

Utilización de antimicrobianos en las infecciones odontogénicas en niños y adolescentes: análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD)

Arantxazu Isla^a, Andrés Canut^b, Alicia Rodríguez-Gascón^a, Paloma Planells^c, Paola Beltrí-Orta^d, José Ignacio Salmerón-Escobar^e, Alicia Labora^b y José Luis Pedraz^a

^aLaboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. ^bSección Microbiología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. ^cOdontopediatría. Departamento de Estomatología IV. Universidad Complutense. Madrid. ^dOdontopediatría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid. Madrid. ^eServicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de los tratamientos más utilizados en infecciones odontogénicas en niños y adolescentes aplicando criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD).

MÉTODOS. Se han simulado las curvas de concentración plasmática libre-tiempo a partir de parámetros farmacocinéticos medios de amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima axetilo, espiramicina, clindamicina, azitromicina y metronidazol. Para los antibióticos con actividad dependiente del tiempo, se ha calculado el tiempo durante el cual las concentraciones permanecen por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM₉₀) de los microorganismos (T > CIM). Para los antimicrobianos con actividad dependiente de la concentración, se ha calculado el cociente entre el área bajo la curva y la CIM₉₀ (ABC/CIM₉₀).

RESULTADOS. Con amoxicilina-ácido clavulánico (80 mg/kg/día) se han obtenido índices de eficacia adecuados frente a los microorganismos estudiados (T > CIM > 40%), excepto para *Veillonella* spp. Clindamicina (40 mg/kg/día) también ha presentado índices PK/PD adecuados frente a la mayoría de los patógenos, excepto *Lactobacillus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus* resistente a penicilina y *Eikenella corrodens*. Con dosis altas de amoxicilina los resultados no han sido satisfactorios frente a varias especies bacterianas. Con azitromicina y metronidazol no se han alcanzado valores adecuados frente a la mayoría de patógenos (ABC/CIM₉₀ < 25).

CONCLUSIÓN. El tratamiento empírico más adecuado en infecciones odontogénicas en niños y adolescentes es amoxicilina-ácido clavulánico en altas dosis de amoxicilina, aunque se puede utilizar como alternativa clindamicina. Sería conveniente confirmar estos resultados mediante ensayos clínicos, para cuyo diseño y evaluación podría ser de gran utilidad la aplicación de estudios PK/PD.

Palabras clave: Farmacocinética/farmacodinamia. Infecciones odontogénicas. Pediatría.

Antibiotic therapy in odontogenic infections in children and adolescents: pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis

INTRODUCTION. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the most commonly used antimicrobial treatments in odontogenic infections in children and adolescents on the basis of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) criteria.

METHODS. Unbound drug plasma concentration-time curves were simulated with mean population pharmacokinetic parameters of amoxicillin, co-amoxiclav, cefuroxime axetil, spiramycin, clindamycin, azithromycin, and metronidazole. For drugs showing time-dependent antibacterial killing, the time above MIC₉₀ of the pathogens studied was calculated (T > MIC). For drugs with concentration-dependent bactericidal activity, the area under the concentration-time curve (AUC)/MIC₉₀ ratio was calculated.

RESULTS. Adequate efficacy indexes (T > MIC > 40%) against all the microorganisms examined with the exception of *Veillonella* spp. were obtained with co-amoxiclav (80 mg/kg/day). Clindamycin (40 mg/kg/day) obtained adequate PK/PD indexes except for *Lactobacillus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, penicillin-resistant *Peptostreptococcus*, and *Eikenella corrodens*. High-dose amoxicillin yielded unsatisfactory results against many bacterial species. Azithromycin and metronidazole showed inadequate efficacy indexes against the majority of pathogens studied (AUC/MIC₉₀ < 25).

CONCLUSION. When antibiotic therapy is needed for odontogenic infections in children and adolescents, the most active empirical therapeutic choice is co-amoxiclav with high doses of amoxicillin. Clindamycin can be used as an alternative option. These results should be confirmed in clinical trials, in which the PK/PD approach could be useful for the design and assessment of results.

Key words: Pharmacokinetics/pharmacodynamics. Odontogenic infections. Pediatrics.

Correspondencia: Dr. A. Canut Blasco. Sección de Microbiología. Hospital Santiago Apóstol. Olagübel, 29. 01004 Vitoria-Gasteiz. Álava. España. Correo electrónico: ANDRES.CANUTBLASCO@osakidetza.net

Manuscrito recibido el 21-11-2007; aceptado para su publicación el 24-1-2008.

Introducción

En España, el elevado consumo de antibióticos y la rápida incorporación de nuevas moléculas antimicrobianas al arsenal terapéutico han contribuido a que la tasa de resistencia antimicrobiana sea una de las más altas de la Unión Europea, especialmente en el ámbito comunitario¹⁻³.

Diferentes estudios demuestran que los odontólogos de diferentes países prescriben antibióticos, tanto con fines terapéuticos como profilácticos, de forma inadecuada⁴⁻⁸. En España durante el año 2005, el 12,4% de los antibióticos se utilizaron para el tratamiento de infecciones odontológicas. La prescripción de antibióticos en estos casos la llevan a cabo en su mayor parte odontólogos (62%) y médicos generales (36%). Los hábitos de prescripción más frecuentes incluyen antibióticos betalactámicos (sobre todo amoxicilina sola o con ácido clavulánico) y macrólidos (mayoritariamente espiramicina), y es la suma de las dos familias, aproximadamente el 93% del total de las prescripciones⁹.

