



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ANTIMICROBIANOS DE LIBERACIÓN LOCAL EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL**

T E S I N A

Que para obtener el Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Presenta:

ANGÉLICA BEATRIZ PORTUGAL BOUZA

DIRECTORA: DRA. NORMA REBECA ROJO BOTELLO.

VoBo Rejo

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A DIOS

Te agradezco la vida, que me hayas acompañado todo mi camino y que nunca te olvidaste de mí. También la bendición de poner en mi camino tantas personas que me han dejado conocimiento, experiencia, alegrías y tristezas; pero sobre todo el gusto de seguir siempre adelante.

A MI PAPÁ

Te felicito, porque este logro es tan tuyo como mío. Te agradezco el ejemplo de que todo se puede hacer siempre que haya unión a pesar de la adversidad. Gracias por enseñarme a amar a mi Universidad. Te dedico este triunfo.

A MI MAMÁ

En este mundo no existen palabras suficientes para decirte lo mucho que agradezco tu amor, tiempo, paciencia, apoyo, ternura y el pedazo de vida que me has dedicado desde siempre. Un modo de demostrártelo es dedicándote el logro de esta meta, que es mi orgullo. Te quiero mucho.

A MI ESPOSO

Gracias por haberme tenido paciencia, por ser tolerante y darme tu apoyo incondicional y ayudarme a llegar hasta aquí. Esta es una meta cumplida que me llena de orgullo y compartirlo contigo ha sido una experiencia única. TE AMO.

A MIS CÓMPLICES

Gaby y More, gracias por no perder la fe en mí, aunque yo a veces no estaba tan convencida. Su apoyo y su ejemplo ha sido y será siempre mi motivación para salir adelante. Gracias a Dios que son mis hermanas. Las adoro.



A MIS HIJAS

Chiquitas, éste es un triunfo tan grande que solo se da una vez en la vida. No importa qué tan grande se vea un obstáculo, no hay nada que con amor no se pueda superar; gracias por su amor.

A LOS DOCTORES DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Gracias a ustedes llego al final de un camino difícil pero satisfactorio. Les agradezco sus enseñanzas, su tiempo, paciencia y dedicación en mi formación como Universitaria y como profesionista. Doctora Rebeca Rojo muchísimas gracias.

A LA UNIVERSIDAD

Por haberme dado un lugar privilegiado al permitir que formara parte de su alumnado y teniendo fe en mis capacidades desde la Escuela Nacional Preparatoria, la Escuela Nacional de Música y actualmente en la Facultad de Odontología por lo que el día de hoy me permite titularme como Cirujano Dentista. Muchas gracias.

A mis amigos del grupo 05, a mis amigos de la brigada rural en la comunidad Mazahua y a los del seminario de titulación de periodoncia. Agradezco especialmente a Sandy, Marisol, Gaby y Miriam por ser las mejores amigas que se puede uno encontrar. Las quiero muchísimo.

A la Sra. Guadalupe Franco por su apoyo incondicional.



INDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1 *ANTIMICROBIANOS*

1.1 Clasificación de antimicrobianos	9
1.2 Selección de un fármaco antimicrobiano	10
1.3 Fármacos de administración sistémica	11
1.4 Indicaciones para la terapia antimicrobiana sistémica	12
1.5 Fármacos de administración local	12
1.6 Indicaciones para la terapia antimicrobiana local	13
1.7 Selección de un fármaco sistémico en la terapia periodontal	14
1.8 Selección de un fármaco local en la terapia periodontal	16

CAPÍTULO 2 *TETRACICLINA*

2.1 Generalidades	18
2.2 Clasificación	18
2.3 Mecanismo de acción	18
2.4 Farmacocinética	20
2.5 Tetraciclina en su presentación de fibras	20
2.6 Farmacocinética de las fibras de tetraciclina	21
2.7 Efectos colaterales de las fibras de tetraciclina	21
2.8 Contraindicaciones	21
2.9 Indicaciones en la terapia bucal	22
2.10 Técnica para su aplicación	22
2.11 Indicaciones al paciente	23
2.12 Interacciones medicamentosas	23
2.13 Estudios de investigación	24



