

Revisiones Bibliográficas:

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y CLÍNICA DE LA MOXIFLOXACINA COMPARADA CON OTROS ANTIBIÓTICOS PARA EL MANEJO DE INFECCIONES BUCALES

Recibido para arbitraje: 26/03/2009

Aceptado para publicación: 26/01/2010

Trabajo derivado de investigación financiada por el Centro de Investigaciones de la Facultad Nacional de Salud Pública, el Grupo de Investigación en Epidemiología y la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia.

- **Carlos Martín Ardila Medina.** Profesor Asistente Universidad de Antioquia
Miembro Junta Directiva Asociación Colombiana de Periodoncia y Oseointegración
Candidato a PhD en Epidemiología
- **Isabel Cristina Guzmán Zuluaga.** Profesora Universidad de Antioquia. Periodoncista
Universidad de Chile
- **María Patricia Arbeláez Montoya.** Profesora Titular Universidad de Antioquia. PhD en
Epidemiología

Carrera 47 No. 20 sur 46 Envigado Antioquia Colombia. 57(4) 3348122
cmartin@odontologia.udea.edu.co

Resumen

La cavidad bucal constituye uno de los principales nichos ecológicos para bacterias aerobias y principalmente anaerobias. Estos microorganismos juegan un papel importante en la patogénesis de las infecciones bucales y en las infecciones focales de origen oral. Las infecciones bucales más frecuentes incluyen caries, periodontitis, absceso periapical, absceso periodontal, pericoronitis, pulpitis, osteítis e infección de los espacios aponeuróticos. Algunos estudios indican un aumento en la prevalencia de microorganismos presentes en la cavidad bucal que son resistentes a algunos de los antibióticos usualmente empleados para combatir este tipo de infecciones, por lo cual es necesario tener presente antibióticos alternativos para uso terapéutico o profiláctico. Moxifloxacina (MXF) es una 8-metoxiquinolona de amplio espectro, eficaz contra patógenos respiratorios intracelulares típicos y atípicos, bacterias gram negativas y muchas bacterias anaeróbicas obligadas. MXF es también muy activo contra cepas que son resistentes a la penicilina, macrólidos, tetraciclinas, trimetoprim/sulfa y algunas fluoroquinolonas. Cuando se compara con la amoxicilina/clavulánico (AMX-CLA), el esquema de dosificación de la MXF (400 mg/diarios), podría garantizar un mayor cumplimiento con las prescripciones. Además, su mecanismo de acción también puede proporcionar un alivio más rápido de los síntomas de la infección odontogénica, convirtiéndose en una posible alternativa antimicrobiana contra anaerobios obligados residentes en la cavidad bucal.

Palabras clave: Infecciones odontogénicas, tratamiento, antibiótico, moxifloxacina.

Abstract

The oral cavity constitutes one of the principal ecological niches for obligate anaerobic bacteria.

These microorganisms play an important role in the pathogenesis of oral infections and focal infections of oral origin. Most of these infections are odontogenics, being the most frequent decays, periodontitis, periapical abscess, periodontal abscess, pericoronitis, pulpitis, osteitis and infection of the aponeurotic spaces. Some published studies highlight the growing prevalence of obligate anaerobes in oral origin that are resistant to some of these antibiotics, giving rise to the need to investigate alternative antibiotics for therapeutic or prophylactic use. Moxifloxacin (MXF) is an 8-methoxyquinolone with a broad spectrum of activity, including activity against typical, atypical and intracellular respiratory pathogens, gram negative pathogens and many obligate anaerobic bacteria. MXF is also highly active against strains that are resistant to penicillin, macrolides, tetracyclines, trimethoprim/sulfamethoxazole and some fluoroquinolones. The dosing schedule of the MXF (400 mg / day) could ensure greater compliance with the requirements and its mechanism of action may also provide a faster relief of symptoms of infection odontogenic, when compared with amoxicillin / clavulanate (AMX-CLA). In addition, may represent a possible alternative antimicrobial against oral anaerobes.

Key words: Odontogenic infections, treatment, antibiotic, moxifloxacin.

