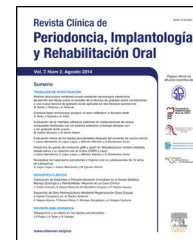


Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral

www.elsevier.es/piro



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La moxifloxacina como coadyuvante en el tratamiento de las periodontitis



Edison Andrés Cruz Olivo^{a,d}, Jorge Hernán Ramírez Escobar^b
y Adolfo Contreras Rengifo^{c,*}

^a Odontólogo y Periodoncista, Grupo de Medicina Periodontal, Departamento de Periodoncia, Escuela de Odontología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^b MD & MSc Pharmacology, PhD en Ciencias Biomédicas, Escuela de Ciencias Básicas, Grupo de Medicina Periodontal, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^c PhD Craniofacial Biology, University of Southern California. DDs, MSc Microbiología, Director Grupo de Medicina Periodontal, Departamento de Periodoncia, Escuela de Odontología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^d Estudiante de Maestría en Odontología, Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

Recibido el 14 de junio de 2013; aceptado el 4 de junio de 2014

Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Antibióticos;
Periodontitis;
Moxifloxacina;
Inflamación
sistémica;
Raspado y alisado
radicular

Resumen La enfermedad periodontal es causada por complejos bacterianos subgingivales organizados en una biopelícula, que genera beneficios ecológicos y metabólicos a los microorganismos que residen en ella. Por otro lado, la biopelícula también genera ventajas contra los mecanismos de defensa del huésped representados en antimicrobianos naturales o contra los antibióticos sintéticos. Pacientes de Centroamérica y Sudamérica tienen perfiles microbiológicos similares en periodontitis agresivas como crónicas. En ambas entidades, los periodontopatógenos más frecuentes asociados con la enfermedad periodontal en los pacientes latinoamericanos son *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens* y bacilos entéricos gramnegativos. Los antibióticos han sido prescritos como apoyo a la terapia mecánica para reducir la carga bacteriana a nivel subgingival. Sin embargo, algunas especies bacterianas han desarrollado resistencia antimicrobiana debido a la prescripción indiscriminada de antibióticos, en especial en Latinoamérica. Las quinolonas representan una nueva alternativa en la terapia periodontal debido a su actividad contra los periodontopatógenos y los bacilos entéricos gramnegativos puesto que tienen una reducida resistencia bacteriana, y tienen alta difusión tisular y buena absorción. Se realizó una revisión de literatura con el propósito de brindar una actualización en el uso de antimicrobianos como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis, enfocando el potencial terapéutico de la moxifloxacina como nueva alternativa. © 2013 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: invodont@gmail.com, adolfofoco@yahoo.com (A. Contreras Rengifo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2014.06.001>

0718-5391/© 2013 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Antibiotic;
 Periodontitis;
 Moxifloxacin;
 Systemic
 inflammation;
 Scaling and root
 planning

Moxifloxacin an adjunct in the treatment of periodontitis

Abstract Periodontal disease results from infection by specific subgingival bacterial complexes organized in a biofilm. Biofilm protects bacteria and other microbial pathogens from host immune system defenses and from natural and artificial antibiotics. Patients with aggressive and chronic periodontitis from Central and South American countries have similar microbiological profiles. In both entities, the most frequent periodontopathogens associated with periodontal disease in Latin American patients are *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens* and gram negative enteric rods. Supplemental antibiotics to the mechanical periodontal treatment are prescribed to reduce periodontopathic bacteria in the subgingival environment. Nonetheless, some bacterial species have developed antibiotic resistance due to their indiscriminate prescription in Latin America. Quinolones represent a new alternative in periodontal therapy, due to their activity against periodontopathogens and gram negative enteric rods, to reduced bacterial resistance, high tissue penetration, and good absorption. The aim of this review is to present an update on the use of antimicrobials as adjunctive therapy in the treatment of periodontitis, focusing on the potential therapeutic use of moxifloxacin.

© 2013 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad periodontal es una infección causada por microorganismos que han colonizado los tejidos subgingivales creando una comunidad bacteriana o biopelícula adherida a la superficie dura del diente pero también asociada con el epitelio gingival crevicular. La biopelícula facilita los procesos de colonización, crecimiento y comunicación entre diversas especies microbianas, y les otorga protección contra los mecanismos de defensa del huésped y sustancias antimicrobianas naturales como sintéticas presentes en la saliva y fluido crevicular^{1,2}.

Hoy en día se reconoce la periodontitis como una infección causada por ciertos periodontopatógenos (*teoría de la placa bacteriana específica*) que despiertan en el huésped, una respuesta inmuno-inflamatoria que destruye los tejidos de protección y soporte de los dientes. Socransky et al. (1998), identificaron complejos microbianos con una organización ecológica y temporal dentro de la biopelícula subgingival, donde los complejos rojo y naranja, son los más patogénicos y se denominan colonizadores tardíos; complejos amarillo, verde y púrpura, representan a los colonizadores iniciales e intermedios¹.