Sin embargo, el tratamiento antibiótico no está indicado en todas las afecciones bucodentales. Así, en las caries sin complicaciones y en las infecciones dentarias localizadas no es necesaria la utilización de antibioterapia sistémica. La caries es la enfermedad dental más prevalente en población pediátrica¹⁰, y es significativamente superior en población inmigrante que en población autóctona¹¹⁻¹³, tanto en dentición temporal como permanente. La pulpitis y los abscesos periapicales, como complicaciones de la caries, son frecuentes en niños y jóvenes. Si el proceso infeccioso está localizado en la pulpa o en los tejidos inmediatamente adyacentes, la terapia antibiótica tampoco está indicada. En los niños, sin embargo, estos procesos infecciosos pueden difundirse rápidamente y dar lugar a la aparición de celulitis. En estos casos sí es necesario recurrir a la antibioterapia sistémica junto con el tratamiento del diente causal. Otra patología frecuente en la etapa infantil son los traumatismos dentarios. La exposición del tejido pulpar y la lesión de los tejidos periapicales como consecuencia del traumatismo pueden requerir la utilización de un agente antimicrobiano, como medida preventiva o como tratamiento coadyuvante del proceso infeccioso. Con respecto a las enfermedades periodontales, la mayoría de los procesos en niños y adolescentes son periodontitis agudas y agresivas; en estos casos se recomienda la combinación de tratamiento antibiótico y tratamiento local (raspado).

Dada la importancia que tiene el uso racional de antibióticos en todas las disciplinas médicas, y con el propósi-

to de optimizar el uso de estos fármacos y asegurar que se administre el antibiótico indicado en las dosis e intervalos adecuados, y de evitar la aparición de cepas bacterianas resistentes, se han introducido los "índices de eficacia"¹⁴ como parámetros que tienen en consideración las propiedades tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas de los antibióticos.

En la actualidad, las recomendaciones acerca de la utilización de los antibióticos en el tratamiento o la profilaxis de infecciones odontogénicas no pueden basarse en ensayos clínicos, ya que éstos son muy escasos en odontología^{15,16}. En un trabajo publicado en 2005 se evaluó el tratamiento antibiótico en odontostomatología en adultos aplicando criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos^{17,18}. En la población pediátrica, debido a la escasez de datos publicados, es difícil hacer una evaluación de los tratamientos, a pesar de que la pulpitis y los abscesos periapicales como complicaciones de la caries, la pericoronaritis y la periodontitis de comienzo temprano en período prepuberal y juvenil pueden requerir cobertura antibiótica como medida coadyuvante. Por todo ello, en este estudio se han aplicado criterios PK/PD con el objetivo de evaluar la eficacia de los tratamientos más utilizados en infecciones orales odontogénicas en niños.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos Medline para conocer los valores de CIM₉₀ o, en su defecto, la concentración más alta del rango de sensibilidades de los microorganismos más frecuentemente aislados en las diferentes infecciones odontogénicas en población infantil y juvenil. Se incluyeron: a) *Streptococcus mutans*, *Streptococcus* del grupo viridans, *Actinomyces gerencseriae* y *Lactobacillus fermentum* (llamados iniciadores de la caries), que junto a *Bifidobacterium* y *Veillonella* se aíslan en las caries infantiles^{19,20}; b) *Actinobacillus*, *Tannerella* y *Porphyromonas gingivalis* aislados en el paso de gingivitis a periodontitis incipiente²¹, y c) *Streptococcus* del grupo viridans, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Eikenella*, *Capnocytophaga* y *Campylobacter rectus*, que junto con los anteriores, son los microorganismos más frecuentemente aislados en pulpitis, abscesos periapicales, pericoronaritis y periodontitis^{22,23}.

Se evaluó la eficacia de siete antibióticos: amoxicilina, con o sin ácido clavulánico (AMOX, AMOX-CA), cefuroxima axetilo (CROX-AX), espiramicina (SPR), clindamicina (CLI), azitromicina (AZI) y metronidazol (MTR). Los fármacos se dividieron en dos grupos: a) aquellos que tienen actividad antimicrobiana dependiente del tiempo (amoxicilina, cefuroxima axetilo, espiramicina y clindamicina), cuya eficacia depende del tiempo durante el cual las concentraciones están por encima de la CIM de la bacteria causante del proceso infeccioso, y b) los antibióticos que poseen actividad dependiente de la concentración (azitromicina y metronidazol), en los que la velocidad y la magnitud de su acción bactericida aumenta proporcionalmente al incrementarse las concentraciones.

Para cada antibiótico y pauta de dosificación se simularon las curvas de concentración plasmática libre-tiempo a partir de los parámetros farmacocinéticos pediátricos de los antibióticos obtenidos de la literatura científica (tabla 1)²⁴. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) obtenidas con cada una de las simulaciones se presentan en la tabla 2.

En el caso de los antimicrobianos de actividad dependiente del tiempo, se utilizó como índice de eficacia PK/PD el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas permanecen por encima de la concentración inhibitoria mínima una vez que se ha alcanzado el estado estacionario, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación (T > CIM). Este cálculo se llevó a cabo utilizando el programa

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos medios en niños de los antibióticos estudiados²⁴

	Vd/F (l)	Ka (h ⁻¹)	Ke (h ⁻¹)	Fu
AMOX/AMOX-CA	1,41	1,73	0,56	0,8
CROX-AX	0,72	0,43	0,5	0,6
CLI	0,9	1,51	0,244	0,16
MTR	0,66	4,07	0,083	0,8

AMOX: amoxicilina; AMOX-CA: amoxicilina-ácido clavulánico; CROX-AX: cefuroxima axetilo; CLI: clindamicina; MTR: metronidazol; Vd/F: volumen de distribución; Ka: constante de absorción; Ke: constante de eliminación; Fu: fracción libre.

DERIVE²⁵, introduciendo parámetros farmacocinéticos poblacionales medios en población pediátrica. Se considera que el valor del parámetro que predice eficacia es adecuado cuando $T > CIM$ es mayor del 40% para penicilinas y del 50% para el resto de antibióticos²⁶.