Introducción

Una variación en el sistema ecológico constituido por los microorganismos de la microflora bucal puede estimular la aparición de enfermedades e infecciones cuya evolución estará condicionada por el estado general de salud del paciente, la causa de la infección, su localización y gravedad, así como por el tratamiento instaurado (1). Las infecciones de la boca se caracterizan por ser polimicrobianas, endógenas, oportunistas, dinámicas y mixtas debido a que intervienen bacterias aerobias y especialmente anaerobias (2). La mayor parte de estas infecciones son odontogénicas e incluyen caries, periodontitis, absceso periapical, absceso periodontal, pericoronitis, pulpitis, osteítis e infección de los espacios aponeuróticos. La propagación de la infección puede comprometer las vías aéreas y los vasos sanguíneos, produciendo abscesos cerebrales asociados a un riesgo alto de mortalidad (3). La penicilina y la clindamicina son aceptadas y ampliamente recomendadas como antibióticos de elección, sin embargo, sus tasas elevadas de resistencia antibacteriana implican monitoreo y atención (4-6). Las quinolonas presentan una alta penetración tisular y una buena absorción cuando se administran por vía oral (7), pero solamente los compuestos desarrollados recientemente demuestran suficiente actividad contra anaerobios (8). Es así, como la moxifloxacina (MXF), una fluoroquinolona, está siendo utilizada exitosamente en el tratamiento de infecciones respiratorias superiores, sinusitis, infecciones abdominales mixtas, e infecciones de los tejidos blandos (8). Además de su buena penetración tisular ha demostrado grandes ventajas en el tratamiento de infecciones odontogénicas (9, 10) y su perfil de eficacia es comparable con la amoxicilina/ácido clavulánico (AMX-CLA), convirtiéndose en otra alternativa útil (9). La MXF es una 8-metoxiquinolona con actividad contra patógenos respiratorios intracelulares, bacterias gram negativas, gram positivos atípicos y muchas bacterias anaeróbicas obligadas (11). Su mecanismo de acción se realiza a través de la ADN girasa y la topoisomerasa IV, tiene una absorción rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 a 4 horas después de su administración oral (12). Tiene una biodisponibilidad oral del 90% y su vida media de 12 horas permite su dosificación cada 24 horas. La distribución es mayor en muchos tejidos que en el suero, particularmente en mucosa bronquial, parénquima pulmonar y mucosa sinusal (12). El esquema de dosificación de la MXF (400 mg/diarios) podría garantizar un mayor cumplimiento de la prescripción y su mecanismo

de acción también puede proporcionar un alivio más rápido de los síntomas de la infección odontogénica (9). El objetivo de este artículo es presentar la actividad antibacteriana y clínica de la MXF para el tratamiento de las infecciones de origen dental.

Actividad Antimicrobiana

Diferentes estudios in vitro evalúan la actividad microbiológica de la MXF, incluyendo la valoración de su eficacia en infecciones odontogénicas, empleando criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) y estudiando la susceptibilidad microbiana de la MXF contra anaerobios estrictos y microorganismos presentes en abscesos odontogénicos, infecciones periodontales y endodónticas.

Utilizando criterios FC/FD, se realizó una investigación con el fin de estimar la eficacia de diferentes tratamientos antimicrobianos en infecciones orofaciales (13). Los autores evaluaron los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) de los antibióticos sobre los microorganismos más frecuentemente aislados en infecciones odontogénicas (estreptococos del grupo viridans, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*). Adicionalmente, revisaron los parámetros FC de 13 antibióticos utilizados en este tipo de infecciones. Se realizaron simulaciones FC con parámetros poblacionales medios y se calcularon los índices de eficacia en 47 pautas posológicas analizadas. Para los antibióticos dependientes de tiempo, se calculó el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas permanecen por encima de la CIM una vez se ha alcanzado el estado estacionario, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación (tsupraCIM), mientras que para los dependientes de la concentración se determinó el cociente área bajo la curva (ABC) sobre CIM. AMX-CLA (500 mg/8 h o 1.000 mg/12 h) y la clindamicina (300 mg/6 h) entre los antibióticos con actividad dependiente de tiempo y MXF (400 mg/24 h) entre los dependientes de la concentración mostraron índices de eficacia adecuados frente a los cinco microorganismos considerados como los más frecuentemente implicados en este tipo de infecciones. Clindamicina ofreció valores tsupraCIM > 50% frente a todos los microorganismos, al administrar por lo menos 300 mg/6 h. MXF obtuvo un cociente ABC/CIM > 25, y fue el único antibiótico de este grupo con el que se obtuvieron índices de eficacia adecuados en todos los casos.

Diferentes autores han evaluado la susceptibilidad de microorganismos anaerobios de la cavidad bucal a la moxifloxacina (14, 15). Tomás y colaboradores (14), con el fin de valorar sus perfiles de seguridad a MXF y otros antibióticos comunmente utilizados en odontología realizaron un estudio que comprometió 172 anaerobios aislados de la saliva de 43 adultos determinando CIM mediante técnicas de dilución en agar e incubadas bajo condiciones anaeróbicas. La resistencia encontrada a amoxicilina (AMX) ($MIC_{90} \geq 16$ mg/l) fue del 45.3% en los anaerobios obligados. En el género *Bacteroides* spp. se encontraron los valores más altos CIM₅₀ y CIM₉₀ para AMX-CLA (2 y 8 mg/l, respectivamente); dos de los microorganismos aislados presentaron resistencia a este antimicrobiano (9.1%). Los anaerobios obligados presentaron una resistencia a CM del 18.6% (CIM₉₀ ≥ 16 mg/l). El género *Bacteroides* spp. presentó los valores más altos CIM₅₀ y CIM₉₀ (ambos ≥ 16 mg/l) para CM y el porcentaje más alto de resistencia (54.5%). Los anaerobios obligados mostraron CIM₅₀ y CIM₉₀ de 1 mg/l y ≥ 16 mg/l a azitromicina (AZ), respectivamente. Para telitromicina (TLM) los valores CIM₅₀ y CIM₉₀ fueron 0.256 y 8 mg/l, respectivamente. La mayor actividad de TLM se encontró en *Peptostreptococcus* spp. (CIM₅₀ 0.016 mg/l y CIM₉₀ 0.128 mg/l) y *Clostridium* spp. (CIM₅₀ 0.128 mg/l y CIM₉₀ 0.512 mg/l). Finalmente, los valores CIM₅₀ y CIM₉₀ de los anaerobios obligados a MXF fueron 0.256 y 2 mg/l, respectivamente. Se encontraron diferencias