La prescripción de los antibióticos puede estar influenciada por las diferencias en el perfil microbiológico que varía según la región geográfica o procedencia de los pacientes^{3,4}. Así, los perfiles microbiológicos encontrados en pacientes de España, Chile y Colombia revelaron marcadas diferencias. En pacientes chilenos y colombianos, se encontró una alta prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) mayor del 83 y 65% respectivamente mientras que, pacientes españoles, revelaron una prevalencia para *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Prevotella nigrescens* (*P. nigrescens*), *Peptostreptococcus micros* (*P. micros*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Fusobacterium* spp. superior al 70%. Al comparar la prevalencia de bacilos entéricos gramnegativos

(BEGN) entre pacientes españoles, chilenos y colombianos, estos últimos presentaron la mayor prevalencia (36%), seguido por los pacientes chilenos (17%); no fueron detectados BEGN en pacientes españoles. Por lo tanto, la variación en los perfiles microbiológicos entre países debe considerarse para la selección de antibióticos y de este modo, mientras en la mayoría de los países europeos, una combinación de amoxicilina y metronidazol sería quizá la más adecuada como ayudante al tratamiento mecánico periodontal, para algunos países latinoamericanos la selección puede variar.

Los BEGN son microorganismos superinfectantes resistentes a la amoxicilina y metronidazol^{4,5}. Aunque se desconoce el papel de los BEGN en la patogénesis de las periodontitis, estos microorganismos son responsables de infecciones nosocomiales, así como de otras infecciones de carácter relevante en humanos. *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*), *Enterobacter agglomerans* y *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), causan infecciones a nivel de las vías respiratorias superiores, vías urinarias y tracto gastrointestinal, las cuales pueden ser letales en pacientes hospitalizados, inmunocomprometidos y ancianos^{6,7}.

Adicionalmente, los BEGN son capaces de invadir tejidos y producir diversos factores de virulencia que causan destrucción tisular, predisponen la acumulación de grasa dentro de las arterias, aumentan el colesterol y los triglicéridos. Adicionalmente, son capaces de liberar endotoxinas microbianas, producir mediadores intracelulares y moléculas de adhesión, que alteran el tráfico de granulocitos e inactivan el sistema del complemento⁵.

En los protocolos clínicos, la prescripción de antibióticos como coadyuvante del raspado y alisado radicular (RAR), es frecuentemente tomada con base en la severidad y las características clínicas de la enfermedad periodontal. Sin embargo, dado que la enfermedad periodontal es una

Tabla 1 Susceptibilidad microbiana de los antibióticos reportados contra bacterias periodontopatógenas y bacilos entéricos gramnegativos (BEGN)

Antibiótico	Dosis	Número de días	Niveles plasmáticos/FCG	Efectivo contra (BEGN)	Efectivo contra periodontopáticos
<i>Amoxicilina</i>					
Tenenbaum et al. (1997)	500 mg/8 h	7	14,05 µg/ml	(-)	(+), (-) <i>F nucleatum</i> , <i>Prevotella</i> spp.
<i>Metronidazol</i>					
Ardila et al. (2009)	500 mg/8 h	7	6,5 µg/ml	(-)	(+), (-) <i>A actinomycetemcomitans</i> , <i>Actinomyces</i> spp.
<i>Ciprofloxacina</i>					
Ardila et al. (2010)	500 mg/12 h	7	2,5 µg/ml	(+)	(-)
Ardila et al. (2009)				(+)	(+) <i>P gingivalis</i> , <i>A actinomycetemcomitans</i>
<i>Moxifloxacina</i>					
Ardila et al. (2010)	400 mg/24 h	7	0,032 µg/ml	(+)	(+)
Ardila et al. (2009)	400 mg/24 h	7	< 0,5 µg/ml	(+)	(+)

FCG: fluido crevicular gingival.

Valor de la susceptibilidad (µg/ml) fueron interpretados de acuerdo a Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Bacterias periodontopáticas (*F. nucleatum*, *Prevotella* spp., *T. forsythia*, *C. rectus*, *P. gingivalis*, *Actinomyces* spp., *Peptostreptococcus* spp., *A. actinomycetemcomitans*, *S. constellatus*); BEGN: bacilos entéricos gramnegativos (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *K. oxytoca*, *Enterobacter sakazaki*); (+): susceptible; (-): resistente.

infección polimicrobiana, tanto los complejos bacterianos como su sensibilidad antimicrobiana varían ampliamente de un sujeto a otro, e incluso en un mismo sujeto con el transcurrir del tiempo. Así, la individualización de la terapia antibiótica por medio de un diagnóstico microbiológico como de un antibiograma, son de gran utilidad para el clínico^{7,8}.

Jaramillo et al. (2008), evaluaron los perfiles antimicrobianos de la microbiota subgingival en pacientes colombianos con periodontitis, encontrando una remarcable sensibilidad del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) a la mayoría de los antimicrobianos excepto al metronidazol y clindamicina⁹. Por su parte, *Prevotella* spp. fueron resistentes a la amoxicilina. En este mismo estudio, ciprofloxacina fue altamente efectiva *in vitro* contra BEGN (tabla 1)⁹. Más recientemente Ardila et al., (2010) estudió la resistencia antibiótica en pacientes con periodontitis crónica e incluyó la moxifloxacina, en donde reportó total susceptibilidad frente a 5 de importantes periodontopatógenos¹⁰. Análisis adicionales de la microbiota subgingival podrían: a) determinar la sensibilidad microbiana y la selección del antibiótico más adecuado, 2) determinar la efectividad del tratamiento y c) establecer el tiempo de recolonización bacteriana postterapia periodontal^{8,10-12}.

