

# Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de la antibioterapia en odontoestomatología

Arantxazu Isla<sup>a</sup>, Andrés Canut<sup>b</sup>, Alicia Rodríguez-Gascón<sup>a</sup>, Alicia Labora<sup>b</sup>, Bruno Ardanza-Trevijano<sup>c</sup>, María Ángeles Solinís<sup>a</sup> y José Luis Pedraz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. <sup>b</sup>Sección de Microbiología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. <sup>c</sup>Cirugía Maxilofacial. Policlínica San José. Vitoria-Gasteiz. España.

**INTRODUCCIÓN.** Evaluar la eficacia de diferentes tratamientos antimicrobianos en infecciones orofaciales utilizando criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD).

**MÉTODOS.** Tras llevar a cabo una revisión bibliográfica que permitió conocer los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM<sub>90</sub>) de cinco de los microorganismos más frecuentemente aislados en infecciones odontógenas y los parámetros farmacocinéticos de 13 antibióticos utilizados en este tipo de infecciones, se realizaron simulaciones farmacocinéticas con parámetros poblacionales medios y se calcularon los índices de eficacia para las 47 pautas posológicas analizadas. Para los antibióticos dependientes de tiempo se calculó el tsupraCIM, mientras que para los dependientes de concentración se determinó el cociente ABC/CIM<sub>90</sub>.

**RESULTADOS.** Amoxicilina-ácido clavulánico (500 mg/8 h o 1.000 mg/12 h) y clindamicina (300 mg/6 h), entre los antibióticos con actividad dependiente de tiempo, y moxifloxacino (400 mg/24 h) entre los dependientes de concentración mostraron índices de eficacia adecuados frente a los cinco microorganismos considerados como los más frecuentemente implicados en este tipo de infecciones. La combinación de espiramicina más metronidazol presente en la formulación comercial denominada Rhodogyl<sup>®</sup>, no alcanzó índices PK/PD satisfactorios.

**CONCLUSIÓN.** Los índices PK/PD son herramientas útiles para predecir la eficacia potencial de la terapia antimicrobiana, y en este caso se han aplicado al tratamiento de infecciones odontógenas. Estas simulaciones PK/PD permiten concluir que amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina y moxifloxacino se presentan como los antibióticos más adecuados que se deben utilizar para el tratamiento de este tipo de infecciones. Sin embargo, sería importante contrastar los resultados obtenidos con un ensayo clínico para confirmar que esta metodología es útil en este tipo de procesos patológicos.

**Palabras clave:** Antibiótico. Infección orofacial odontógena. Farmacocinética/farmacodinámica.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of antibiotic therapy in dentistry and stomatology

**INTRODUCTION.** This study evaluates the efficacy of various antimicrobial treatments for orofacial infections on the basis of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) criteria.

**METHODS.** A complete literature search was undertaken to establish the MIC<sub>90</sub> values of the five microorganisms most frequently isolated in odontogenic infections and the pharmacokinetic parameters of 13 antibiotics used in these infections. Pharmacokinetic simulations were then carried out with mean population parameters and efficacy indexes were calculated for the 47 treatment regimens analyzed. For drugs showing time-dependent antibacterial killing, the time above MIC (t > MIC) was calculated. For drugs with concentration-dependent bactericidal activity, the AUC/MIC was calculated.

**RESULTS.** Amoxicillin-clavulanic (500 mg/8 h or 1000 mg/12 h) and clindamycin (300 mg/6 h) in the time-dependant killing group and moxifloxacin (400 mg/24 h) in the concentration-dependant group showed adequate efficacy indexes against the five pathogens considered to be the most commonly implicated in odontogenic infections. The spiramycin plus metronidazole combination, present in the commercial formulation Rhodogyl<sup>®</sup>, did not reach satisfactory PK/PD indexes.

**CONCLUSION.** PK/PD indexes, which are useful predictors of the potential efficacy of antibacterial therapy, were used with odontogenic infections in the present study. The PK/PD simulations showed that amoxicillin-clavulanic, clindamycin and moxifloxacin were the most suitable antibiotics for this kind of infection. Clinical trials are required to confirm that this methodology is useful in these pathologic processes.

**Key words:** Antibiotic. Orofacial odontogenic infection. Pharmacokinetics/pharmacodynamics.

## Introducción

La cavidad oral está formada por un conjunto de tejidos y estructuras que constituyen diferentes ecosistemas colonizados por diferentes microorganismos que forman la microbiota oral. Una alteración en este sistema ecológico pue-

Correspondencia: Dr. J.L. Pedraz.  
Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia.  
P.<sup>o</sup> de la Universidad, 7. 01006 Vitoria-Gasteiz. España.  
Correo electrónico: knppemuj@vc.ehu.es

Manuscrito recibido el 21-1-2004; aceptado el 13-9-2004.

de provocar 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<sup>1</sup>.