significativas en la CIM₉₀ entre los pacientes con periodonto saludable y aquellos con periodontitis crónica moderada-avanzada sin tratar (8 y 1 mg/l, respectivamente). La mayor actividad de MXF fue encontrada contra *Fusobacterium* spp. (CIM₅₀ 0.128 mg/l y CIM₉₀ 0.256 mg/l) y la actividad más baja fue encontrada contra *Bacteroides* spp. (CIM₅₀ 2 mg/l y CIM₉₀ ≥16 mg/l). Los autores concluyeron que los anaerobios obligados patogénicos, oportunistas y no patogénicos presentaron altos porcentajes de resistencia a AMX y CM, y elevadas CIMs para AZ. MXF mostró mayor actividad que la TLM, similar a la detectada a AMX-CLA y metronidazol (MTZ). En consecuencia, MXF puede representar una posible alternativa antimicrobiana contra anaerobios estrictos de la cavidad bucal, particularmente en aquellos sujetos con alergia, intolerancia o carencia de respuesta a AMX-CLA y MTZ.

Al igual que el estudio anterior, Schaumann y colaboradores (15) investigaron la actividad in vitro de 14 agentes antimicrobianos en presencia de 292 bacterias anaerobias estrictas aisladas clínicamente en laboratorios de Santa Mónica (Estados Unidos), Berlín y Leipzig (Alemania); empleando en este caso una técnica de microdilución. Los valores CIM₅₀ y CIM₉₀ encontrados de los anaerobios obligados a MXF fueron 0.125 y 4 mg/l, respectivamente. La mayor actividad de MXF fue encontrada contra *Clostridium* spp. (CIM₅₀ 0.125 mg/l y CIM₉₀ 0.5 mg/l) y la actividad más baja se encontró contra *Bacteroides* spp. (CIM₅₀ 2 mg/l y CIM₉₀ 4 mg/l). Además, se evaluó la ciprofloxacina con el fin de comparar quinolonas no recientes con nuevas quinolonas (MXF). Los valores CIM₅₀ y CIM₉₀ para anaerobios obligados fueron ≥ 32 y 0.125 mg/l, respectivamente. Los valores CIM₅₀ y CIM₉₀ de los anaerobios obligados a AMX-CLA fueron 0.125 y 16 mg/l respectivamente. En esta investigación, al igual que el estudio de Tomás y colaboradores (14) los datos obtenidos a partir de las CIMs sugieren que MXF puede ser de gran valor en la terapia de infecciones que incluyen bacterias anaeróbicas.

Algunos investigadores han estudiado también la sensibilidad a MXF de los microorganismos aislados en abscesos odontogénicos (16, 17). Es así como Warnke y colaboradores (16) evaluaron aerobios, anaerobios facultativos y anaerobios estrictos encontrados en abscesos odontogénicos y su sensibilidad a cinco antimicrobianos incluyendo MXF. Los resultados in vitro fueron comparados con observaciones clínicas. Se obtuvieron 188 muestras de 94 pacientes con abscesos odontogénicos. La bacteria más prevalente fue el estreptococo *Viridans*, representando el 54% de las bacterias aeróbicas/anaeróbicas facultativas. La *Prevotella* spp. comprometió el 53% de los anaerobios. La sensibilidad a MXF fue del 96% para anaerobios estrictos (CIM₅₀ 0.38 mg/l, CIM₉₀ 1 mg/l) y del 99% para aerobios/anaerobios facultativos (CIM₅₀ 0.19 mg/l, CIM₉₀ 0.38 mg/l). AMX-CLA fue menos efectiva para aerobios/anaerobios facultativos con una sensibilidad del 71% (CIM₅₀ 0.125 mg/l, CIM₉₀ 1 mg/l) pero presentó una eficacia del 100% (CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ 0.75 mg/l) en los anaerobios estrictos. Los valores correspondientes para penicilina fueron del 79% para los anaerobios estrictos (CIM₅₀ 0.094 mg/l, CIM₉₀ 12 mg/l) y del 61% para aerobios/anaerobios facultativos (CIM₅₀ 0.125 mg/l, CIM₉₀ 3 mg/l). Esta investigación demostró una vez más que en las 517 cepas aisladas MXF y AMX-CLA fueron los antimicrobianos más efectivos.