La terapia mecánica junto con la terapia antibiótica podría ser el tratamiento más racional para la enfermedad periodontal avanzada de acuerdo con la hipótesis de la placa bacteriana específica. Sin embargo, se requiere la prescripción racional de los antimicrobianos para seleccionar el antibiótico apropiado y minimizar efectos medicamentosos adversos (malestares gastrointestinales, colitis pseudomembranosa y alergia medicamentosa), (tabla 2). Algunos estudios que incluyen ensayos clínicos

controlados¹³⁻²⁰, revisiones sistemáticas y metaanálisis^{7,21,22} han demostrado los beneficios microbiológicos y clínicos del uso de antibióticos asociado con la terapia mecánica periodontal y han demostrado una mayor reducción de la profundidad de la bolsa en sitios profundos con reducción del sangrado al sondaje y una mayor ganancia de inserción clínica periodontal^{7,8,20,21}.

La presente revisión de literatura se realizó con el propósito de brindar una actualización en el uso de antimicrobianos como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis, enfocando el potencial terapéutico de la moxifloxacina como nueva alternativa.

Terapia antibiótica coadyuvante de la terapia mecánica periodontal

El uso de la terapia antibiótica como parte del tratamiento periodontal ha sido debatido durante décadas, y recientemente, en la revisión sistemática de Herrera et al. (2008b) rescataron la efectividad de los antibióticos en combinación con la terapia mecánica³. Diferentes esquemas de antibióticos contra la enfermedad periodontal han sido evaluados: a) terapia antibiótica sistémica más raspado supragingival (monoterapia) descrita por López (2006)²³ y b) terapia antibiótica en combinación con RAR (terapia combinada)³.

Terapia antibiótica sin raspado y alisado radicular (monoterapia)

La terapia periodontal con antibióticos sistémicos se fundamenta en la acción antimicrobiana contra microorganismos específicos que causan la destrucción de los tejidos

Tabla 2 Efectos adversos de antibióticos reportados

Antibiótico	RAR + AB	Efectos adversos
<i>Amoxicilina</i>		
Rooney et al. (2002)	0%	No
<i>Amoxicilina + metronidazol</i>		
Flemming et al. (2002)	30%	Diarrea
Guerrero et al. (2005)	55%	Diarrea, alteración del gusto, malestar estomacal
<i>Metronidazol</i>		
Soder et al. (1990)	ND	Sabor metálico
Loesche et al. (1984)	30%	Diarrea, sabor metálico
Xajigeorgiou et al. (2006)	8,3%	Sabor metálico
Haffajee et al. (2007)	8,3%	Dizziness, diarrea
<i>Ciprofloxacina</i>		
Ianini (2007)	ND	Falla hepática, lesión hepatocelular
<i>Ciprofloxacina + metronidazol</i>		
Ardila et al. (2010)	26,3%	Diarrea, náusea, mareo
<i>Moxifloxacin</i>		
Ardila et al. (2010)	0%	No
Guentsch A et al. (2008)		No

AB: antibiótico; ND: no disponible; RAR: raspaje y alisado radicular.

periodontales (hipótesis de la placa dental específica) con el objetivo de obtener un efecto benéfico en los parámetros clínicos como a nivel de la microbiota subgingival; adicionalmente, busca ofrecer una opción terapéutica costo-efectiva para controlar la infección periodontal en poblaciones donde el acceso al tratamiento periodontal es limitado^{8,21,24}.

Es de esperar que, reduciendo los patógenos periodontales por medio del control efectivo de la biopelícula utilizando antimicrobianos junto con el RAR, la infección se detendrá y en consecuencia, la inflamación local y sistémica del paciente⁸.

Metronidazol

El metronidazol ha sido el antimicrobiano más frecuentemente utilizado como monoterapia en el tratamiento de la periodontitis. Este antimicrobiano es capaz de erradicar espiroquetas y anaerobios, por esta razón, fue introducido para eliminar las bacterias anaerobias relacionadas con la enfermedad periodontal. Después de la administración oral del metronidazol en tabletas de 250 mg, 500 mg, o 2 g, este alcanza su máxima concentración plasmática de una a 3 horas en promedio 4,6 µg/ml, 6,5 µg/ml, u 11,5 µg/ml, respectivamente. Además, puede penetrar en el fluido cerebroespinal, saliva y fluido crevicular. Después de su ingestión, metronidazol penetra por difusión a las células humanas como bacterianas. Cuando se encuentra dentro de la célula bacteriana, gracias al proceso de óxido-reducción, la molécula del metronidazol es precipitada liberando radicales libres y derivados de la hidroxilamina, enzima que interfiere la síntesis de ADN bacteriano, causando la disrupción de las bacterias anaerobias²⁵.

En el estudio de Lindhe et al. (1983a), el metronidazol como monoterapia fue comparado con RAR debido a su

capacidad de modificar los parámetros clínicos como microbiológicos. Los resultados obtenidos por el metronidazol fueron menores o iguales a la terapia mecánica²⁶; por lo tanto, su uso como monoterapia no está indicado. Cuando este medicamento fue utilizado en combinación con amoxicilina, no se encontró una eficacia superior a la terapia mecánica en términos de reducción del sangrado al sondaje, profundidad de bolsa, ganancia de inserción clínica^{27,28}.

