ("ozone" OR "ozone") AND ("chlorhexidine" OR "chlorhexidine")

SCOPUS : (ozone AND water AND in AND periodontitis),(ozone AND treatment AND scaling AND root ANDplaning)

La búsqueda se completó revisando las referencias de cada uno de los artículos seleccionados para encontrar publicaciones relevantes que no hubieran aparecido en la búsqueda electrónica inicial

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

Artículos publicados con menos de menos de 10 años.

Estudios en Humanos.

Pacientes con periodontitis, que hubieran sido tratados con ozono o con clorhexidina

Seguimiento de 1 mes tras el tratamiento.

Criterios de exclusión:

Revisiones sistemáticas, metaanálisis o a propósito de un caso.

Estudios experimentales in vitro.

Estudios que no reporten datos sobre la profundidad de sondaje, el nivel de inserción, el índice gingival y el índice de placa.

Estrategia de la búsqueda. La estrategia de la búsqueda se realizó en tres etapas. En la primera se revisaban los artículos en función de su título; en la segunda fase se revisaban en base al resumen; y por último en la tercera etapa se revisaba el texto completo.

Este proceso de filtrado de los artículos fue realizado por un investigador (DP).

Extracción de datos. De los artículos incluidos fueron recogidas las siguientes variables: tipo de estudio (ECAs, estudio de cohorte, estudio caso-control, serie de casos,), sexo (mujer, hombre), tipo de tratamiento periodontal (ozono; clorhexidina), edad (años), profundidad de sondaje (mm), nivel de inserción (mm), índice gingival (0-3), índice de placa, forma de administración.

Valoración de la calidad. Para la valoración de la calidad y del sesgo para este tipo de estudio se utiliza la guía CASPE

Resultados

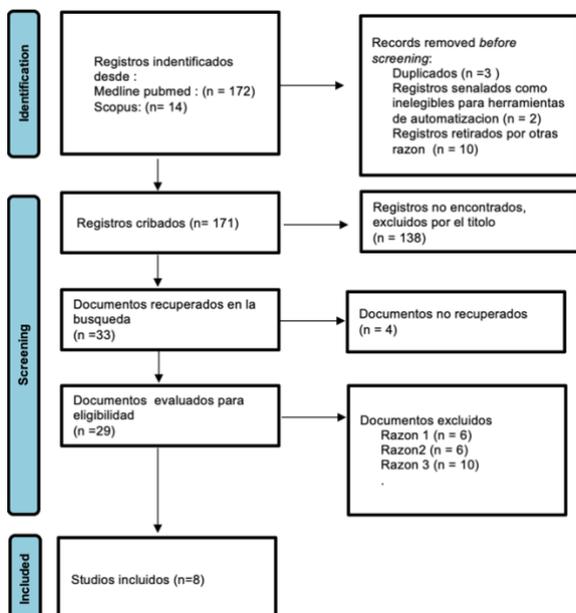


Tabla 1 flow chart (28)

Razon 1: Estudios sobre un parametro clinico

Razon 2: Estudios sobre otras patologias que no sea la periodontitis

Razon 3: Estudios sobre animales

	Artículo 19	Artículo 20	Artículo 21	Artículo 22	Artículo 23	Artículo 24	Artículo 25	Artículo 26
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI
3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI
4 ¿Han tenido en cuenta los autores el Potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	SI							
5 ¿El seguimiento de los sujetos fueron lo suficientemente largo y completo?	SI	SI	PUEDEN SER	SI	SI	SI	SI	SI
6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?								
7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI
8 ¿Te parecen creíbles los resultados?	PUEDEN SER	SI						
9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI							
10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI							
11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	SI							

Tabla 2 evaluación sesgo según la guía Caspe (29)

Síntesis de los resultados

Artículos	PPD (basal)	CAL (basal)	GI (basal)	PI (basal)
Khara y col (40) 2019	> 5	6,13	>35%	>35%
Habashneh y col (45) 2014	> 4	/	>35%	>35%
Khara y col (40) 2019	> 4	/	>30%	>35%
SEYDANUR DENGIZEK y col (14) 2018	> 4	> 5	>35%	>35%
Machte y col (42) 2011	> 4	> 5	/	/
Vasthavi y col (43) 2020	> 4	> 5	/	/
Nardi y col (44) 2020	> 4	> 4	>35%	>35%
Colombo y col (46) 2021	> 4	> 4	>35	>35%