Para los antimicrobianos con actividad dependiente de la concentración se calculó el cociente ABC/CIM_{90} ; ABC es el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en 24 h. El ABC de azitromicina y metronidazol se obtuvo a partir de simulaciones realizadas con el programa WinNonlin²⁷ siguiendo un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden. Para conseguir eficacia con este tipo de antibióticos en infecciones no graves en pacientes inmunocompetentes, es necesario alcanzar un valor de ABC/CIM_{90} superior a 25²⁶.

Resultados

Los valores de CIM_{90} de los antimicrobianos utilizados en niños frente a los microorganismos iniciadores y productores de caries infantil se muestran en la tabla 3²⁸⁻⁴⁶. En la tabla 4^{22,33,34,47-57} se presentan los valores de los microorganismos aislados en casos de gingivitis y periodontitis incipiente y en la tabla 5^{22,33-35,52-56,58-64} las CIM_{90} frente a las especies aisladas en pulpitis, abscesos periapicales, pericoronaritis y periodontitis.

La tabla 6 presenta los índices PK/PD referidos tanto a los microorganismos iniciadores como a los aislados en la caries infantil. Tras la administración de amoxicilina, sola o junto con ácido clavulánico en dosis de 80 mg/kg/día en tres dosis, se consigue mantener las concentraciones de fármaco libre por encima de la CIM de los microorganismos iniciadores y productores de caries dental durante

más del 40% del intervalo de dosificación ($T > CIM > 40\%$), con la excepción de *Veillonella* spp. (32%). Con cefuroxima axetilo se han obtenido índices adecuados en el caso de *S. mutans*. Sin embargo, este antibiótico no alcanza valores adecuados frente a *Veillonella* spp. (0%). Con la administración de clindamicina, en dosis de 40 mg/kg/día en tres o cuatro dosis, se alcanzan valores de $T > CIM > 40\%$, incluyendo *Veillonella* spp., pero no para *Lactobacillus* (0%). Con los antibióticos de actividad dependiente de la concentración (azitromicina y metronidazol) no se alcanzan valores adecuados ($ABC/CIM_{90} < 25$) para la mayoría

TABLA 2. Valores de concentración plasmática máxima (C_{max}) obtenidos tras simular los niveles plasmáticos de los antibióticos en niños

	Posología*	C_{max} (mg/l)
AMOX/AMOX-CA	40 mg/kg/día • 8 h	5,58
	80 mg/kg/día • 8 h	11,17
CROX-AX	30 mg/kg/día • 12 h	7,22
	30 mg/kg/día • 8 h	5,33
CLI	40 mg/kg/día • 12 h	9,71
	40 mg/kg/día • 8 h	7,10
	25 mg/kg/día • 6 h	6,69
	40 mg/kg/día • 6 h	10,70
MTR	25 mg/kg/día • 8 h	7,80
	40 mg/kg/día • 8 h	12,48
	15 mg/kg/día • 8 h	14,55
	35 mg/kg/día • 8 h	34,11

*Posología expresada como: dosis diaria • intervalo de dosificación.

AMOX: amoxicilina; AMOX-CA: amoxicilina-ácido clavulánico;

CROX-AX: cefuroxima axetilo; CLI: clindamicina; MTR: metronidazol.

TABLA 3. CIM_{90} (mg/l) de los antibióticos utilizados en niños frente a cada uno de los microorganismos iniciadores (*Streptococcus mutans*, *Actinomyces gerencseriae*, *Lactobacillus fermentum*) y productores de caries infantil

	AMOX	AMOX-CA	AZI	CROX-AX	CLI	ERY	LVX	MTR	MIN	MXF	PENV	SPR ^a	TEL	Ref
<i>Streptococcus mutans</i>	0,06	0,06		0,06	0,12				1		0,03			28-32
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	0,5	0,5	24		1	24				0,19		1		28-30
<i>Actinomyces gerencseriae</i> ^b	0,016	0,016	0,03		0,03	0,03	32		0,23		0,03			33-37
<i>Actinomyces</i> spp. ^c	0,5	0,5	1		0,5	1		> 64	4	0,5	16			33-37
<i>Lactobacillus fermentum</i>	0,25				0,06	1	> 32		4		2			38-40
<i>Lactobacillus</i> spp. ^d	2	2	0,5		2	0,5		> 128	1					35,37,38,41
<i>Bifidobacterium</i> spp. ^e	0,5	0,5	0,25		< 0,03	0,25	2	16	16	2	0,5		0,06	37,42,43
<i>Veillonella</i> spp.	32	4	8	16	0,25	64	0,5	2	16	2	32		8	37,43-46

^aDatos no disponibles en niños.

^bCIM de doxiciclina y ciprofloxacino sustituyen a las de minociclina y levofloxacino.

^cCIM de tetraciclina sustituye a la de minociclina.

^dCIM de tetraciclina sustituye a la de minociclina.

^eCIM de tetraciclina y gatifloxacino sustituyen a la de minociclina y levofloxacino.

AMOX: amoxicilina; AMOX-CA: amoxicilina-ácido clavulánico; AZI: azitromicina; CLI: clindamicina; CROX-AX: cefuroxima axetilo; ERY: eritromicina; LVX: levofloxacino; MTR: metronidazol; MIN: minociclina; MXF: moxifloxacino; PENV: penicilina V; SPR: espiramicina; TEL: telitromicina;

CIM: concentración inhibitoria mínima.