Sobottka y colaboradores (17) evaluaron la susceptibilidad antimicrobiana de 87 patógenos aislados en 37 pacientes con abscesos odontogénicos. Al igual que la investigación de Warnke y colaboradores (16) las bacterias más prevalentes también pertenecían al grupo *estreptococo Viridans* y *Prevotella* spp. EL estreptococo *Viridans* fue susceptible a MXF en un 100% (CIM₅₀ 0.125 mg/l, CIM₉₀ 0.5 mg/l), a AMX-CLA en un 100% (CIM₅₀ 0.016 mg/l, CIM₉₀ 0.125 mg/l) y a penicilina en un 90% (CIM₅₀ 0.032 mg/l, CIM₉₀ 0.25 mg/l). Los resultados de susceptibilidad a otros aerobios y anaerobios facultativos fueron similares a los anteriores, excepto para

penicilina cuya susceptibilidad fue del 46%. *Prevotella* spp. fue susceptible a MXF en un 97% (CIM₅₀ 0.25 mg/l, CIM₉₀ 1 mg/l), a AMX-CLA en un 100% (CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ 0.25 mg/l) y a penicilina en un 55% (CIM₅₀ 0.125 mg/l, CIM₉₀ >32 mg/l). Aunque los autores no presentaron la información CIM₅₀ y CIM₉₀ para los datos de susceptibilidad para otros anaerobios estrictos, si indicaron los porcentajes de susceptibilidad: 100% para AMX-CLA, 86% para MXF y 55% para penicilina. Considerando todas las bacterias aisladas el 98% fueron susceptibles a MXF (CIM₅₀ 0.25 mg/l, CIM₉₀ 0.5 mg/l), 100% a AMX-CLA (CIM₅₀ 0.032 mg/l, CIM₉₀ 0.5 mg/l) y 69 % a penicilina (CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ 8 mg/l). En conclusión, y en concordancia con el estudio previo, los autores encontraron que MXF tiene buena actividad in vitro en patógenos odontogénicos, cuando se compara con la actividad de los antibióticos usualmente administrados.

Por otra parte, varios autores han valorado la sensibilidad a microorganismos aislados en infecciones endodónticas (18, 19). Debido a que *Actinomyces* spp se encuentran asociados notablemente a este tipo de infecciones se realizó una investigación empleando ensayos in vitro con el fin de determinar la susceptibilidad de *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces gerencseriae*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces viscosus*, y *Actinomyces odontolyticus* a AMX, CM, doxiciclina (DXC), MTZ y MXF (18). Se determinó la CIM de cada bacteria aislada mediante Etest. MTZ no inhibió el crecimiento de ningún *Actinomyces* evaluado, aún en concentraciones elevadas (256 g/mL). Sin embargo, todos los demás antibióticos revisados inhibieron la totalidad de *Actinomyces* spp. Entre estos, AMX (CIM₅₀ 0.047 mg/l, CIM₉₀ 0.09 mg/l) y DXC (CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ 0.25 mg/l) fueron los de mayor capacidad inhibitoria, mientras CM (CIM₅₀ 0.5 mg/l, CIM₉₀ 1 mg/l) y MXF (CIM₅₀ 0.38 mg/l, CIM₉₀ 0.5 mg/l) presentaron menor capacidad. Los autores concluyeron que MXF podría ser una buena alternativa para incluirla en algún tipo de material de irrigación u obturación en tratamientos endodónticos causados por *Actinomyces* spp., debido a que presenta biodisponibilidad excelente, vida media prolongada y buena penetración tisular.

Igualmente, Pinheiro y colaboradores (19) motivados también por la evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana en infecciones de tipo endodóntico, realizaron un estudio in vitro aislando 21 *Enterococcus faecalis* de canales radiculares de dientes con lesiones periapicales persistentes. Se evaluó su sensibilidad a 11 antimicrobianos, incluyendo MXF. *E. faecalis* fueron clasificadas como sensibles o resistentes de acuerdo a los parámetros establecidos por el comité nacional para estándares de laboratorio de los Estados Unidos. Las cepas aisladas fueron 100% susceptibles a benzylpenicilina (CIM₅₀ 2 mg/l, CIM₉₀ 3 mg/l), AMX (CIM₅₀ 0.5 mg/l, CIM₉₀ 0.75 mg/l), AMX-CLA (CIM₅₀ 0.5 mg/l, CIM₉₀ 0.75 mg/l), vancomicina (CIM₅₀ 3 mg/l, CIM₉₀ 3 mg/l) y MXF (CIM₅₀ 0.38 mg/l, CIM₉₀ 0.5 mg/l). Este estudio reveló que MXF fue el antibiótico más activo contra *E. faecalis* aislados de los conductos radiculares, con los valores CIM más bajos. También parece ser una alternativa razonable cuando la terapia antibiótica está indicada durante el tratamiento endodóntico, en los pacientes alérgicos a la penicilina, o para aquellos que muestran resistencia a los antimicrobianos empleados usualmente.