En esta revisión sistemática se han tenido en cuenta los siguientes datos de los sujetos de ensayo :

- profundidad de sondaje (PPD) > 4 mm
- pérdida de inserción (CAL) > 4 mm
- índice gingival (GI) > 30 %
- índice de placa (PI) > 35

Artículos		PPD	CAL	GI	PI
Khara y col (40) 2019	OZN	1,00	0,47	0,35	7%
	CHX	1,00	0'56	0,38	8%
Habashneh y col (45) 2014	OZN	1,00	/	/	7%
Khara y col (40) 2019	OZN	1,1	/	0,3	6%
	CHX	2,00	/	0,7	8%
SEYDANUR DENGIZEK y col (14) 2018	OZN	0,80	0,50	0,8	6%
Machte y col (42) 2011	CHX	1,4	0,54	/	/
Vasthavi y col (43) 2020	CHX	1,2	0,60	0,8	8%
Nardi y col (44) 2020	OZN	0,80	/	0,6	8%
Colombo y col (46) 2021	OZN	0,80	0,50	0,8	7%

Desde los resultados del presente estudio (tabla 3 y 4) reportados, se puede deducir que debido a sus propiedades bactericidas y bacteriostáticas, el ozono aporta mejoras estadísticamente significativas en los parámetros clínicos analizados: reducción de la profundidad de sondaje (PPD) de +/-1mm, reducción de la inflamación y sangrado (IG), reducción de la pérdida de inserción clínica (CAL +/-0,8 mm) y finalmente una reducción del índice de placa (IP +/-7%).

Respecto a los resultados obtenidos del tratamiento con la clorhexidina, este agente ha introducido mejoras en todos los parámetros clínicos analizados: en la profundidad de sondajes (PPD +/- 1,2), reducción de la inflamación gingival(IG), reducción de la pérdida de inserción clínica (CAL +/- 0.8) y finalmente una reducción del índice de placa (IP +/- 8%).

(Tabla n 3 y 4 síntesis de los resultados del tratamiento con clorhexidina y ozono)

Discusión

El objetivo principal de este estudio es comparar el efecto de la clorhexidina que se utiliza de forma usual en la consulta dental y el efecto del ozono (un tipo de agente del cual se sabe aún poco y que se está desarrollando enormemente en los últimos años) como coadyuvante del tratamiento de la periodontitis.

En particular, mi estudio valora los efectos terapéuticos respecto a los parámetros clínicos de la periodontitis. (PPD, CAL, IG, PI).

El ozono puede ser considerado como adyuvante en el tratamiento no quirúrgico (alisado radicular) de la periodontitis, desde los resultados de mi estudio reportados se puede deducir que debido a su propiedad bactericidas y bacteriostáticas el ozono aporta mejoras estadísticamente significativas en los parámetros clínicos analizados : reducción de la profundidad de sondaje (PPD) de +/-1mm, reducción de la inflamación y sangrado (IG),reducción de la pérdida de inserción clínica (CAL +/-0,8 mm) y al final una reducción del índice de placa (IP +/-7%), en cuanto es reportado en el estudio de Vittorio Moraschini y col (27) se evaluó también la hipótesis de que el ozono tiene un efecto clínico significativo como coadyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica, en el siguiente estudio se examinaron dos variables : el índice de placa (IP) y la profundidad de sondaje(PPD) en 30 días de tratamiento no quirúrgico (alisado radicular) con el ozono. El resultado del tratamiento no quirúrgico periodontal con el ozono de moraschini y col obtuvo una reducción de la profundidad de sondaje (PPD) de +/- de 1 mm y una reducción del índice de placa (IP) del +/- 7% (27) de acuerdo con los resultados obtenidos de mi estudio, para el estudio de moraschini y col el ozono es un agente antimicrobiano pertinente que presenten una acción eficaz contra las anaerobias gramnegativas y tiene una actividad antiinflamatoria y puedan inducir un aumento de la actividad inmunitaria y del sistema antioxidante humoral. (27)

En mi estudio la terapia periodontal con clorhexidina ha introducidos mejoras en los cuatro parámetros clínicos analizados, se obtuvieron los siguientes resultados:

en la profundidad de sondajes (PPD +/- 1,2), reducción de la inflamación gingival(IG), reducción de la pérdida de inserción clínica(CAL +/- 0.8) y al final una reducción del índice de placa (IP +/- 8%), en cambio en el estudio de Moraschini y col se analizaron solo dos parámetros: la profundidad de sondaje (PPD) e índice de placa (IP).