El tratamiento de este tipo de procesos incluye a menudo el empleo de agentes antimicrobianos, aunque cabe destacar el hecho de que los tratamientos con antibióticos no están indicados para la mayoría de pacientes con terapia periodontal<sup>2</sup>. Sin embargo, hay claras evidencias que demuestran que odontólogos de diferentes países los prescriben inadecuadamente tanto terapéutica como profilácticamente<sup>3-9</sup>. Algunas publicaciones recogen la gravedad de la situación en España, donde el elevado consumo de antibióticos y la rápida incorporación de nuevas moléculas antimicrobianas al arsenal terapéutico han propiciado la elevada tasa de resistencia antimicrobiana, que es una de las más altas en la Unión Europea, especialmente a nivel comunitario<sup>10-12</sup>.

Ante esta situación, en los últimos años se están buscando vías para mejorar el uso de estos fármacos, fundamentalmente con dos objetivos: asegurar que se administre el antibiótico indicado a las dosis e intervalos adecuados, y evitar la aparición de cepas bacterianas resistentes. Para ello se han introducido los "índices de eficacia"<sup>13</sup> como parámetros que tienen en consideración tanto las propiedades farmacocinéticas como las propiedades farmacodinámicas de los antibióticos. La farmacocinética estudia los procesos de absorción, distribución y eliminación del fármaco y sus metabolitos a lo largo del tiempo. La farmacodinámica estudia la relación entre el antimicrobiano y el microorganismo a través del tiempo, determinando los efectos de las variaciones de las concentraciones de fármaco en el efecto bactericida.

Considerando los pocos ensayos clínicos bien diseñados realizados hasta el momento sobre el tratamiento antimicrobiano de este tipo de infecciones<sup>14</sup>, en este estudio se han aplicado criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos con el objetivo de evaluar la eficacia de los tratamientos más utilizados para tratar las infecciones orales odontogénicas.

## Métodos

En primer lugar se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos Medline para conocer los microorganismos implicados con más frecuencia en las infecciones odontógenas y los antibióticos más utilizados en la práctica clínica. Posteriormente se buscaron los parámetros farmacocinéticos de los antimicrobianos y sus valores de concentración inhibitoria mínima (CIM<sub>90</sub>) frente a las bacterias implicadas.

Aunque la microbiota oral es extraordinariamente compleja, diversos autores incluyen las siguientes bacterias entre las más frecuentemente aisladas en este tipo de infecciones: estreptococos del grupo *viridans*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*<sup>1,15,16</sup>.

Entre los tratamientos estudiados se incluyeron representantes de las familias de antibióticos más utilizados. Se ha evaluado la eficacia de antibióticos del grupo de los betalactámicos: amoxicilina, con o sin ácido clavulánico (AMOX, AMOX-CA), cefuroxima axetilo (CROX-AX) y penicilina V (PENV); macrólidos: azitromicina (AZI), eritromicina (ERY) y espiramicina (SPR); lincosaminas: clindamicina (CLI); quinolonas: levofloxacino (LVX) y moxifloxacino (MXF); nitroimidazoles: metronidazol (MTR); tetraciclinas: minociclina (MIN); y ketólidos: telitromicina (TEL).

Los fármacos se dividieron en dos grupos:

1. Aquellos que tienen actividad antimicrobiana dependiente de tiempo (amoxicilina, cefuroxima axetilo, penicilina V, eritromicina, espiramicina y clindamicina), cuya eficacia radica en que sus concentraciones se encuentren durante el tiempo necesario por encima de la CIM de la bacteria que produce el proceso infeccioso. Niveles mayores no aumentan el efecto bactericida. Esto se debe a que la velocidad bactericida es relativamente pequeña y sólo persiste si los niveles se mantienen por encima de la CIM.

2. El segundo grupo lo constituyen los que poseen actividad dependiente de concentración (azitromicina, levofloxacino, moxifloxacino, metronidazol, minociclina y telitromicina), en los que el efecto bactericida aumenta a medida que se incrementa la concentración hasta llegar a un punto de máximo efecto.

En el caso de los antimicrobianos de actividad dependiente de tiempo, se ha utilizado como índice de eficacia 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). Para ello se ha utilizado la siguiente ecuación, que rige la evolución de las concentraciones plasmáticas tras una administración extrabasal en un régimen de dosis múltiples.

$$C = \frac{FDKa}{Vd(Ka - Ke)} \left( \left( \frac{1 - e^{-nK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) e^{-Ket} \left( \frac{1 - e^{-nKa\tau}}{1 - e^{-Ka\tau}} \right) e^{-Kat} \right)$$

donde *C* es la concentración plasmática a tiempo *t*, *F* la fracción biodisponible, *D* la dosis administrada, *Vd* el volumen de distribución, *Ka* y *Ke* la constante de absorción y eliminación respectivamente, *n* el número de dosis administradas y *τ* el intervalo de dosificación.