Sin embargo, existen ciertas situaciones donde el metronidazol puede ser prescrito como monoterapia; por ejemplo, en presencia de gingivitis necrosante ulcerativa (GUN), periodontitis úlcero-necrosante (PUN) o un caso de estomatitis gangrenosa, patologías donde el paciente refiere un dolor intenso y profundo, que limita realizar RAR y también, se logra un rápido control de la infección por microorganismos anaerobios^{27,28}.

Amoxicilina

La amoxicilina parece ser eficaz contra la mayoría de los periodontopatógenos y su actividad antimicrobiana ha mostrado alcanzar altos niveles dentro del fluido crevicular. El mecanismo de acción de la amoxicilina consiste en la inhibición del proceso de transpeptidación necesario para la síntesis de la pared celular bacteriana, como consecuencia esta se debilita y se produce una lisis osmótica durante la fase de crecimiento y multiplicación bacteriana²⁹.

Los efectos de la amoxicilina en el tratamiento de la periodontitis han sido bien documentados, gracias a su amplio espectro, actúa contra especies bacterias anaeróbicas facultativas subgingivales. No obstante, estudios han mostrado que la mayoría de la microbiota subgingival en periodontitis ha desarrollado resistencia antimicrobiana gracias a la producción de betalactamasa, por lo tanto, se

sugiere la utilización de la amoxicilina junto con ácido clavulánico²⁹.

Cuando se comparó la eficacia de la amoxicilina como monoterapia con la terapia mecánica en términos de reducción de los parámetros clínicos, los beneficios brindados por la monoterapia con amoxicilina fueron menores a los obtenidos por RAR²⁹. Sin embargo, el controversial estudio de López et al. (2006) indica que el uso de antibióticos como el metronidazol junto con amoxicilina y raspado supragingival cada 3 meses, es efectivo no solo para detener la progresión de la enfermedad periodontal sino también para aumentar la inserción clínica y disminuir la profundidad de bolsa como el sangrado al sondaje²³.

Estos resultados deben ser evaluados cuidadosamente ya que López et al. (2006) fundamentaron el uso de la terapia antibiótica como una medida de salud pública paliativa para aquellas circunstancias en donde los sistemas de salud no puedan garantizar la atención profesional con RAR de pacientes con periodontitis en donde el uso de los antibióticos sistémicos logró reducir o erradicar a los periodontopatógenos, por lo tanto, la carga bacteriana alcanzó niveles que lograron ser controlados por la respuesta inmune del huésped²³. Sin embargo, el tratamiento exitoso de la enfermedad periodontal requiere el control no solo de las bacterias periodontopatógenas sino también la disrupción de la biopelícula, quien les provee las condiciones necesarias para su permanencia en la cavidad bucal y la resistencia ante los antimicrobianos. Por esta razón, la terapia mecánica es necesaria para la disrupción de la biopelícula y retardar la recolonización bacteriana.

Combinación de antibióticos sin terapia mecánica

Varios estudios han evaluado los resultados clínicos y microbiológicos del uso de antibióticos como monoterapia, en el tratamiento de la periodontitis^{25,26}. Haffajee et al. (2003) realizaron una revisión sistemática donde se evaluó el uso de la terapia antimicrobiana como ayudante de la terapia mecánica no quirúrgica, quirúrgica, y como monoterapia. Los resultados obtenidos sugieren claramente que el uso de antimicrobianos sistémicos como monoterapia para el tratamiento de la periodontitis, no es recomendable³⁰. Adicionalmente, el Consenso de la Academia Americana de Periodoncia (1996), Slots (2004), Herrera et al. (2008b), sugieren que para alcanzar los efectos clínicos y microbiológicos deseados, la terapia antimicrobiana debe ser usada como ayudante de la terapia mecánica, y no como monoterapia^{3,30-32}.

Uso de antibióticos en pacientes con compromiso sistémico

Los antibióticos no solo han sido utilizados como coadyudantes del RAR en pacientes con periodontitis, sino también para mejorar las condiciones locales y sistémicas de pacientes con compromisos sistémicos, tales como diabetes, inmunosupresión por VIH o por fármacos entre otros.

La diabetes mellitus representa un grupo de desórdenes metabólicos caracterizados por la elevación de los niveles de glucosa en sangre (*American Diabetes Association*, 2005)³³,

la cual, se ha considerado como factor de riesgo para desarrollar enfermedad periodontal, ya que modifica la respuesta inmuno-inflamatoria del huésped, específicamente, la adherencia, quimiotaxis y fagocitosis de los macrófagos, facilitando la persistencia de las bacterias en las bolsas periodontales³⁴. De hecho, pacientes diabéticos con poco control de placa bacteriana presentan mayor sangrado, pérdida ósea y pérdida de inserción clínica que pacientes diabéticos con buen control de placa bacteriana^{35,36}. Actualmente, el uso de antibióticos junto con RAR ha demostrado mejorar los parámetros clínicos en términos de reducción del sangrado, profundidad de bolsa y ganancia de inserción clínica en pacientes diabéticos tipo 1 y 2 con periodontitis, probablemente por la reducción de los periodontopatógenos y el restablecimiento de una microbiota local compatible con la salud periodontal^{37,38}.