En la profundidad de sondaje (PPD) el tratamiento con clorhexidina aportó a una reducción de +/- 1.5 mm de la bolsa periodontal y una reducción del índice de placa de +/- 8%, de acuerdo con los resultados de mi estudio.

Por lo tanto, en este estudio, los sujetos mostraron mejoría en todos los parámetros registrados (PI, GI, PPD, CAL). Cabe destacar que en dos de los parámetros, PPD (profundidad de sondaje e IP (índice de placa), la clorhexidina obtuvo unos resultados ligeramente mejores, pero en la comparación entre los pacientes tratados con clorhexidina y los pacientes tratados con ozono, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros clínicos (IP, GI, PPD, CAL).

Conclusión

- La terapia con ozono fue igual de eficaz que la clorhexidina en la mejora de los parámetros clínicos periodontales.
- Ambos tratamientos redujeron de forma significativa todas las variables aunque la clorhexidina obtuvo ligeramente mejores resultados en cuanto a la profundidad de sondaje e índice de placa.
- El ozono puede ser considerado una válida alternativa a la clorhexidina.

Bibliografía

1.. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. Int Wound J. 2018 Aug;15(4):633-644.

- 2.Liu X, Li H. A Systematic Review and Meta-Analysis on Multiple Cytokine Gene Polymorphisms in the Pathogenesis of Periodontitis. *Front Immunol.* 2022 Jan 3;12:713198.
- 3.Bonner M, Fresno M, Gironès N, Guillén N, Santi-Rocca J. Reassessing the Role of *Entamoeba gingivalis* in Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Oct 29;8:379.
- 4.Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS; EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020 Jul;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60.
- 5.Lin P, Niimi H, Ohsugi Y, Tsuchiya Y, Shimohira T, Komatsu K, Liu A, Shiba T, Aoki A, Iwata T, Katagiri S. Application of Ligature-Induced Periodontitis in Mice to Explore the Molecular Mechanism of Periodontal Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 18;22(16):8900.
- 6.Ugazio E, Tullio V, Binello A, Tagliapietra S, Dosio F. Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. *Molecules.* 2020 Jan 14;25(2):334.
- 7.Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res.* 2019 Jul-Sep;9(3):163-167.
- 8.Lubojanski A, Dobrzynski M, Nowak N, Rewak-Soroczynska J, Sztylek K, Zakrzewski W, Dobrzynski W, Szymonowicz M, Rybak Z, Wiglusz K, Wiglusz RJ. Application of Selected Nanomaterials and Ozone in Modern Clinical Dentistry. *Nanomaterials (Basel).* 2021 Jan 20;11(2):259.
- 9.Al-Omiri MK, Alhijawi M, AlZarea BK, Abul Hassan RS, Lynch E. Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. *Sci Rep.* 2016 Jun 15;6:27772.
- 10.Saglam E, Alinca SB, Celik TZ, Hacisalihoglu UP, Dogan MA. Evaluation of the effect of topical and systemic ozone application in periodontitis: an experimental study in rats. *J Appl Oral Sci.* 2019 Nov 28;28:e20190140.
- 11.Doğan M, Ozdemir Doğan D, Düger C, Ozdemir Kol I, Akpınar A, Mutaf B, Akar T. Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. *Med Princ Pract.* 2014;23(6):507-10.
- 12.Gupta G, Mansi B. Ozone therapy in periodontics. *J Med Life.* 2012 Feb 22;5(1):59-67.
- 13.Noites R, Pina-Vaz C, Rocha R, Carvalho MF, Gonçalves A, Pina-Vaz I. Synergistic antimicrobial action of chlorhexidine and ozone in endodontic treatment. *Biomed Res Int.* 2014;2014:592423.