Se han calculado en un intervalo de tiempo dentro del estado de equilibrio estacionario los tiempos *t*<sub>1</sub> y *t*<sub>2</sub> en los que el valor de la ecuación coincide con el de la CIM, es decir, se ha despejado *t* de la siguiente ecuación:

$$CIM = \frac{FDKa}{Vd(Ka - Ke)} \left( \left( \frac{1 - e^{-nK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) e^{-Ket} \left( \frac{1 - e^{-nKa\tau}}{1 - e^{-Ka\tau}} \right) e^{-Kat} \right)$$

Este cálculo se ha hecho utilizando el programa DERIVE<sup>17</sup>, introduciendo parámetros poblacionales medios. Al despejar *t* se obtienen, como se ha dicho, dos tiempos *t*<sub>1</sub> y *t*<sub>2</sub>. Por diferencia entre *t*<sub>2</sub> y *t*<sub>1</sub> se puede calcular el tiempo que las concentraciones plasmáticas superan el valor de CIM dentro de ese intervalo, y para calcular el valor como porcentaje del intervalo de dosificación se utiliza la siguiente ecuación:

$$TsupraCIM = \frac{t_2 - t_1}{\tau} \times 100$$

Se considera que un tratamiento es eficaz cuando tsupraCIM es mayor al 40% para penicilinas y 50% para el resto de antibióticos<sup>18</sup>.

Para los antimicrobianos dependientes de concentración se calculó el cociente ABC/CIM<sub>90</sub>, siendo ABC el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en 24 h. El ABC de azitromicina, levofloxacino, metronidazol y minociclina se obtuvo a partir de simulaciones realizadas con el programa WinNonlin<sup>19</sup>, siguiendo un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Para llevar a cabo las simulaciones se utilizaron parámetros farmacocinéticos poblacionales medios. Con moxifloxacino y telitromicina no se pudieron llevar a cabo las simulaciones y se consideraron valores medios de ABC obtenidos de la literatura especializada. Para conseguir eficacia con este tipo de antibióticos es necesario alcanzar un valor de ABC/CIM<sub>90</sub> superior a 25 en infecciones no graves en pacientes inmunocompetentes<sup>18</sup>.

## Resultados

En la tabla 1 se muestran los valores de CIM<sub>90</sub> de los antimicrobianos frente a los cinco microorganismos considerados. La tabla 2 presenta los parámetros farmacocinéticos medios poblacionales que se han utilizado para llevar a cabo el estudio. En las tablas 3, 4 y 5 se pueden ver los regímenes de dosificación que se han estudiado con cada antibiótico, así como cuáles de las 47 pautas de dosificación estudiadas resultan eficaces para el tratamiento de infecciones provocadas por los cinco microorganismos considerados.

La tabla 3 muestra los valores de tsupraCIM de los tratamientos con penicilinas. Los valores sombreados corresponden a los casos en los que se consigue un valor de tsupraCIM > 40%, que se corresponde con los tratamientos eficaces. Los tratamientos con los que se obtienen valores inferiores al 40% se presentan sin sombreadar. Amoxicilina-ácido clavulánico presentó índices de eficacia adecuados con cuatro de las seis posologías estudiadas. Con penicilina V y amoxicilina no se obtuvieron resultados tan satisfactorios con todos los microorganismos.

En la tabla 4 se presentan los resultados de los tratamientos con el resto de antibióticos dependientes de tiempo. En este caso se presentan sombreadas las pautas con las que se consiguió un tsupraCIM > 50% y sin sombreadar si no se alcanzó dicho valor. Los regímenes posológicos estudiados para cefuroxima axetilo, eritromicina y espiramicina no proporcionaron buenos resultados. Clindamicina en cambio ofreció valores de tsupraCIM > 50% frente a todos

los microorganismos al administrar por lo menos 300 mg/6 h.

Los resultados de los antibióticos con actividad dependiente de concentración se presentan en la tabla 5. Los tratamientos eficaces, que se presentan sombreados, son aquellos con los que se obtuvo un cociente ABC/CIM > 25. Moxifloxacino fue el único antibiótico de este grupo con el que se obtuvieron índices de eficacia adecuados en todos los casos.