A su vez, dado el número creciente de pacientes inmunosuprimidos con enfermedad periodontal que presentan perfiles microbiológicos similares a pacientes sistémicamente sanos, y el riesgo de presentar infección en cualquier intervención, se hace racional el uso de antibioticoterapia como coadyudante del RAR. Consecuentemente, el RAR junto con la terapia antibiótica con una dosis de carga de 500 mg de metronidazol y cuatro dosis diarias de 250 mg, enjuagues de clorhexidina 0.12%, ha mostrado ser un protocolo efectivo para reducir el dolor agudo, controlar la infección periodontal, y mejorar los parámetros clínicos en dichos pacientes³⁹.

Uso de antibióticos como coadyuvantes de la terapia mecánica

Se ha estudiado ampliamente el uso de los antimicrobianos junto con la terapia mecánica. Respecto a la combinación de metronidazol junto con el RAR, los resultados obtenidos indican que el antimicrobiano no provee un beneficio adicional a RAR en bolsas poco profundas. No obstante, metronidazol fue efectivo al reducir la profundidad de bolsas periodontales ≥ 7 mm, quizás, debido a la susceptibilidad microbiana y las condiciones anaeróbicas^{21,22}.

En la revisión sistemática de Herrera et al. (2002) evaluaron los efectos de antimicrobianos sistémicos como coadyudantes del RAR en pacientes con periodontitis, encontrando un efecto adicional sobre la terapia mecánica en términos de aumento del nivel de inserción clínico y la profundidad al sondaje fueron observados^{3,29}. Adicionalmente, ensayos clínicos controlados demostraron que la administración de metronidazol junto con amoxicilina como coadyudantes del RAR, mejoraron el nivel de inserción clínico y disminuyó la profundidad de bolsa²⁹. Sin embargo, dado el riesgo de presentar efectos adversos por la prescripción de dos medicamentos, se debe evaluar la relación riesgo/beneficio al momento de tomar la decisión de utilizar o no la terapia antimicrobiana como coadyudante de la terapia mecánica.

Recientemente, los BEGN han sido encontrados en pacientes fumadores con periodontitis incrementando la severidad de la lesión de los tejidos periodontales. Debido a su alta patogenicidad, se puede explicar la pobre respuesta encontrada ante RAR en pacientes con periodontitis severa, así como su recurrencia¹⁰.

Teniendo en cuenta aquellos pacientes con alergia o intolerancia al Metronidazol, penicilinas y tetraciclinas, es necesaria la utilización de nuevos antimicrobianos que sean igualmente efectivos contra los periodontopatógenos presentes en la enfermedad periodontal.

Uso de moxifloxacin en enfermedad periodontal

Las quinolonas representarían una nueva opción en la terapia antimicrobiana como coadyuvantes del RAR debido a su amplio espectro, alta penetración tisular y buena absorción. El mecanismo de acción de las quinolonas consiste en la interrupción de la reproducción bacteriana, por medio del bloqueo de la actividad de la subunidad-A de la ADN girasa, enzima que disminuye la tensión molecular del ADN bacteriano durante su replicación, y adicionalmente, regula el proceso de enrollado de las cadenas de ADN en las bacterias gramnegativas.

Dentro de las quinolonas de cuarta generación, la moxifloxacin ha sido utilizada en el tratamiento de infecciones respiratorias, abdominales, de tejidos blandos y orales, por su acción antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas⁴⁰. Además, moxifloxacin puede ser administrada en dosis orales de 400 mg diariamente o en soluciones de 250 ml, cantidades apropiadas para el tratamiento de una infección periodontal. Una vez administrada la moxifloxacin, esta alcanza una biodisponibilidad oral del 90% y una rápida y completa absorción en el tracto gastrointestinal, mostrando concentraciones plasmáticas en 3 horas⁴¹.

Dado que las infecciones de la cavidad oral como caries, periodontitis, abscesos periodontales y periapicales, pericoronitis entre otras, son causadas por microorganismos aerobios pero predominantemente anaerobios⁴² y la similitud de los perfiles microbiológicos encontrados en los abscesos periodontales con la periodontitis⁴³, se ha comparado el efecto antimicrobiano moxifloxacin con antimicrobianos tales como metronidazol, clindamicina, amoxicilina + ácido clavulánico tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*.

Dentro de los estudios *in vitro*, cuando se comparó la sensibilidad antimicrobiana de la moxifloxacin con amoxicilina, clindamicina y azitromicina, se reportó una resistencia bacteriana de anaerobios estrictos del 45,3% para amoxicilina, 18,6% para clindamicina; por el contrario, moxifloxacin, amoxicilina + ácido clavulánico y metronidazol, mostraron ser efectivos contra los anaerobios estrictos⁴⁴.