Debido a que en la literatura científica se ha recomendado ampliamente la terapia antibiótica como tratamiento adjunto al raspado y alisado radicular, se han realizado gran cantidad de estudios in vitro con el fin de valorar la sensibilidad microbiana de los periodontopatógenos, sin embargo, muy pocos evalúan la eficacia de la MXF (20-25). Mosca y colaboradores (20), en vista de la resistencia incrementada que han presentado últimamente los microorganismos a los antibióticos, determinaron el perfil antimicrobiano de 55 bacterias gram-negativas

anaerobias periodontales correlacionadas con infecciones humanas involucrando 16 cepas de *Fusobacterium nucleatum* y 39 de *Prevotella* spp., aisladas de bolsas periodontales de 26 adultos diagnosticados con periodontitis crónica. *F. nucleatum* fue 100% susceptible a MXF (CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ 0.25 mg/l) y a AMX-CLA (CIM₅₀ 0.016 mg/l, CIM₉₀ 0.125 mg/l), mientras que el 12.5% de las cepas experimentaron resistencia a AMX y betalactámicos positivos (CIM₅₀ 0.023 mg/l, CIM₉₀ 2 mg/l). El 18% de las cepas de *Prevotella* spp. mostraron resistencia a AMX y betalactámicos positivos (CIM > 256 mg/l) y el 8% lo fueron a MXF y levofloxacina (CIM > 32mg/l). Todas las cepas de *Prevotella* spp. fueron susceptibles a AMX-CLA (CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ 0.750 mg/l). Los autores concluyeron que en consideración a su actividad in vitro la MXF podría ser una buena alternativa a antimicrobianos empleados usualmente contra bacterias anaeróbicas.

Se comparó la actividad antibacteriana in vitro de MXF con otros seis antibióticos en 158 cepas de patógenos anaerobios presentes en infecciones periodontales (21). Los microorganismos evaluados fueron: *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Actinomyces* spp. y *Peptostreptococcus* spp. Las muestras fueron evaluadas por métodos convencionales y las CIM se determinaron por métodos de microdilución. Todas las cepas aisladas fueron inhibidas por una concentración de MXF \leq 0.5 mg/l. En todas las especies examinadas *B. forsythus* y *C. rectus* fueron sensibles a la concentración más baja de MXF (rango CIM 0.06-0.12 mg/l). *P. gingivalis*, *Prevotella* spp. y *Actinomyces* spp. presentaron CIM₉₀ de 0.5 mg/l en MXF; mientras que con una baja concentración se inhibieron el 90% de *F. nucleatum* y *Peptostreptococcus* spp. (0.25 y 0.12 mg/l, respectivamente). La mayoría de *Actinomyces* spp. y *Peptostreptococcus* spp. se inhibieron con AMX-CLA y cefoxitin en concentraciones \leq 4 mg/l. La mayoría de las especies investigadas fueron inhibidas por MTZ (CIM \leq 8 mg/l), excepto *Actinomyces* spp. (rango CIM 8 a > 64 mg/l). De esta forma, los autores concluyeron que la MXF tiene buena actividad antibacteriana contra los patógenos periodontales comparable a AMX-CLA y cefoxitina, y mejor que CM, MTZ y penicilina.

Se realizó un estudio con el fin de evaluar la susceptibilidad in vitro de un panel de siete antibióticos administrados oralmente debido a que las infecciones periodontales con *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) parecen ser refractarias a la terapia convencional (22). Se examinaron 60 A.a. aislados de 43 individuos con periodontitis o gingivitis encontrándose sensibilidad elevada a MXF (CIM₅₀ 0.023 mg/l, CIM₉₀ 0.032 mg/l) y a ciprofloxacina (CIM₅₀ 0.003 mg/l, CIM₉₀ 0.06 mg/l), susceptibilidad moderada a AZT (CIM₅₀ 1.5 mg/l, CIM₉₀ 3 mg/l) y resistencia a MTZ (CIM₅₀ 6 mg/l, CIM₉₀ > 256 mg/l). Los investigadores concluyeron que la MXF podría ser una opción promisoriosa para la terapia sistémica adjunta en infecciones periodontales con A.a. debido a la favorable farmacocinética presentada.

Eick y colaboradores (23-25) han realizado varias investigaciones que comparan la actividad in vitro de la MXF con algunos antimicrobianos empleados en microorganismos aislados en infecciones periodontales. De esta manera, en un estudio (23) se evaluó la efectividad de MXF y otras quinolonas en 16 cepas de *Porphyromonas gingivalis*. Se determinó CIM mediante Etest y la técnica de dilución del agar. Su experimento se enfocó principalmente en establecer la tasa de mutación espontánea y la inducción de cepas resistentes. MXF (rango CIM 0.006-0.032 mg/l) y gatifloxacina (rango CIM 0.006-0.023 mg/l) presentaron las CIMs más bajas y fueron más activas que ciprofloxacina (rango CIM 0.064-0.25 mg/l). En general, los valores CIM determinados por Etest fueron menores a los hallados por dilución. Además, los investigadores encontraron que las fluoroquinolonas inducen rápidamente mutaciones, las cuales son

dependientes de la cepa y la quinolona, concluyendo que debido a los niveles logrados en el fluido crevicular y a los valores CIM, MXF puede prevenir el desarrollo de resistencias, convirtiéndose en una alternativa adjunta en el tratamiento antibiótico de *P. gingivalis* asociada a periodontitis.