14. Scassellati C, Galoforo AC, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2020 Nov;63:101138.
15. Fiorillo L. Chlorhexidine Gel Use in the Oral District: A Systematic Review. *Gels.* 2019 Jun 11;5(2):31.
16. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, Whelton H, Riley P. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 31;3(3):CD008676.
17. Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, Vogelaers D, Blot S. Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive Care Med.* 2018 Jul;44(7):1017-1026
18. Addy M, Moran JM. Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulations. *Periodontol 2000.* 1997 Oct;15:52-4.
19. Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, Granjeiro JM. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Clin Oral Investig.* 2020 Jun;24(6):1877-1888.
20. Al Habashneh R, Alsalman W, Khader Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res.* 2015 Feb;50(1):37-43.
21. Khare, Medhavee et al. "Comparative evaluation of effects of subgingival application of ozonated olive oil versus chlorhexidine in patients with chronic periodontitis: A clinico- microbiological randomised trial." 2020.
22. Seydanur Dengizek E, Serkan D, Abubekir E, Aysun Bay K, Onder O, Arife C. Evaluating clinical and laboratory effects of ozone in non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *J Appl Oral Sci.* 2019 Jan 14;27:e20180108.
23. Machtei EE, Hirsh I, Falah M, Shoshani E, Avramoff A, Penhasi A. Multiple applications of flurbiprofen and chlorhexidine chips in patients with chronic periodontitis: a randomized, double blind, parallel, 2-arms clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011 Nov;38(11):1037-43.
24. Vasthavi C, Babu HM, Rangaraju VM, Dasappa S, Jagadish L, Shivamurthy R. Evaluation of ozone as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinico-microbial study. *J Indian Soc Periodontol.* 2020 Jan-Feb;24(1):42-46.
25. Nardi GM, Cesarano F, Papa G, Chiavistelli L, Ardan R, Jedlinski M, Mazur M, Grassi R, Grassi FR. Evaluation of Salivary Matrix Metalloproteinase (MMP-8) in Periodontal Patients Undergoing Non-Surgical Periodontal Therapy and Mouthwash

Based on Ozonated Olive Oil: A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 11;17(18):6619.

26. Colombo M, Gallo S, Garofoli A, Poggio C, Arciola CR, Scribante A. Ozone Gel in Chronic Periodontal Disease: A Randomized Clinical Trial on the Anti-Inflammatory Effects of Ozone Application. *Biology (Basel)*. 2021 Jul 6;10(7):625.

27. Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, Granjeiro JM. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Clin Oral Investig*. 2020 Jun;24(6):1877-1888.

28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.

29. Cabello JB. *Lectura crítica de la evidencia clínica*. Barcelona: Elsevier;2015.

13.2 Check list PRISMA

Tabla 1
Lista de verificaci3n PRISMA 2020

Secci3n/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificaci3n	Localizaci3n del ítem en la publicaci3n
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicaci3n como una revisi3n sistemática.	portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificaci3n para resúmenes estructurados de la declaraci3n PRISMA 2020 (tabla 2).	1
INTRODUCCI3N			
Justificaci3n	3	Describa la justificaci3n de la revisi3n en el contexto del conocimiento existente.	15
Objetivos	4	Proporcione una declaraci3n explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisi3n.	17
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusi3n y exclusi3n de la revisi3n y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	20
Fuentes de informaci3n	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	19
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	21
Proceso de selecci3n de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusi3n de la revisi3n, incluyendo cuántos autores de la revisi3n cribaron cada registro y cada publicaci3n recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatizaci3n utilizadas en el proceso.	20
Proceso de extracci3n de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicaci3n, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatizaci3n utilizadas en el proceso.	25
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	24
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervenci3n, fuentes de financiaci3n). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier informaci3n ausente (<i>missing</i>) o incierta.	24
Evaluaci3n del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisi3n evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatizaci3n utilizadas en el proceso.	26
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentaci3n de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervenci3n y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5)).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentaci3n o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

Sección/tema	Ítem n.8	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describe los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	26
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describe los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			22
Selección de los estudios	16a	Describe los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	22
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplen con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	22
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	25
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	26
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	32
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	33
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	34
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	34
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	