Estos resultados concuerdan con los hallazgos en diferentes estudios en Colombia. La sensibilidad de la moxifloxacin ha sido evaluada y comparada *in vitro* con diferentes antibióticos para periodontopatógenos como *Tannerella forsythia*, *Prevotella melaninogenica*, *P. intermedia*, *Prevotella* spp., *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Campylobacter rectus*, *Actinomyces* spp., *Peptostreptococcus*, *A. actinomycetemcomitans*. Todas las cepas fueron inhibidas por una concentración menor de 0,5 mg de moxifloxacin. Por lo tanto, moxifloxacin presentó buena actividad antibacteriana *in vitro* contra periodontopatógenos, e incluso fue superior al metronidazol, clindamicina y penicilinas⁴¹.

Tabla 3 Costo y dosis de los antibióticos contra bacterias periodontopáticas y bacilos entéricos gramnegativos (BEGN)

Antibiótico	Dosis	# Días	Costo US dollars
Amoxicilina	500 mg/ 8 h	7	13,65
Metronidazol	500 mg/ 8 h	7	23,1
Ciprofloxacina	500 mg/ 12 h	7	9,19
Moxifloxacin	400 mg/ 24 h	7	5,51

GNER: Gram negative enteric rods; US: dólares americanos.

A nivel de estudios *in vivo*, moxifloxacin fue comparada con doxiciclina en términos de reducción de los parámetros clínicos como microbiológicos. La moxifloxacin junto con la terapia mecánica fue superior a la doxiciclina en términos de reducción de la profundidad del sondaje, ganancia de inserción clínico, así como en una mayor reducción de la carga bacteriana, específicamente de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, y *T. forsythia*. Por lo tanto, este antimicrobiano representa una nueva alternativa para el tratamiento de periodontitis crónicas tanto desde el punto de vista clínico como microbiológico^{45,46}.

Recientemente, Ardila et al. (2010) compararon la eficacia a nivel clínico y microbiológico de la moxifloxacin con la ciprofloxacina, amoxicilina + ácido clavulánico, en pacientes colombianos con periodontitis crónica. Los resultados de su estudio revelaron a nivel microbiológico la presencia de BEGN junto a *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* y *P. intermedia/nigrescens*. Adicionalmente, todos los BEGN mostraron alta susceptibilidad a moxifloxacin y ciprofloxacina pero una variable susceptibilidad a amoxicilina + ácido clavulánico. Por lo tanto, el uso de quinolonas como coadyuvantes del RAR en pacientes colombianos con periodontitis, parece ser una buena alternativa moderna para el tratamiento de la enfermedad periodontal¹⁰.

Centroamérica y Sudamérica comprenden más de 22 países donde habitan 600 millones de habitantes con alta prevalencia de enfermedad periodontal no tratada, resistencia bacteriana aumentada y presencia de periodontopatógenos como BEGN; los cuales, requieren el uso de antibióticos modernos coadyuvantes a la terapia mecánica, para tratar efectivamente la enfermedad periodontal. Sin embargo, dado el alto costo de algunos antibióticos en el mercado, muchos pacientes con limitaciones económicas abandonan la terapia antibiótica prescrita antes de finalizarla (tabla 3).

Adicionalmente, el continente latinoamericano presenta una alta tasa de emigración de individuos hacia a los países industrializados, como consecuencia de un incremento de la pobreza, falta de oportunidades y agitación social. Por lo tanto, el tratamiento de dichos pacientes fuera de sus lugares de origen se verá afectado⁴⁷.

Discusión

La enfermedad periodontal es una infección causada por bacterias periodontopatógenas que conforman la biopelícula subgingival. La biopelícula, interviene en la destrucción de los tejidos periodontales al facilitar la permanencia de los periodontopatógenos en dichos tejidos, quienes estimulan

la respuesta inmuno-inflamatoria del huésped caracterizada por un estado de inflamación crónica local y sistémico.

Dentro de la cavidad oral, existen condiciones apropiadas para la colonización y crecimiento de periodontopatógenos como los BEGN, quienes producen factores de virulencia que invaden los tejidos humanos, suprimen la proliferación de leucocitos, degradan la membrana basal e inactivan el complemento. Además, existe la posibilidad de que estos microorganismos incrementen la resistencia contra los antimicrobianos utilizados para tratar la enfermedad periodontal. Por ejemplo, el *A. actinomycetemcomitans* y los BEGN han presentado resistencia bacteriana ante la prescripción de amoxicilina y metronidazol. Por consiguiente, el tratamiento de la enfermedad periodontal avanzada debe incluir la identificación de los periodontopatógenos así como su sensibilidad antimicrobiana, para elegir el antimicrobiano más eficaz como coayudante del raspado y alisado radicular.

Mediante la reducción de los periodontopatógenos de los diversos nichos de la cavidad bucal, el clínico puede controlar la infección local, retardar los procesos de recolonización microbiana, reducir o detener procesos de inflamación crónica (células y citoquinas como mediadores de destrucción periodontal), incrementar los niveles locales de los inhibidores de las metaloproteinasas, reducir la estimulación antigénica y promover procesos de cicatrización, reparación y regeneración de los tejidos periodontales. Estos conceptos contrastan con los enfoques tradicionales que tratan las secuelas de la enfermedad (profundidad de la bolsa periodontal, sangrado al sondaje, pérdida de inserción clínica, defectos óseos y movilidad dental)^{21,22,24,48}.