Eick y Pfister (24) investigaron con base en la evidencia que demuestra la capacidad de algunos periodontopatógenos para invadir y sobrevivir en la células epiteliales, su sensibilidad a algunos antimicrobianos empleados en el tratamiento de la periodontitis. Células KB fueron infectadas por A.a. (NCTC 9710), *P. gingivalis* (ATCC 3327 y JH 16-1) o *Streptococcus constellatus* (J012b). Se examinó el efecto bactericida de varios antibióticos (Clindamicina, MTZ, DXC y MXF) sobre los microorganismos intracelulares después de 2, 4 y 12 horas en una concentración 100 veces superior a CIMs, determinada separadamente sobre bacterias planctónicas. Los valores CIM para las bacterias planctónicas evaluadas por Etest fueron: A.a. (MXF 0.023 mg/l, DXC 0.125 mg/l, CM 1 mg/l, MTZ > 256 mg/l), *S. constellatus* J012b (MXF 0.125 mg/l, DXC 0.75 mg/l, CM 0.75 mg/l, MTZ > 256 mg/l), *P. gingivalis* ATCC 3327 (MXF 0.032 mg/l, DXC 0.125 mg/l, CM 0.016 mg/l, MTZ 1.5 mg/l) y *P. gingivalis* JH 16-1 (MXF 0.023 mg/l, DXC 0.064 mg/l, CM 0.016 mg/l, MTZ 0.125 mg/l). Todos los A.a. viables intracelularmente después de 2 horas de tratamiento fueron eliminados con MXF en una concentración de cinco CIM. Por su parte, *S. constellatus* fue eliminado completamente solo cuando las células fueron tratadas por 12 horas en una concentración equivalente a 50 CIM. Después de 2 y 4 horas de tratamiento con MXF se redujo el conteo viable de *P. gingivalis*. Posterior a 12 horas de tratamiento, la cepa ATCC fue completamente eliminada con MXF a 100 CIM; sin embargo, la cepa clínica fue más resistente y en estas condiciones el conteo viable se redujo a cerca del 7% de los controles. Después de 4 y 12 horas el número de *S. constellatus* intracelular fue reducido por 10 CIMs de clindamicina. Adicionalmente, 10 CIMs de DXC eliminaron el A.a. intracelular. Los autores concluyeron que MXF fue el antibiótico más eficiente para tratar la infección intracelular. Sin embargo, no es posible eliminar las bacterias provenientes de la infección periodontal solo por el efecto de los antibióticos, teniendo en cuenta: la capacidad de organización de los periodontopatógenos en la biopelícula, los valores CIM y los niveles de antimicrobianos presentes en el fluido gingival. Por ello, los antibióticos solamente deben ser considerados como terapia adjunta al tratamiento mecánico de la periodontitis.

Nuevamente Eick y colaboradores (25) realizaron una investigación que estableció una biopelícula artificial constituida por A.a. Y4, *Streptococcus constellatus* 384b y *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 con el fin de valorar diferencias en la eficacia de algunos antibióticos contra tres patógenos periodontales. La habilidad de las bacterias para formar una biopelícula fue variable. La biopelícula de *S. constellatus* 384b y A.a. Y4 contenían mas bacterias viables y mostraban mayor espesor cuando se comparaban con las de *P. gingivalis* ATCC 33277. Los antibióticos evaluados presentaron diferente eficacia para las distintas especies. En todas las concentraciones examinadas MXF redujo el número de bacterias viables. Antes de 48 horas *S. constellatus* (CIM 12.5 mg/l), A.a. (CIM 0.25 mg/l) y *P. gingivalis* (CIM 0.032 mg/l) fueron erradicados completamente por MXF. Para eliminar *S. constellatus* y A.a se necesitaron concentraciones por encima de 100 mg/l para todos los antibióticos (CM, DXC, MTZ), con excepción de MXF, considerando las CIM para las bacterias planctónicas y las condiciones de la biopelícula artificial. Los resultados de este estudio destacan la eficacia de MXF sobre los demás antibióticos estudiados. Además, los autores resaltan que las CIM para bacterias plantónicas no pueden ser transferidas fácilmente a las bacterias que componen una biopelícula. Estos resultados son corroborados por otros investigadores que demostraron una

mayor resistencia contra las bacterias presentes en la placa subgingival in vivo, comparado con estudios in vitro (26, 27).

Actividad Clínica

Son relativamente pocos los estudios que han investigado la actividad clínica de la MXF en infecciones odontogénicas. Particularmente, cada uno de los ensayos clínicos recientemente publicados han evaluado temáticas distintas relacionadas con la eficacia de la MXF: prevención de infecciones post-exodoncia, abscesos odontogénicos, cirugía de terceros molares impactados y periodontitis crónica. A continuación se presenta como cada uno de ellos demuestra resultados muy satisfactorios para MXF en cada una de sus áreas de estudio.