## Discusión

En todas las áreas médicas es muy importante seleccionar adecuadamente el fármaco administrado y la odontología no es una excepción. Una correcta selección del antibiótico es muy importante dado que éstos pueden ser una herramienta muy útil en odontología siempre que se usen de forma correcta y en los casos en los que sea necesario recurrir a éstos. Es necesario seleccionar un fármaco que resulte eficaz y seguir un régimen posológico que asegure concentraciones adecuadas de dicha molécula en el lugar de la infección.

Los regímenes de dosificación de los antimicrobianos están condicionados por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los mismos. Durante mucho tiempo sólo se tenían en cuenta las propiedades farmacocinéticas (qué efecto ejerce el organismo sobre el fármaco, que normalmente se refleja por el perfil de concentraciones plasmáticas, aunque es de especial interés la penetración del fármaco en el lugar de la infección). Pero para asegu-

TABLA 1. CIM<sub>90</sub> (mg/l) de los antibióticos frente a cada una de las bacterias consideradas en el estudio

		AMOX	AMOX-CA	AZI	CROX-AX	CLI	ERY	LVX	MTR	MIN	MXF	PENV	SPR	TEL	Ref
Estreptococos del grupo viridans	PS	1	1	0,12	4	0,5	0,06	8	> 128	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	24-28
	PR			16		2									
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PS	0,25	0,25	2	16	0,5	8	1	64	2	0,12	2	2	0,06	24, 26, 28-32
	PR					2	64	8		4					
<i>Prevotella intermedia</i>	PS	16	2	1		0,01	1	4	2	0,12	1	32	0,1	1	24, 26, 28, 33-35
	PR					0,06	32			8					
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	PS	16	2	1		0,03	0,25	1	2	2	0,5	0,12	0,2	0,06	24, 26, 28, 33-35
	PR														
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	PS	8	2	4		0,12	64	4	8	1	0,25	1	16	32	24, 26, 28, 33-35
	PR									2					

CIM: concentración inhibitoria mínima; AMOX: amoxicilina; AMOX-CA: amoxicilina-ácido clavulánico; AZI: azitromicina; CROX-AX: cefuroxima axetilo; CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; LVX: levofloxacino; MTR: metronidazol; MIN: minociclina; MXF: moxifloxacino; PENV: penicilina V; SPR: espiramicina; TEL: telitromicina; PS: cepas sensibles a penicilina; PR: cepas resistentes a penicilina.

TABLA 2. Parámetros farmacocinéticos medios de los 13 antibióticos<sup>36-74</sup>

	Vd/F (l)	Ka (h <sup>-1</sup> )	Ke (h <sup>-1</sup> )	ABC (mg h/l)
AMOX	29,3 (14,0-48,7)	1,68 (1,7)	0,693 (0,39-0,96)	
AZI	1890,0 (1610-2170)	0,69 (0,6-0,8)	0,034 (0,02-0,05)	
CROX-AX	50,0 (50,0)	1,60 (1,6)	0,495 (0,36-0,63)	
CLI	68,9 (57,1-76,2)	1,51 (1,3-2,0)	0,244 (0,19-0,35)	
ERY	100,0 (50,4-147,0)	0,70 (0,7)	0,404 (0,35-0,46)	
LVX	105,9 (85-125)	2,10 (1,8-2,6)	0,101 (0,09-0,12)	
MTR	49,5 (33,6-67,2)	4,07 (1,5-9,6)	0,083 (0,07-0,12)	
MIN	84,4 (55,4-130,8)	2,30 (2,3)	0,040 (0,03-0,07)	
MXF				36,165 (26,9-45,5)
PENV	60,0 (28-106)	2,68 (2,6-2,7)	0,693 (0,74-1,13)	
SPR	1000,0 (383-1600)	0,87 (0,8)	0,088 (0,09-0,10)	
TEL				10,45 (8,4-12,5)

Para siglas fármacos véase tabla 1.

Vd: volumen de distribución; Ka: constante de absorción; Ke: constante de eliminación; ABC: área bajo la curva en 24 h.