TABLA 4. CIM_{90} (mg/l) de los antibióticos utilizados en niños frente a cada uno de los microorganismos aislados en el paso de gingivitis a periodontitis incipiente

	AMOX	AMOX-CA	AZI	CROX-AX*	CLI	ERY	LVX	MTR	MIN	MXF	PENV	SPR*	TEL	Ref.
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> **	32	1,5	3,6		8	16	2	256	0,38	0,03	1	> 32		47-50
<i>Tannerella forsythensis</i> ***		0,12	1,8		0,12	2		0,25		0,12	0,5			33,34,51
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	16	2	1,2		0,03	0,25	1	2	2	0,5	0,12	1	0,06	22,47,52-57

*Datos no disponibles en niños.

**CIM de tetraciclina y ciprofloxacino sustituyen a las de minociclina y levofloxacino.

***Las CIM consideradas son las correspondientes al límite superior del rango de sensibilidad.

Para las siglas de los fármacos, véase la tabla 3.

TABLA 5. CIM₉₀ (mg/l) de los antibióticos utilizados en niños frente a los microorganismos aislados en pulpitis, abscesos periapicales, pericoronaritis y periodontitis

	AMOX	AMOX-CA	AZI	CROX-AX	CLI	ERY	LVX	MTR	MIN	MXF	PENV	SPR	TEL	Ref.
<i>Streptococos</i> del grupo <i>viridans</i>	1	1	PS 0,12 PR 16	4	0,5	PS 0,06 PR 2	8	> 128	PS 0,5 PR 2	0,5	0,25	0,5	0,5	22,52,53, 58,59
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,25	0,25	2	16	PS 0,5 PR 2	PS 8 PR 64	PS 1 PR 8	64	PS 2 PR 4	0,12	2	2	0,06	22,33,52, 53,60-62
<i>Prevotella intermedia</i>	16	2	1		PS 0,01 PR 0,06	PS 1 PR 32	4	2	PS 0,12 PR 8	1	32	0,1	1	22,52-56, 58,59
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	16	2	1		0,03	0,25	1	2	2	0,5	0,12	0,2	0,06	22,52-56, 58,59
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8	2	4		0,12	64	4	8	PS 1 PR 2	0,25	1	16	32	22,52-56, 58,59
<i>Tannerella forsythensis</i> *		0,12			0,12	2		0,25		0,12	0,5			33,34
<i>Campylobacter rectus</i> **	1	0,12			0,12	0,5	1	1	2	0,12	2			23
<i>Eikenella corrodens</i> ***	2	0,5	16	16	> 16	32	0,015	> 128	1	0,06	8		2	23,35,44
<i>Capnocytophaga</i> spp.	> 64	1	0,5	32	1	2	0,03	> 32	0,38		> 64,00			23,63,64

*Las CIM consideradas son las correspondientes al límite superior del rango de sensibilidad.

**Las CIM consideradas son las correspondientes al límite superior del rango de sensibilidad. CIM de doxiciclina y ciprofloxacino sustituyen a las de minociclina y levofloxacino.

***CIM de tetraciclina sustituye a minociclina.

Para las siglas de los fármacos, véase la tabla 3.

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

TABLA 6. Índices de eficacia PK/PD frente a los microorganismos iniciadores y productores de caries infantil

	Antibiótico															
	AMOX		AMOX-CA		CROX-AX				SPR**	CLI				AZI	MTR	
	Posología*	40 mg/kg/día • 8 h	80 mg/kg/día • 8 h	40 mg/kg/día • 8 h	80 mg/kg/día • 8 h	30 mg/kg/día • 12 h	30 mg/kg/día • 8 h	40 mg/kg/día • 12 h		25 mg/kg/día • 6 h	40 mg/kg/día • 6 h	25 mg/kg/día • 8 h	40 mg/kg/día • 8 h	10 mg/kg/día • 24 h	15 mg/kg/día • 8 h	35 mg/kg/día • 8 h
<i>Streptococcus mutans</i> (iniciador)		100	100	100	100	> 50	> 50	> 50	> 50	26	70	31	60			
<i>Streptococos</i> grupo <i>viridans</i>		69	85	69	85					26	70	31	60	0,2		
<i>Actinomyces gerencseriae</i> (iniciador)		100	100	100	100					100	100	100	100	113,0		
<i>Actinomyces</i> spp.		69	85	69	85					84	100	71	100	4	4	8
<i>Lactobacillus fermentum</i> (iniciador)		85	100							100	100	100	100	8	2	4
<i>Lactobacillus</i> spp.		32	52	32	52					0	0	0	0	8	2	4
<i>Bifidobacterium</i> spp.		69	85	69	85					100	100	100	100	15	14	32
<i>Veillonella</i> spp.		0	0	7	32	0	0	0	0	100	100	100	100	0,5	110	256

*Posología expresada como dosis diaria (mg/kg/día) • intervalo de dosificación.

**Datos farmacocinéticos en niños no disponibles

□ T > CIM > 40-50% o ABC/CIM₉₀ > 25.

□ T > CIM < 40-50% o ABC/CIM₉₀ < 25.

Para las siglas de los fármacos, véase la tabla 3.

de los microorganismos. No se han podido calcular los índices de eficacia de espiramicina debido a que en la búsqueda bibliográfica no se han encontrado datos farmacocinéticos en población pediátrica.

En la tabla 7 se recogen los índices PK/PD para los microorganismos involucrados en el paso de gingivitis a periodontitis incipiente. Con las dosis más altas de amoxicilina (80 mg/kg/día) no se alcanza el punto de corte esta-

blecido para el índice de eficacia (T > CIM < 40%). Es necesario administrar amoxicilina-ácido clavulánico en dosis altas (80 mg/kg/día en tres dosis) para conseguir valores de T > CIM mayores al 40%. Clindamicina (dosis de 25 mg/kg/día y superiores) y metronidazol (dosis de 15 mg/kg/día y superiores) presentan índices adecuados frente a *Tannerella forsythensis* y *Porphyromonas gingivalis*, pero no frente a *A. actinomycetemcomitans*.