Se evaluaron 221 adultos que requerían extracciones dentales con el fin de estudiar la eficacia del tratamiento profiláctico oral con AMX, Clindamicina y MXF en la prevención de bacteremia después de exodoncias (28). Los antimicrobianos fueron asignados aleatoriamente y fueron administrados una o dos horas antes de iniciar el procedimiento. Se tomaron muestras sanguíneas de cada uno de los pacientes a nivel base, 30 segundos, 15 minutos, y una hora después de la extracción. Se realizó cultivo e identificación de las bacterias aisladas mediante técnicas microbiológicas convencionales. El 86.5% de los *Streptococcus* spp. fue sensible a AMX (CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ 0.05 mg/l), mientras que el 77.4% fue sensible a CM (CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ \geq 256 mg/l). Los valores CIM para la MXF en *Streptococcus* spp. fueron: CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ 0.19 mg/l. El 65% de las bacterias anaerobias estrictas fueron sensibles a AMX (CIM₅₀ 0.38 mg/l, CIM₉₀ \geq 256 mg/l) y el 80% a CM (CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ \geq 256 mg/l). En los anaerobios estrictos los valores CIM para la MXF fueron: CIM₅₀ 0.064 mg/l, CIM₉₀ 0.19 mg/l. La profilaxis con AMX y MXF presentó eficacia elevada en la reducción de la prevalencia y duración de la bacteremia post extracción, pero la CM no fue efectiva.

Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego se realizó recientemente en 21 pacientes hospitalizados con abscesos odontogénicos severos con el fin de evaluar el efecto de la MXF comparado con la AMX-CLA (9). Después de la incisión extraoral los pacientes fueron tratados con MXF 400 mg i.v. una vez al día o con AMX-CLA 2.2 g i. v. tres veces al día. El resultado clínico primario fue el tiempo empleado hasta que se presentara la remisión clínica, el cual fue en promedio de 6.6 días (rango, 4.3-8.8) para MXF y de 6 días (rango, 3.8-8.2) para AMX-CLA. En este estudio piloto, MXF presentó resultados prometedores que se pueden comparar con los obtenidos por AMX-CLA.

Limeres y colaboradores (29) analizaron el impacto de la administración post operatoria de MXF sobre la función oral y la calidad de vida después de la cirugía del tercer molar. Realizaron un ensayo clínico controlado, doble ciego, en 100 pacientes que requerían extracción de un tercer molar impactado. Los sujetos fueron distribuidos en dos grupos de 50 individuos cada uno. Después del procedimiento, al grupo experimental se le administró MXF (400 mg/día, por 5 días) y al grupo control AMX-CLA (500/125 mg cada 8 horas por 5 días). Con el fin de evaluar aspectos relacionados con la función oral y la calidad de vida se realizó un seguimiento post-operatorio durante siete días. La administración de MXF y AMX-CLA estuvo asociada con dolor de cabeza y diarrea, respectivamente. En el grupo control se presentó mayor dificultad en la masticación y en la realización de la higiene oral. En el grupo experimental fue mayor el porcentaje de pacientes que toleró una dieta de consistencia normal y los sujetos de este mismo grupo regresaron a sus empleos mucho más rápido. Los resultados obtenidos muestran que cuando están indicados los antibióticos, la MXF puede ser una opción útil en la exodoncia

quirúrgica del tercer molar, específicamente si el paciente es alérgico a las betalactamasas, resistente a los macrólidos o intolerante a estos antimicrobianos.

Finalmente, Guentsch y colaboradores (30), realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 92 pacientes con el fin de comparar el uso de MXF y DXC como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en pacientes con periodontitis crónica avanzada. Se tomaron muestras de placa subgingival en tres sitios con una pérdida de inserción \geq a 5 mm, antes de la terapia mecánica y a los 3, 6 y 12 meses después. Se determinaron *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* por PCR en tiempo real. En el grupo intervenido con MXF fue superior la reducción en la profundidad de sondaje y la ganancia de inserción clínica. Los autores concluyeron que la aplicación adjunta de antimicrobianos reduce la carga de bacterias periodontopatogénicas en periodontitis crónica avanzada. Sin embargo, MXF fue más eficaz que DXC, convirtiéndose en una alternativa para el tratamiento de casos avanzados de periodontitis crónica.

Conclusiones

Es necesario recomendar a los profesionales de la odontología la utilización de pruebas microbiológicas de laboratorio con el fin de limitar el riesgo de un enfoque terapéutico incorrecto y evitar el abuso de los agentes antimicrobianos.

MXF puede representar una posible alternativa antimicrobiana contra anaerobios obligados de origen oral, particularmente en aquellos pacientes con alergia, intolerancia o carencia de respuesta a AMX-CLA y MTZ.

En aquellos casos en que los *Actinomyces* spp y enterobacterias se encuentren asociados a infecciones endodónticas, el uso de MXF se convierte en una alternativa eficaz y segura de tratamiento.

La profilaxis con MXF es una alternativa promisoriosa para la prevención de bacteremias post exodoncia, cuando no están indicados los antibióticos betalactámicos.