**TABLA 3. Valores del parámetro tsupraCIM, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación, de las penicilinas estudiadas. El tratamiento se considera eficaz cuando tsupraCIM > 40%**

		PENV				AMOX						AMOX-CA					
		500 mg/6 h	1.000 mg/6 h	500 mg/8 h	1.000 mg/8 h	500 mg/8 h	750 mg/8 h	1.000 mg/8 h	500 mg/12 h	750 mg/12 h	1.000 mg/12 h	500 mg/8 h	875 mg/8 h	1.000 mg/8 h	500 mg/12 h	875 mg/12 h	1.000 mg/12 h
Estreptococos del grupo viridans	PS	91,8	100	68,6	81,2	60,3	70,7	73,1	40,1	47,0	48,7	60,3	70,7	73,1	40,1	47,0	48,7
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PS	40,1	57,9	29,8	43,1	85,8	95,9	98,3	57,1	63,9	65,5	85,8	95,9	98,3	57,1	63,9	65,5
<i>Prevotella intermedia</i>	PS	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	8,2	47,0	58,7	60,3	31,3	38,4	40,1
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	PS	100	100	81,9	94,5	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	8,2	47,0	58,7	60,3	31,3	38,4	40,1
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	PS	57,9	75,0	43,1	56,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	8,2	47,0	58,7	60,3	31,3	38,4	40,1
	PR																

Para siglas fármacos véase tabla 1.

□ TsupraCIM > 40%. □ TsupraCIM < 40%.

PS: cepas sensibles a penicilina; PR: cepas resistentes a penicilina.

**TABLA 4. Valores del parámetro tsupraCIM, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación, de los antibióticos tiempo-dependientes excluyendo penicilinas. El tratamiento se considera eficaz cuando tsupraCIM > 50%**

		CROX-AX			ERY					SPY				CLI			
		250 mg/12 h	500 mg/12 h	1.000 mg/12 h	500 mg/6 h	500 mg/8 h	500 mg/12 h	500 mg/24 h	250 mg/12 h	500 mg/8 h	500 mg/12 h	1.000 mg/12 h	2.000 mg/12 h	150 mg/6 h	300 mg/6 h	300 mg/8 h	600 mg/8 h
Estreptococos del grupo viridans	PS	0,0	17,6	32,0	100	100	100	54,2	94,0	100	44,5	100	100	100	100	100	100
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PS				55,8	34,3	19,3	9,1	0,0					100	100	100	100
<i>Prevotella intermedia</i>	PS	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	44,5	16,9	100	100	100
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	PS				98,3	69,3	44,2	21,8	19,3	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	PS				0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100	100	100	100	100	100	100	100
	PR				100	100	78,0	38,8	62,0	100	100	100	100	100	100	100	100
	PR				0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100	100	100	100

Para siglas fármacos véase tabla 1.

□ TsupraCIM > 50%. □ TsupraCIM < 50%. ■ No hay datos de CIM<sub>90</sub> disponibles.

PS: cepas sensibles a penicilina; PR: cepas resistentes a penicilina.

**TABLA 5. Valores del parámetro ABC/CIM de los antibióticos concentración-dependientes. El tratamiento se considera eficaz cuando ABC/CIM > 25**

		AZM	LVX		MTR								MIN		MXF	TEL
		500 mg/24 h	500 mg/12 h	500 mg/24 h	250 mg/8 h	400 mg/8 h	500 mg/8 h	750 mg/8 h	250 mg/12 h	400 mg/12 h	500 mg/12 h	750 mg/12 h	100 mg/12 h	100 mg/24 h	400 mg/24 h	800 mg/24 h
Estreptococos del grupo viridans	PS	64,8	11,8	5,8	1,4	2,3	2,9	4,3	1,0	1,5	1,9	2,9	117	58,7	72,3	20,9
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PS	0,5	94,4	46,7									29,3	14,7		
<i>Prevotella intermedia</i>	PS	3,9	11,8	5,8	2,9	4,6	5,7	8,6	1,9	3,0	3,8	5,7	29,3	14,7	289	174
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	PS												14,7	7,3		
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	PS	7,8	23,6	11,7	91,3	146	183	274	60,9	97,4	122	183	488	244	36,2	10,5
	PR												7,3	3,7		
	PS	7,8	94,4	46,7	91,3	146	183	274	60,9	97,4	122	183	29,3	14,7	72,3	174
	PR															
	PS	2,0	23,6	11,7	22,8	36,5	45,6	65,8	15,2	24,3	30,4	45,6	58,7	29,3	144	0,3
	PR												29,3	14,7		

Para siglas fármacos véase tabla 1.

□ ABC/CIM > 25. □ ABC/CIM < 25.

PS: cepas sensibles a penicilina; PR: cepas resistentes a penicilina.

rar la eficacia terapéutica también es necesario tener en cuenta las propiedades farmacodinámicas, es decir, qué efecto produce el fármaco sobre el organismo. La susceptibilidad del individuo al antibiótico, determinada por la CIM es reflejo de la potencia del fármaco. Para entender la importancia del régimen posológico en la eficacia del tratamiento es necesario integrar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

El estudio farmacocinético/farmacodinámico se presenta como una nueva vía para evaluar la sensibilidad bacteriana a los regímenes de dosificación con el fin de evitar opciones poco adecuadas y que contribuyan al desarrollo de resistencias.