TABLA 7. Índices de eficacia PK/PD frente a los microorganismos aislados en el paso de gingivitis a periodontitis incipiente

Antibiótico																	
AMOX		AMOX-CA		CROX-AX**	SPR				CLI				AZI	MTR			
Posología*	40 mg/kg/día • 8 h	80 mg/kg/día • 8 h	40 mg/kg/día • 8 h	80 mg/kg/día • 8 h		50 mg/kg/día • 8 h	50 mg/kg/día • 12 h	100 mg/kg/día • 8 h	100 mg/kg/día • 12 h	25 mg/kg/día • 6 h	40 mg/kg/día • 6 h	25 mg/kg/día • 8 h	40 mg/kg/día • 8 h	10 mg/kg/día • 24 h	15 mg/kg/día • 8 h	35 mg/kg/día • 8 h	
Actinobacillus actinomycetemcomitans	0	0	41	59		< 50	< 50	< 50	< 50	0	0	0	0	1	1	2	
Tannerella forsythensis			100	100						100	100	100	100	2	876	2.043	
Porphyromonas gingivalis	0	0	32	52		< 50	< 50	< 50	< 50	100	100	100	100	4	109	255	

*Posología expresada como dosis diaria • intervalo de dosificación.

**Datos farmacodinámicos en niños no disponibles.

□ T > CIM > 40-50% o ABC/CIM₉₀ > 25.□ T > CIM < 40-50% o ABC/CIM₉₀ < 25.

Para las siglas de los fármacos, véase la tabla 3.

TABLA 8. Índices de eficacia PK/PD frente a los microorganismos aislados en infecciones odontogénicas e infecciones periodontales

Antibiótico																	
		AMOX		AMOX-CA		CROX-AX				SPR**	CLI				AZI	MTR	
Posología*		40 mg/kg/día • 8 h	80 mg/kg/día • 8 h	40 mg/kg/día • 8 h	80 mg/kg/día • 8 h	30 mg/kg/día • 12 h	30 mg/kg/día • 8 h	40 mg/kg/día • 12 h	40 mg/kg/día • 8 h		25 mg/kg/día • 6 h	40 mg/kg/día • 6 h	25 mg/kg/día • 8 h	40 mg/kg/día • 8 h	10 mg/kg/día • 24 h	15 mg/kg/día • 8 h	35 mg/kg/día • 8 h
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>		52	69	52	69	< 50	< 50	< 50	< 50		84	100	71	100	PS 30 PR 0	2	4
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		85	100	85	100	0	0	0	0		PS 84 PR 0	PS 100 PR 0	PS 71 PR 0	PS 100 PR 0	2	3	8
<i>Prevotella intermedia</i>		0	0	33	52						100	100	100	100	4	110	255
<i>Porphyromonas gingivalis</i>		0	0	33	52						100	100	100	100	4	110	255
<i>Fusobacterium</i> spp.		0	7	33	52						100	100	100	100	1	27	64
<i>Tannerella forsythensis</i>				100	100						100	100	100	100		876	2.044
<i>Campylobacter rectus</i>		52	69	100	100						100	100	100	100		219	511
<i>Eikenella corrodens</i>		32	52	69	85	0	0	0	0		0	0	0	0	0	2	4
<i>Capnocytophaga</i> spp.		0	0	52	69	0	0	0	0		20	64	26	55	7	7	16

*Posología expresada como: dosis diaria • intervalo de dosificación.

**Datos farmacocinéticos en niños no disponibles.

□ T > CIM > 40-50% o ABC/CIM₉₀ > 25.□ T > CIM < 40-50% o ABC/CIM₉₀ < 25.

Para las siglas de los fármacos, véase la tabla 3.

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

En la tabla 8 se muestran los índices PK/PD para los microorganismos facultativos, anaerobios y capnófilos aislados en infecciones odontogénicas supuradas e infecciones periodontales. Sólo con amoxicilina-ácido clavulánico en dosis de 80 mg/kg/día en tres veces se obtienen índices de eficacia PK/PD adecuados frente a todos los microorganismos (T > CIM > 40% del intervalo de dosificación). Clindamicina en dosis de 40 mg/kg/día en tres o cuatro veces también presenta índices de eficacia adecuados excepto para *Eikenella* (0%) y *Peptostreptococcus* resistente a penicilina (0%).

Discusión

En este estudio se ha evaluado la eficacia de los tratamientos más utilizados en infecciones orales odontogénicas en niños aplicando criterios PK/PD, lo que puede ayudar a establecer las opciones terapéuticas más adecuadas en función de la racionalidad y eficiencia, como se recomienda en el documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas⁶⁵. En este documento se indica que la infección odontogénica debe ser abordada desde tres ámbitos terapéuticos que son com-

plementarios entre sí: a) el tratamiento etiológico odontológico, que frecuentemente incluirá actuaciones quirúrgicas de mayor o menor envergadura; b) el tratamiento sistémico de soporte, que abarca el tratamiento sintomático del dolor, el control de la inflamación, medidas físicas, hidratación, control de la temperatura, equilibrio de la glucemia, etc., y c) por último, debe ser aplicado un tratamiento antimicrobiano con criterios de racionalidad y eficiencia.