En términos de respuesta clínica y microbiológica, MXF fue equivalente a AMX-CLA para el tratamiento de infecciones odontogénicas.

MXF está asociada con un alivio sintomático más rápido cuando se compara con otros antimicrobianos.

MXF se recomienda como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en pacientes con periodontitis crónica avanzada, debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Se requieren estudios in vitro multicéntricos que evalúen la efectividad antimicrobiana de MXF en infecciones odontogénicas, con el fin de contrastar los resultados con aquellas poblaciones donde se administra indiscriminadamente antibióticos y donde es posible encontrar cepas resistentes.

Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de MXF como terapia adjunta al raspado y alisado radiculares en pacientes con periodontitis crónica que

presenten enterobacterias en placa subgingival.

Bibliografía

1. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 2003; 149: 279-94.
2. Rogers AH. Why be down in the mouth? Three decades of research in oral microbiology. *Aust Dent J* 2005; 50: 2-5.
3. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1377-80.
4. Al-Nawas B, Maeurer M. Severe versus Local Odontogenic Bacterial Infections: Comparison of Microbial Isolates. *Eur Surg Res* 2008; 40: 220-4.
5. Flynn TR, Shanti RM, Levi MH, Adamo AK, Kraut RA, Trieger N. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1093-1103.
6. Rush DE, Abdel-Haq N, Zhu JF, Aamar B, Malian M. Clindamycin versus Unasyn in the treatment of facial cellulitis of odontogenic origin in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46: 154-9.
7. Esposito S, Noviello S, D'Errico G, Motta G, Passali D, Aimoni C et al. Concentration of moxifloxacin in plasma and tonsillar tissue after multiple administrations in adult patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 789-92.
8. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 960-5.
9. Al-Nawas B, Walter C, Morbach T, Seitner N, Siegel E, Maeurer M, et al. Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 75-82.
10. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 451-6.
11. Iannini PB. The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient populations. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1403-13.
12. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, et al. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs* 2002; 62: 13-59.
13. Isla A, Canut A, Rodríguez-Gascón A, Labora A, Ardanza B, Solinis MA, et al.

- Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of antibiotic therapy in dentistry and stomatology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 116-21.
14. Tomás I, Tomás M, Alvarez M, Velasco D, Potel C, Limeres J et al. Susceptibility of oral obligate anaerobes to telithromycin, moxifloxacin and a number of commonly used antibacterials. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 298-303.
 15. Schaumann R, Ackermann G, Pless B, Claros MC, Goldstein EJ, Rodloff AC. In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against obligately anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 225-32.
 16. Warnke PH, Becker ST, Springer IN, Haerle F, Ullmann U, Russo PA et al. Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36: 462-7.
 17. Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzner U, et al. In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 4019-21.
 18. LeCorn DW, Vertucci FJ, Rojas MF, Progulsk-Fox A, Bélanger M. In vitro activity of amoxicillin, clindamycin, doxycycline, metronidazole, and moxifloxacin against oral *Actinomyces*. *J Endod.* 2007; 33: 557-60.
 19. Pinheiro ET, Gomes BP, Drucker DB, Zaia AA, Ferraz CC, Souza-Filho FJ. Antimicrobial susceptibility of *Enterococcus faecalis* isolated from canals of root filled teeth with periapical lesions. *Int Endod J* 2004; 37: 756-63.
 20. Mosca A, Miragliotta L, Iodice MA, Abbinante A, Miragliotta G. Antimicrobial profiles of *Prevotella* spp. and *Fusobacterium nucleatum* isolated from periodontal infections in a selected area of southern Italy. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 521-4.
 21. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 451-6.
 22. Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Höffler U. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 736-42.
 23. Eick S, Schmitt A, Sachse S, Schmidt KH, Pfister W. In vitro antibacterial activity of fluoroquinolones against *Porphyromonas gingivalis* strains. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 553-6.
 24. Eick S, Pfister W. Efficacy of antibiotics against periodontopathogenic bacteria within epithelial cells: an in vitro study. *J Periodontol* 2004; 75: 1327-34.
 25. Eick S, Seltmann T, Pfister W. Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic

bacteria within a single species biofilm - an in vitro study. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 376-83.

26. Goncalves MO, Coutinho-Filho WP, Pimenta FP, Pereira GA, Pereira JA, Mattos-Guaraldi AL, et al. Periodontal disease as reservoir for multi-resistant and hydrolytic enterobacterial species. *Lett Appl Microbiol* 2007; 44: 488-94.
27. Sedlacek MJ, Walter C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 333-39.
28. Diz P, Tomás I, Limeres J, Medina J, Fernández J, Alvarez M. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2996-3002.
29. Limeres J, Sanromán JF, Tomás I, Diz P. Patients' perception of recovery after third molar surgery following postoperative treatment with moxifloxacin versus amoxicillin and clavulanic acid: a randomized, double-blind, controlled study. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 286-91.
30. Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffmann T, Eick S. Moxifloxacin as an adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 1894-903