Considerando que en la práctica habitual el tratamiento antimicrobiano en infecciones orofaciales se instaura sin llevar a cabo un cultivo, aislamiento e identificación de los microorganismos implicados, se aconseja establecer un tratamiento que abarque los microorganismos más frecuentemente aislados. En consecuencia, y en función de los resultados obtenidos en este estudio aplicando criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos, los antibióticos de elección serían clindamicina, moxifloxacino y amoxicilina-clavulánico. En lo referente a clindamicina, se recomienda administrar 300 mg/6 h, ya que es la dosis mínima eficaz de este antimicrobiano. No es recomendable recurrir a dosis más altas dado que se vería favorecida la aparición de efectos adversos. El tratamiento habitual con moxifloxacino, consistente en 400 mg/24 h resulta adecuado para este tipo de infecciones. Respecto a amoxicilina-ácido clavulánico, los regímenes más adecuados serían 500 mg/8 h, por ser la mínima dosis eficaz de amoxicilina, o 1.000 mg/12 h por ser mayor el intervalo de dosificación, de modo que el número de tomas diarias se reduce de tres a dos. La administración de 500 mg/8 h implica la administración conjunta de 125 mg de ácido clavulánico, lo que supone una dosis diaria de 375 mg que podría favorecer la aparición de trastornos digestivos asociados al inhibidor de betalactamasas. Por otro lado, en el mercado no existe ninguna formulación con amoxicilina-ácido clavulánico que incluya 1.000 mg de amoxicilina, por lo que sería necesario administrar conjuntamente 1 comprimido de 500 mg de amoxicilina más otro de 500/125 mg de amoxicilina-ácido clavulánico cada 12 h. Esto podría disminuir la adherencia al tratamiento por parte del paciente y conducir al abandono del mismo.

Por otro lado, Rhodogil® es una especialidad recomendada frecuentemente en este tipo de infecciones que merece ser mencionada. El tratamiento consiste en 2 comprimidos cada 8 h, lo que equivale a 500 mg de espiramicina y 250 mg de metronidazol. Según los resultados de este estudio, dichas dosificaciones no cubren adecuadamente el espectro bacteriano de este tipo de infecciones.

Por último, cabe decir que sería conveniente desarrollar ensayos clínicos en este campo que pudieran confirmar los resultados obtenidos en este estudio, porque a pesar de que se ha demostrado la utilidad del análisis farmacocinético/farmacodinámico en otros campos de la patología infecciosa, como infecciones del tracto respiratorio y otitis media<sup>20-22</sup>, hasta el momento no se ha aplicado para infecciones odontógenas. Tal y como sugieren Preston et al<sup>23</sup>, los resultados obtenidos en este estudio PK/PD podrían ser útiles para el diseño de ensayos clínicos, ya que el hecho de conocer los índices de eficacia de

cada tratamiento podría permitir una óptima selección de la dosificación a la hora de diseñar dichos ensayos clínicos para maximizar la respuesta del tratamiento con cada antibiótico.