Al parecer, el tratamiento periodontal ha revelado tener efectos a nivel sistémico según los hallazgos de Lafaurie et al. (2007)⁴⁹ quienes encontraron bacteriemia transitoria causada por *P. gingivalis*, *Actinomyces* spp., *Micromonas micros* (*M. micros*), *Campylobacter* spp., *Fusobacterium* spp., *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *T. forsythia*, y *P. intermedia*, inmediatamente después de realizar RAR (80,9%) y 30 minutos después (19%). Estos microorganismos han sido encontrados induciendo una respuesta inflamatoria sistémica, e incrementando los niveles séricos de proteínas de la fase aguda como proteína-C reactiva, fibrinógeno, ICAM, E-selectina y citoquinas proinflamatorias (IL -1 β , IL-6, TNF- α). Este hallazgo es importante para el paciente ya que, la periodontitis no tratada, provoca un estado de inflamación crónica que parece aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular o generar alteración en la función endotelial durante las primeras 24 horas después de la terapia mecánica⁵⁰⁻⁵⁴. Por lo tanto, es razonable iniciar una terapia antibiótica para controlar la infección y reducir los efectos sistémicos de la bacteriemia o toxemia transitoria causada por el RAR, en pacientes con periodontitis severa e incluso moderada⁵⁰.

En este orden de ideas, la terapia periodontal debería dirigirse en la disrupción de la biopelícula por medios mecánicos como el RAR y en la eliminación de los periodontopatógenos por medio de antimicrobianos; de esta forma se detiene la progresión de la enfermedad periodontal, se previenen los riesgos de la bacteriemia por la instrumentación mecánica y se retarda la recolonización bacteriana, controlando la inflamación crónica y promoviendo la cicatrización de los tejidos periodontales.

Las quinolonas han surgido recientemente como una opción dentro de la terapia antibiótica como coayudante de la terapia mecánica, gracias a su actividad antimicrobiana contra periodontopatógenos como BEGN²⁷. Dentro de ellas, la moxifloxacina representa una opción moderna en el tratamiento de la enfermedad periodontal avanzada, ya que ha mostrado grandes ventajas a nivel clínico y microbiológico, así como pocos efectos adversos^{27,28,30}. Adicionalmente, se ha demostrado mayor efectividad antimicrobiana cuando se comparó la moxifloxacina con la amoxicilina + ácido clavulánico, metronidazol y doxiciclina¹⁰. A su vez, ha presentado una mejor aceptación por los pacientes por su fácil dosificación, ya que requiere solo una dosis diaria por 7 días y se obtienen dosis plasmáticas inhibitorias suficientes⁵.

Por lo tanto, sería de gran contribución la utilización de la moxifloxacina como terapia antibiótica moderna y coayudante de la terapia mecánica, ya que de esta manera, se protegería al paciente a nivel local como sistémico y, adicionalmente, puede ser una oportunidad importante para el futuro tratamiento de pacientes con periodontitis a nivel de Centroamérica y Sudamérica.

Financiación

Esta revisión es parte del estudio financiado por los proyectos 1638 y 1106344319239 de Colciencias – Colombia.

También, es dedicada a la memoria de Edison Cruz padre de uno de los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los proyectos #1638 de la Universidad del Valle factores de riesgo cardiovascular y disfunción endotelial en periodontitis, y al proyecto # 1106344319239 de Colciencias – Colombia.

Bibliografía

1. Socranksy SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent LR Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;28:12-55.
2. Fux CA, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Costerton JW. Bacterial biofilms: a diagnostic and therapeutic challenge. *Expert Rev Anti-infect Ther.* 2003;1(4):667-83.
3. Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):45-66.
4. Herrera D, Contreras A, Gamonal J, Oteo A, Jaramillo A, Silva N, et al. Subgingival microbial profiles in chronic periodontitis patients from Chile, Colombia and Spain. *J Clin Periodontol.* 2008;35:106-13.
5. Ardila CM, Granada MI, Guzmán IC. Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. *J Periodont Res.* 2010;45:557-63.
6. Mayorga-Fayad I, Lafaurie GI, Contreras A, Castillo DM, Barón A, Aya M. Subgingival microbiota in chronic and aggressive