Ante la sospecha de un posible proceso infeccioso en atención primaria, antes de iniciar el tratamiento antibiótico se recomienda confirmar la existencia de infección, localizarla, conocer los microorganismos posiblemente implicados, con o sin confirmación microbiológica, conocer las resistencias bacterianas del área geográfica, determinar la necesidad o no de tratamiento antibiótico y, en caso de que esté indicado, administrar el antibiótico más adecuado para el tipo y la localización de la infección diagnosticada, teniendo presente la situación fisiopatológica del paciente y la gravedad del proceso, ajustando la dosis y la duración del tratamiento⁶⁶. Se define el antibiótico ideal⁶⁵ como aquel que presente actividad frente a los microorganismos implicados en el proceso infeccioso, adecuados parámetros farmacocinéticos (buena penetración y difusión en el lugar de la infección), buena tolerancia, pocos efectos adversos y una posología que pueda facilitar el cumplimiento del tratamiento. Pese a que no se citan, los índices PK/PD se presentan como un instrumento para optimizar la eficacia clínica y microbiológica, minimizar la presión selectiva para el desarrollo de resistencias y determinar un régimen posológico adecuado⁶⁷.

El hecho de que las infecciones tras procesos odontológicos sean habitualmente polimicrobianas y que en la práctica habitual no se lleve a cabo un cultivo, aislamiento e identificación de los microorganismos implicados hace recomendable establecer un tratamiento que abarque los microorganismos más frecuentemente aislados. Sobre la base de los resultados obtenidos en este estudio, el tratamiento de elección en infecciones odontogénicas en población pediátrica sería amoxicilina-ácido clavulánico en altas dosis de amoxicilina (80 mg/kg/día), debido a que se obtienen índices de eficacia adecuados para el tratamiento de infecciones odontológicas tanto asociadas a complicaciones de la caries (pulpitis, abscesos periapicales), como a pericoronaritis y periodontitis juvenil. Los mejores resultados obtenidos con amoxicilina-ácido clavulánico frente a amoxicilina podrían explicarse por la implicación de cepas productoras de betalactamasas en estas infecciones. En un estudio reciente sobre el perfil de resistencia a los antibióticos habitualmente utilizados en odontología en España⁶⁸, se describe que entre las cepas aisladas en procesos odontogénicos, el 54,1% de *Prevotella* spp., el 38,9% de *Fusobacterium nucleatum*, el 30% de *Capnocytophaga* spp. y el 10% de *Veillonella* spp. son productoras de betalactamasas. En el citado trabajo, los autores también concluyen que amoxicilina-ácido clavulánico es el antibiótico más activo frente a todas las especies aisladas, y el metronidazol es el siguiente antibiótico más activo después de amoxicilina-ácido clavulánico en el caso de anaerobios. En nuestro estudio, los índices de eficacia de metronidazol obtenidos frente a la mayoría de anaerobios son adecuados, aunque los valores de ABC/CMi₉₀ obtenidos muestran que no resultaría eficaz frente a *Peptostreptococcus*, especie no evaluada por Maestre et al⁶⁸.

Clindamicina es la alternativa a amoxicilina-ácido clavulánico hoy en día, salvo para el tratamiento de jóvenes con periodontitis agresiva, debido a que en estos casos *Actinobacillus* es el microorganismo más prevalente. A la vista de los resultados obtenidos en niños y adolescentes, queda patente que no se dispone de alternativas antimicrobianas suficientes que puedan utilizarse con garantías en casos de alergia a antibióticos betalactámicos o efectos adversos que exijan cambio de medicación.

Entre las limitaciones de este estudio, destaca, por un lado, el limitado número de estudios farmacocinéticos de los antibióticos en la población objeto de estudio, por lo que las simulaciones se han realizado con datos farmacocinéticos obtenidos de estudios con tamaños de muestra reducidos. Por otro lado, la variabilidad farmacocinética interindividual es elevada en este grupo de pacientes y podría haber variaciones importantes dependiendo de la edad del niño.

Otro aspecto que hay que tener en cuenta es que los parámetros PK/PD se han establecido a partir de los niveles plasmáticos de los antibióticos y no en función de las concentraciones en el foco o en el fluido gingival. No se han encontrado datos en la literatura científica sobre concentraciones de antibióticos en fluido gingival en población pediátrica, pero hay algunos datos en adultos. Amoxicilina alcanza aproximadamente la misma concentración en plasma y en fluido gingival⁶⁹. Azitromicina^{70,71} y clindamicina⁷² alcanzan concentraciones más altas en la zona gingival que en plasma. En el caso de metronidazol, algunos autores han encontrado concentraciones más elevadas, pero en otros estudios los niveles han sido similares a los descritos en plasma^{73,74}. En cualquier caso, Mouton et al⁷⁵ explican en un artículo publicado recientemente que los valores de los índices de eficacia farmacocinéticos/farmacodinámicos que se utilizan actualmente se obtienen a partir de las concentraciones plasmáticas y que sería inadecuado inferir efectos similares de concentraciones tisulares o locales.

En nuestro estudio sólo se han incluido formulaciones convencionales administradas en dosis pediátricas. Sin embargo, en la actualidad se están comercializando nuevas formulaciones de liberación sostenida que presentan resultados prometedores en odontología. Es el caso de la nueva formulación de amoxicilina-ácido clavulánico 2.000/125 mg, cuya eficacia ha sido recientemente evaluada en adultos^{18,76}. No hay formulaciones pediátricas de liberación sostenida ni estudios farmacocinéticos realizados en niños, por lo que no se han incluido en el estudio. No obstante, es necesario mencionar la importancia que puede tener en los próximos años el desarrollo de estas nuevas formulaciones que permitan mantener las concentraciones plasmáticas de los antibióticos por encima del punto de corte PK/PD establecido en cada caso, minimizando el número de administraciones diarias, mejorando el cumplimiento y disminuyendo los problemas relacionados con el uso de antibióticos.