## Bibliografía

- Bascones Martínez A, Manso Platero FJ, Vadillo Martín JM, Bascones Ilundain J. Tratamiento de las infecciones orofaciales. En: García Sánchez JE, López R, Prieto J, editores. Antimicrobianos en medicina. Barcelona: Prous Science, 1999; p. 549-57.
- Ciancio S. Use and abuse of antibiotics in periodontal therapy. Dent Econ 1993;83:98-100.
- Palmer NOA, Martin MV, Pealing R, Pealing R, Ireland RS, Roy K, et al. Antibiotic prescribing knowledge of National Health Service general dental practitioners in England and Scotland. J Antimicrob Chemother 2001;47:233-7.
- Jaunay T, Sambrook P, Goss A. Antibiotic prescribing practices by South Australian general dental practitioners. Aust Dent J 2000;45:179-86.
- Roy K, Bagg J. Antibiotic prescribing by general dental practitioners in the Greater Glasgow Health Board, Scotland. Br Dent J 2000;188:674-6.
- Dupon M, Cohere-Moleres MF, Dupon C, Vignau J, Darque J, Thielly P, et al. Evaluation of antibiotherapy in dental surgery (In French). Presse Med 1994;23:1803-8.
- Yingling NM, Byrne BE, Hartwell GR. Antibiotic use by members of the American Association of Endodontists in the year 2000: report of national survey. J Endod 2002;28:396-404.
- Dailey YM, Martin MV. Are antibiotics being used appropriately for emergency dental treatment? Br Dent J 2001;191:391-3.
- Rehan HS, Singh C, Tripathi CD, Kela AK. Study of drug utilization pattern in dental OPD at tertiary care teaching hospital. Indian J Dent Res 2001;12:51-6.
- Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre resistencia microbiana: ¿qué hacer? Med Clin (Barc) 1996;106:267-375.
- Alos JJ, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: "algo que te concierne". Med Clin (Barc) 1997;109:264-70.
- García de Lomas J, García Rey C, López L, Gimeno C and the Spanish Medical Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: the SAUCE project. J Antimicrob Chemother 2002;50(Suppl 2):21-6.
- Schentag JJ, Swanson DJ, Smith IL. Dual individualization: antibiotic dosage calculation from the integration of in-vitro pharmacodynamics and in-vivo pharmacokinetics. J Antimicrob Chemother 1985;15(Suppl A):47-57.
- Ellen RP, McCulloch CAG. Evidence versus empiricism: rational use of systemic antimicrobial agents for treatment of periodontitis. Periodontol 2000 1996;10:29-44.
- Kuriyama T, Karasawa T, Nakasawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;90:600-8.
- Liébana Ureña J, editor. Microbiología oral. Sección VIII: Microbiología de las enfermedades bucodentales. Madrid: McGraw-Hill, 1995.
- Derive 4.11 for windows. Soft Warehouse, Inc. Hawaii, 1996.
- Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Clin Microbiol Infect 2001;7:589-96.
- WinNonlin Standard 1.1 Scientific Consulting, Inc. North California, USA.
- Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. Curr Op Infect Dis 2001;14:165-72.
- Sánchez-Recio MM, Colino CI, Sánchez-Navarro A. A retrospective analysis of pharmacokinetic/pharmacodynamic indices as indicators of the clinical efficacy of ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 2000;45:321-8.
- Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr Infect Dis J 1996;15:255-9.
- Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornself B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA 1998;279:125-9.
- Kuriyama T, Karasawa T, Nakasawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;90:600-8.
- Loza E, Morosini MI, Negri MC, Almaraz F, Canton R, Baquero F. Estudio multicéntrico nacional de la actividad *in vitro* de moxifloxacino frente a patógenos respiratorios. Rev Esp Quimioter 2000;13:37-43.
- Roche Y, Yoshimori RN. *In vitro* activity of spiramycin and metronidazole alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses. J Antimicrob Chemother 1997;40:353-7.

27. Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzeer U, et al. *In vitro* activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:4019-21.
28. García de Lomas J, Gimeno C, Esteban E. Actividad antimicrobiana de telitromicina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19(Supl 2):7-14.
29. Hillier SL, Moncla BJ. *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, and other nonsporeforming anaerobic gram-positive bacteria. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*. 6th ed. Washington: ASM Press, 1995; p. 587-602.
30. Woodcock JM, Andrews JM, Boswell FJ, Brenwald NP, Wise R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:101-6.
31. Kuriyama T, Karasawa T, Nakasawa K, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of gram-positive cocci isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:132-5.
32. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:451-6.
33. Matto J, Asikainen S, Väisänen ML, Von Troil-Lindén B, Könönen E, Saarela M, et al. Beta-lactamase production in *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, and *Prevotella pallens* genotypes and *in vitro* susceptibilities to select antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2383-8.
34. Appelbaum PC, Spangler SK, Jacobs MR.  $\beta$ -lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, imipenem, and metronidazole of 320 non-*Bacteroides fragilis* *Bacteroides* isolates and 129 fusobacteria from 28 U.S. Centres. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1546-50.
35. Sbordone L, Barone A, Ramaglia L, Ciaglia RN, Iacono VJ. Antimicrobial susceptibility of periodontopathic bacteria associated with failing implants. *J Periodontol* 1995;66:69-74.
36. Amsden GW, Gray CL. Serum and WBC pharmacokinetics of 1500 mg of azithromycin when given either as a single dose or over a 3 day period in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:61-6.
37. Ballow CH, Amsden GW, Highet VS, Forrest A. Pharmacokinetics of oral azithromycin in serum, urine, polymorphonuclear leucocytes and inflammatory vs non-inflammatory skin blisters in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 1998;15:159-67.
38. Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J, et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500 milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2256-60.
39. Chien SC, Wong FA, Fowler CL, Callery SV, Williams RR, Nayak R, et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:885-8.
40. Dan M, Yampolsky E, Poch F. Serum concentrations and ex vivo inhibitory/bactericidal activity of clindamycin after administration of two oral dosages. *Chemotherapy* 1997;43:227-31.
41. Deppermann KM, Lode H, Höffken G, Tschink G, Kalz C, Koepp P. Influence of ranitidine, pirenzepine, and aluminum magnesium hydroxide on the bioavailability of various antibiotics, including amoxicillin, cephalixin, doxycycline, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1901-7.
42. Dunn CJ, Barradell LB. Azithromycin. A review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. *Drugs* 1996;51:483-505.
43. Ernst ME, Ernst EJ, Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin: the next generation of fluoroquinolones? *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:2569-84.
44. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:101-19.
45. Frascini F, Scaglione F, Falchi M, Dugnani S, Mezzetti M, Cicchetti F, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin plus clavulanic acid after oral administration in man. *J Chemother* 1990;2:171-7.
46. Frydman AM, Le Roux Y, Desnottes JF, Kaplan P, Djebbar F. Pharmacokinetics of spiramycin in man. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(Suppl B):93-103.
47. Gatti G, Flaherty J, Bupp J, White J, Borin M, Gambertoglio J. Comparative study of bioavailabilities and pharmacokinetics of clindamycin in healthy volunteers and patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1137-43.
48. Ishii K, Saito Y, Itai S, Nemoto M, Takayama K, Nagai T. Comparative study of pharmacokinetic parameters between clarithromycin and erythromycin stearate in relation to their physicochemical properties. *Drug Dev Ind Pharm* 1998;24:129-37.
49. Jetlund O, Thurmman-Nielsen E, Walstad RA. Comparison of the serum and tissue concentrations of cefuroxime from cefuroxime axetil and phenoxymethylpenicillin in patients undergoing tonsillectomy. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991;11:1-6.
50. Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:243-70.
51. Lalak NJ, Morris DL. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:370-4.
52. Lang CC, Moreland TA, Davey PG. Bioavailability of cefuroxime axetil: comparison of standard and abbreviated methods. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:645-50.
53. Liu CM, Chen YK, Yang TH, Hsieh SY, Hung MH, Lin ET. High-performance liquid chromatographic determination of clindamycin in human plasma or serum: application to the bioequivalency study of clindamycin phosphate injections. *J Chromatogr B* 1997;696:298-302.
54. Macdonald H, Kelly RG, Allen ES, Nobel JF, Kangis LA. Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:852-61.
55. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana. 12ª ed. Barcelona: Masson, 2001.
56. Miglioli PA, Pivetta P, Strazzabosco M, Orlando R, Okolicsanyi L, Palatini P. Effect of age on single- and multiple-dose pharmacokinetics of erythromycin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:161-4.
57. Montoya MA, Girard ME, Torres-Delgado S, Melgar-Morales O, Tinoco-Salazar CL. Relative bioavailability among metronidazole tablets. *Gac Med Mex* 1988;124:19-25.
58. Nix DE, Symonds WT, Hyatt JM, Wilton JH, Teal MA, Reidenberg P, et al. Comparative pharmacokinetics of oral ceftibuten, cefixime, cefaclor and cefuroxime axetil in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 1997;17:121-5.
59. Overbosch D, Mattie H, Van Furth R. Comparative pharmacodynamics and clinical pharmacokinetics of phenoxymethylpenicillin and pheneticillin. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:657-68.
60. Plaisance KI, Drusano GL, Forrest A, Townsend RJ, Standiford HC. Pharmacokinetic evaluation of two dosage regimens of clindamycin phosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:618-20.
61. Quiding H, Arwidsson HG, Grahm Hakansson E, Grahnen A, Holm S. Saliva-resistant coating of tablets prevents oral release of penicillin: plasma but not saliva equivalence. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:749-52.
62. Reed M. Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:949-54.
63. Siegmund W, Zschiesche M, Franke G, Wilie A. Bioavailability of metronidazole formulations (Vagimid®). *Pharmazie* 1992;47:522-5.
64. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:355-66.
65. Trampuz A, Wenk M, Rajacic Z, Zimmerli W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in human skin blister fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1352-5.
66. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 1999;58(Suppl 2):29-36.
67. Wise R, Bennet SA, Dent J. The pharmacokinetics of orally absorbed cefuroxime compared with amoxycillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 1984;13:603-10.
68. Zhanel GG, Noreddin AM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:459-63.
69. Soman A, Honeybourne D, Andrews J, Jevons G, Wise R. Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:835-8.
70. Lubasch A, Keller I, Borner K, Koepp P, Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2600-3.
71. Sullivan JT, Woodruff M, Lettieri J, Agarwal V, Krol GJ, Leese PP, et al. Pharmacokinetics of once-daily oral dose of moxifloxacin (Bay 12-8039), a new enantiomerically pure 8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2793-7.
72. Stass H, Dalhoff A, Kubitz A, Seçünhly U. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ascending doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2060-5.
73. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas, 2001; p. 1266-8.
74. Barman Balfour JA, Figgitt DP. Telitromicina. *Drugs* 2001;61:815-30.