- periodontitis in Bogotá, Colombia: an epidemiological approach. *Biomédica*. 2007;27(1):21–33.
7. Dumitrescu A. Periodontal microbiology. Etiology and pathogenesis of periodontal disease. 1th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p. 39–75.
 8. Contreras A, Slots J. Antibioterapia de las enfermedades periodontales: Un contexto moderno. *Rev Estomat*. 2000;9(1):43–53.
 9. Jaramillo A, Betancourth M, Mayorga-Fayad I, Castillo DM, Aya MR, Lafaurie GI, et al. Perfiles antimicrobianos de bacterias subgingivales en pacientes con periodontitis en Colombia. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2008;1(2):61–5.
 10. Ardila CM, Fernández N, Guzmán I. Antimicrobial susceptibility of moxifloxacin against gram negative enteric rods from Colombian patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81:292–9.
 11. Zambon J, Haraszthy VI. The laboratory diagnosis of periodontal infections. *Periodontol* 2000. 1995;7, 69–62.
 12. Loomer PM. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2004;34:49–56.
 13. Haffajee AD, Patel M, Socransky SS. Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23:148–57.
 14. Smith SR, Foyle DM, Daniels J, Joyston-Bechal S, Smales FC, Sefton A, et al. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to nonsurgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J Clin Periodontol*. 2002;29:54–61.
 15. Oteo A, Herrera D, Figuero E, O'Connor A, González I, Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis-associated periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2010;37:1005–15.
 16. Han B, Emingil G, Özdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. *J Periodontol*. 2012;83:1480–9141.
 17. Emingil G, Han B, Ozdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, et al. Effect of azithromycin, as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol Res*. 2012;47:729–39.
 18. Powell LV. Amoxicillin/metronidazole therapy may improve the effectiveness of scaling and root planing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc*. 2013;144:640–2.
 19. Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol*. 2002;29:342–50.
 20. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol*. 2013;84:958–73.
 21. Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van Der weijden FA. The clinical effect of scaling and root planning and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole a systematic review. *J Periodontol*. 2013;84:332–51.
 22. Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl. 3:55–71.
 23. López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006;33(9):648–60.
 24. Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset-periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol*. 1999;70(6):632–45.
 25. Greenstein G. The role of metronidazol in the treatment of periodontal diseases. *J Periodontol*. 1993;64:1–15.
 26. Linde H, Liljenberg B, Adielson B, Borjesson I. Use of metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1983;16:443–50.
 27. Bruton L, Blumenthal D, Buxton I, Parker K. Quimioterapia de microbial diseases. En: Goodman, Glickman's, editores. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 11th ed. China: McGraw-Hill; 2006. p. 709–30.
 28. López NJ, Gamonal JA, Martínez B. Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study. *J Periodontol*. 2000;71:79–89.
 29. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Tonetti MS. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2005;32:1096–107.
 30. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systematic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of Periodontology*. 2003;8:115–81.
 31. AAP. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol*. 1996;67(8):831–8.
 32. Slots J. Systematic antibiotics in periodontics. *J Periodontol*. 2004;75:1553–65.
 33. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care*. 2005;9:749–57.
 34. Graves DT, Liu R, Oates TW. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis-impact on periodontal pathosis. *Periodontology*. 2000 2007;45:128–37.
 35. Ervasti T, Knuutila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes mellitus and gingival crevicular fluid b-glucuronidase and interleukin-8. *J Clin Periodontol*. 1985;33:784–90.
 36. Safkan-Seppälä B, Ainamo J. Periodontal conditions in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 1992;19:24–9.
 37. Santos VR, Lima JA, de Mendoça AC, Braz Maximo MB, Faveri M, Duarte PM. Effectiveness of full-mouth and partial-mouth scaling and root planning in treating chronic periodontitis in subjects with type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2009;80:1237–45.
 38. Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2003;74:1361–7.
 39. Scully C, Porter SR, Luker J. An ABC of oral health care in patients with VIH infection. *Br Dent J*. 1991;170:149–50.
 40. Gehanno P, Darantière S, Dubreuil C, Chobaut JC, Bobin S, Pages JC, et al. A prospective, multicenter study of moxifloxacin concentrations in the sinus mucosa tissue of patients undergoing elective surgery of the sinus. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:821–6.
 41. Ardila CM, Martín C, Guzman I, Arbelaez MP. Eficacia del moxifloxacin en periodontitis. *Rev Haban Cienc Med [online]*. 2009;8(3), 0- 0 ISSN 1729-519X.
 42. Newman MG, Sims TN. The predominant cultivable microbiota of the periodontal abscess. *J Periodontol*. 1979;50:350–4.
 43. Jaramillo A, Arce RM, Herrera D, Betancourth M, Botero JE, Contreras A. Clinical and microbiological characterization of periodontal abscesses. *J Clin Periodontol*. 2005;32:1213–8.
 44. Tomas I, Tomas M, Alvarez M, Velasco D, Potel C, Limeres J, et al. Susceptibility of oral obligate anaerobes to tetracycline, moxifloxacin and a number of commonly used antibacterials. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22:298–303.
 45. Ardila CM, Grisales H, Guzmán I. Adjunctive systemic administration of moxifloxacin versus ciprofloxacin plus metronidazole in the treatment of chronic periodontitis harboring gram-negative

- enteric rods (II) A multilevel approach. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2012;23:207–24.
46. Iannini PB. The safety profile of moxifloxacin and other fluorquinolones in special patient populations. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(6):1403–13.
 47. Nowzari H, Botero JE. Latin America: native populations affected by early onset periodontal disease. *J Calif Dent Assoc.* 2011;39(6):383–91.
 48. Quirynen M, de Soete M, Boschmans G, Pauwels M, Coucke W, Teughels W, et al. Benefit of “one-stage full-mouth disinfection” is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2006;33(9):639–47.
 49. Lafourie GI, Mayorga-Fayad MF, Castillo DM, Aya MR, Barón AS, Hurtado P. Periodontopathic microorganism in peripheral blood after scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2007;34:873–9.
 50. Tonetti MS. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356:911–20.
 51. Bek J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996;67 Suppl 10:1123–37.
 52. Loos BG. Systemic Markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76:2106–15.
 53. Contreras A, Ramirez J. Relación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral.* 2009;2(2):91–7.
 54. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD. Periodontal disease at the Biofilm-Gingival Interface. *J Periodontol.* 2007;78(10):1911–25.