En conclusión, en el caso de que esté indicado recurrir a la antibioterapia para el tratamiento de infecciones odontológicas en población pediátrica, entre las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, se recomienda la utilización de amoxicilina-ácido clavulánico en altas dosis de amoxicilina, aunque se puede utilizar como alternativa clindamicina. Por último, cabe decir que sería conveniente

llevar a cabo ensayos clínicos que pudieran confirmar los resultados obtenidos. Sin embargo, la probabilidad de que se realicen ensayos clínicos en infecciones odontogénicas en población pediátrica es muy baja, de ahí, el gran interés de este tipo de simulaciones para obtener parámetros PK/PD indicativos de la eficacia de los tratamientos antimicrobianos.

Bibliografía

- 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;106:267-75.
- Alós JJ, Canicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: "algo que te concierne". Med Clin (Barc). 1997;109:264-70.
- Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Re R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, core-sistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1965-72.
- Palmer NO, Martin MV, Pealing R, Ireland RS, Roy K, Smith A, 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 KM, 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]. 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 a national survey. J Endod. 2002;28:396-404.
- Granizo JJ, Jiménez MJ, Bascones A, Aguilar L. Impacto ecológico del tratamiento antibiótico de las infecciones odontológicas. Rev Esp Quimioter. 2006;19:14-20.
- Bravo Pérez M, Casals Peidró E, Cortés Martiricorena FJ, Llodra Calvo JC. Encuesta de Salud Oral en España 2005. RCOE 2006;11:409-56.
- Paredes GV, Paredes CC, Mir PB. Prevalencia de la caries dental en el niño inmigrante: estudio comparativo con el niño autóctono. An Pediatr (Barc). 2006;65:337-41.
- Fernández Fernández JM, Prados Bueno E, Molina Oya MT, Tomás Gilabert J, Robles Ferrer E, Jiménez Cabrera C, et al. Patologías prevalentes en inmigrantes de un centro de acogida. An Pediatr (Barc). 2004;61:281.
- Almerich Silla JM, Montiel Company JM. Oral health survey of the child population in the Valencia Region of Spain (2004). Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11:E369-E381.
- 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.
- Gutiérrez JL, Bagan JV, Bascones A, Llamas R, Llena J, Morales A, et al. Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11:E188-E205.
- Ellen RP, McCulloch CA. Evidence versus empiricism: rational use of systemic antimicrobial agents for treatment of periodontitis. Periodontol. 1996;10:29-44.
- Isla A, Canut A, Rodríguez-Gascón A, Labora A, Ardanza-Trevijano B, Solinís MA, et al. Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de la antibioterapia en odontoestomatología. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:116-21.
- Isla A, Canut A, Rodríguez Gascón A, Pedraz JL. Farmacocinética/farmacodinámica de la formulación de amoxicilina/ácido clavulánico 1.000/62,5 mg en odontoestomatología. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:387.
- Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, Moeschberger ML, Kenyon SG, Galvin JL, et al. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. J Clin Microbiol. 2002;40:1001-9.
- Corby PM, Lyons-Weiler J, Bretz WA, Hart TC, Aas JA, Boumenna T, et al. Microbial risk indicators of early childhood caries. J Clin Microbiol. 2005;43:5753-9.
- Gafan GP, Lucas VS, Roberts GJ, Petrie A, Wilson M, Spratt DA. Prevalence of periodontal pathogens in dental plaque of children. J Clin Microbiol. 2004;42:1411-6.
- Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa 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.
- Eick S, Pfister W, Straube E. Antimicrobial susceptibility of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from odontogenic abscesses and rapidly progressive periodontitis. Int J Antimicrob Agents. 1999;12:41-6.
- Beobide I, Canut A, Gascón AR, Isla A, García-Rey C, De LM, I, et al. Evaluation of antimicrobial treatments in children with acute otitis media in Spain: a pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) approach. J Chemother. 2005;17:628-35.
- Derive 4.11 for windows. Hawaii: Soft Warehouse, Inc.; 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.
- Leistevuo J, Jarvinen H, Osterblad M, Leistevuo T, Huovinen P, Tenovuo J. Resistance to mercury and antimicrobial agents in *Streptococcus mutans* isolates from human subjects in relation to exposure to dental amalgam fillings. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:456-7.
- Limeres J, Tomas I, Álvarez M, Diz P. Empirical antimicrobial therapy for odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;100:263-4.
- Tomas I, Álvarez M, López-Meléndez C, Limeres J, Tomas M, Diz P. In vitro activity of telithromycin against mefA and ermB erythromycin-resistant viridans streptococci isolated from bacteremia of oral origin in Spain. Oral Microbiol Immunol. 2005;20:35-8.
- Järvinen H, Tenovuo J, Huovinen P. In vitro susceptibility of *Streptococcus mutans* to chlorhexidine and six other antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:1158-9.
- Lee-Jene T, Po-Ren H, Yu-Chi C, Shen-Wu H, Kwen-Tay L. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicillin and macrolides in *Streptococcus oralis*. J Antimicrob Chemother. 1998;41:621-7.
- 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.
- Milazzo I, Blandino G, Caccamo F, Musumeci R, Nicoletti G, Speciale A. Faropenem, a new oral penem: antibacterial activity against selected anaerobic and fastidious periodontal isolates. J Antimicrob Chemother. 2003;51:721-5.
- Sutter VL, Jones MJ, Ghoneim AT. Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease. Antimicrob Agents Chemother. 1983;23:483-6.
- Smith AJ, Hall V, Thakker B, Gemmell CG. Antimicrobial susceptibility testing of *Actinomyces* species with 12 antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother. 2005;56:407-9.
- Citron DM, Merriam CV, Tyrrell KL, Warren YA, Fernández H, Goldstein EJ. In vitro activities of ramoplanin, teicoplanin, vancomycin, linezolid, bacitracin, and four other antimicrobials against intestinal anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:2334-8.
- Felten A, Barreau C, Bizet C, Lagrange PH, Philippon A. *Lactobacillus* species identification, H₂O₂ production, and antibiotic resistance and correlation with human clinical status. J Clin Microbiol. 1999;37:729-33.
- Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, Järvinen A. *Lactobacillus* bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. Clin Infect Dis. 2006;42:35-44.
- Egervän M, Danielsen M, Roos S, Lindmark H, Lindgren S. Antibiotic susceptibility profiles of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum*. J Food Protect. 2007;70:412-8.
- Wootton M, Bowker KE, Holt HA, MacGowan AP. BAL 9141, a new broad-spectrum pyrrolidinone cephalosporin: activity against clinically significant anaerobes in comparison with 10 other antimicrobials. J Antimicrob Chemother. 2002;49:535-9.
- Moubareck C, Gavini F, Vaugien L, Butel MJ, Doucet-Populaire F. Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria. J Antimicrob Chemother. 2005;55:38-44.
- Liebetrau A, Rodloff AC, Behra-Miellet J, Dubreuil L. In vitro activities of a new des-fluoro(6) quinolone, garenoxacin, against clinical anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:3667-71.
- Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell KL, Fernandez H. In vitro activities of telithromycin and 10 oral agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from antral puncture specimens from patients with sinusitis. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:1963-7.
- Ready D, Lancaster H, Qureshi F, Bedi R, Mullany P, Wilson M. Effect of amoxicillin use on oral microbiota in young children. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2883-7.
- Wexler HM, Molitoris E, Molitoris D, Finegold SM. In vitro activity of levofloxacin against a selected group of anaerobic bacteria isolated from skin and soft tissue infections. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:984-6.
- Poulet PP, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with peri-

- odontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:347-51.
48. Piccolomini R, Catamo G, Di BG. Bacteriostatic and bactericidal in vitro activities of clarithromycin and erythromycin against periodontopathic *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:3000-1.
49. Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol.* 2005;32:893-8.
50. Muller 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.
51. Lakhssassi N, Elhajoui N, Lodter JP, Pineill JL, Sixou M. Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis: an interindividual variability study. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20:244-52.
52. 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.
53. García de Lomas J, Gimeno C, Esteban E. Actividad antimicrobiana de telitromicina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;19 Supl 2:7-14.
54. Matto J, Asikainen S, Vaisanen ML, Von Troil-Linden B, Kononen E, Saarela M, et al. Beta-lactamase production in *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, and *Prevotella pallens* genotypes and in vitro susceptibilities to selected antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2383-8.
55. 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. centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:1546-50.
56. 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.
57. Poulet PP, Duffaut D, Lodter JP. Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1999;26:261-3.
58. Loza E, Morosini M, Negri MC, Almaraz F, Cantón R, Baquero F, et al del Grupo Español de Estudio de Moxifloxacino. Estudio multicéntrico nacional de la actividad in vitro de moxifloxacino frente a patógenos respiratorios. *Rev Esp Quimioter.* 2000;13:37-43.
59. Sobottka I, Cachovan G, Sturenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzer U, et al. In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:4019-21.
60. 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.
61. 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.
62. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa 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.
63. Handal T, Olsen I, Walker CB, Caugant DA. Beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of subgingival bacteria from refractory periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2004;19:303-8.
64. Roscoe DL, Zemcov SJ, Thornber D, Wise R, Clarke AM. Antimicrobial susceptibilities and beta-lactamase characterization of *Capnocytophaga* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:2197-200.
65. Bascones Martínez A, Aguirre Urizar JM, Bermejo Fenoll A, Blanco Carrión A, Gay-Escoda C, González Moles MA, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Av Odontostomatol.* 2005;21:311-9.
66. Baos Vicente V, Barbero González A, Diogène Fadini E, Eguileor Villena A, Eyaralar Riera T, Ibáñez Fernández J, et al. Documento de consenso sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. Disponible en: http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_Documento_consenso_utilizacion_antibioticos_en_atencion_primaria.pdf (accedido en 2007).
67. García Quetglas E. PK/PD y desarrollo de nuevas formulaciones en el campo de los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter.* 2005;18:65-9.
68. Maestre JR, Bascones A, Sánchez P, Matesanz P, Aguilar L, Giménez MJ, et al. Odontogenic bacteria in periodontal disease and resistance patterns to common antibiotics used as treatment and prophylaxis in dentistry in Spain. *Rev Esp Quimioter.* 2007;20:61-7.
69. Bascones A, Manso FJ, Vadillo JM, Bascones J. Tratamiento de las infecciones orofaciales. En: García Sánchez JE, López R, Prieto J, editores. *Antimicrobianos en medicina*. 1.ª ed. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 549-57.
70. Malizia T, Tejada MR, Ghelardi E, Senesi S, Gabriele M, Giuca MR, et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J Periodontol.* 1997;68:1206-9.
71. Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, Giuca MR, et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999;70:960-6.
72. Calatayud J, Martínez-Sicilia A, Lucas M. Revisión de la clindamicina. *Av Odontostomatol.* 1988;8:397-402.
73. Van Oosten MA, Notten FJ, Mikx FH. Metronidazole concentrations in human plasma, saliva and gingival crevice fluid after a single dose. *J Dent Res.* 1986;65:1420-3.
74. Britt MR, Pohlod DJ. Serum and crevicular concentrations after a single oral dose of metronidazole. *J Periodontol.* 1986;57:104-7.
75. Mouton JW, Theuretzbacher U, Craig WA, Tulkens PM, Derendorf H, Cars O. Tissue concentrations: do we ever learn? *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:235-7.
76. Lacasa JM, Jiménez JA, Ferrás V, Bossom M, Solá-Morales O, García-Rey C, et al. Prophylaxis versus pre-emptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1,000/62.5 mg). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36: 321-7.