CAPÍTULO 3 MINOCICLINA

3.1 Generalidades	26
3.2 Clasificación	26
3.3 Mecanismo de acción	26
3.4 Farmacocinética	27
3.5 Clorhidrato de minociclina	27
3.6 Efectos colaterales	29
3.7 Contraindicaciones	30
3.8 Indicaciones en la terapia bucal	30
3.9 Técnica para su aplicación	30
3.10 Indicaciones al paciente	31
3.11 Precauciones	32
3.12 Interacciones medicamentosas	32
3.13 Estudios de investigación	33

CAPÍTULO 4 DOXICICLINA

4.1 Generalidades	35
4.2 Clasificación	35
4.3 Mecanismo de acción	36
4.4 Farmacocinética	36
4.5 Hiclate de doxiciclina	37
4.6 Efectos colaterales	37
4.7 Contraindicaciones	37
4.8 Indicaciones en la terapia bucal	38
4.9 Técnica para su aplicación	38
4.10 Indicaciones al paciente	39
4.11 Precauciones	40
4.12 Interacciones medicamentosas	40



4.13 Estudios de investigación	41
--------------------------------------	----

CAPÍTULO 5 METRONIDAZOL

5.1 Generalidades	44
5.2 Clasificación	45
5.3 Mecanismos de acción	45
5.4 Farmacocinética	45
5.5 Metronidazol en su forma de gel	46
5.6 Farmacocinética del gel de metronidazol	46
5.7 Efectos colaterales	47
5.8 Contraindicaciones	47
5.9 Indicaciones en la terapia bucal	47
5.10 Técnica para su aplicación	48
5.11 Precauciones	48
5.12 Interacciones medicamentosas	49
5.13 Estudios de investigación	49

CAPÍTULO 6 REACCIONES ADVERSAS EN EL USO DE ANTIMICROBIANOS DE USO LOCAL

6.1 Resistencia bacteriana	52
6.2 Resistencia bacteriana a tetraciclinas	54
6.3 Resistencia bacteriana al metronidazol	55
6.4 Cambios en la flora normal	56

CONCLUSIONES	58
---------------------------	-----------

FUENTES DE INFORMACIÓN	60
-------------------------------------	-----------



INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es provocada por una gran variedad de bacterias patógenas que dan como resultado una destrucción progresiva de los tejidos periodontales de soporte. La base para combatir esta enfermedad, es tener higiene oral por medio de una técnica de cepillado adecuada y control personal de placa, el cual se debe hacer periódicamente, y/o combinarla si es necesario con un tratamiento no quirúrgico o quirúrgico. La naturaleza microbiana de la enfermedad periodontal ha llevado a la utilización de agentes antimicrobianos para controlar la placa subgingival la cual resulta ser patógena para el huésped. Hasta el día de hoy ha sido imposible obtener un agente antimicrobiano que surta efecto sobre todas y cada una de las bacterias que dañan al periodonto. Es claro que el raspado y alisado radicular por sí solo puede ser insuficiente para el tratamiento de enfermedades periodontales, por lo tanto, es necesario utilizar una terapia adjunta de uno o una combinación de agentes antimicrobianos para la eliminación total de las bacterias. Podemos encontrar una amplia gama de agentes antimicrobianos que son administrados por las vías sistémica y local, los cuales tienen diferentes efectos y espectros antibacterianos.

Este trabajo se ha enfocado a la revisión de los agentes antimicrobianos de liberación local controlada por su efecto directo en la bolsa periodontal en la eliminación de bacterias patógenas, su efecto benéfico en el nivel de inserción, en la disminución de sangrado al sondeo y los cambios en las características clínicas de los tejidos gingivales. Así como mencionar los medicamentos más comunes que se encuentran disponibles en el mercado.



CAPÍTULO 1

ANTIMICROBIANOS

En este capítulo se mencionan algunas definiciones generales de las sustancias antimicrobianas relacionadas con la revisión de este trabajo.

Se entiende por una sustancia antimicrobiana a un fármaco quimioterapéutico que opera mediante la reducción del número de bacterias, así mismo, un quimioterapéutico es un agente químico que brinda un beneficio terapéutico clínico, este puede ser administrado por vía local, oral o parenteral.

Un antibiótico es una sustancia antimicrobiana natural, sintética o semisintética que destruye o inhibe la proliferación de microorganismos específicos, estos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos. Los antibióticos muestran diferencias notables en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas entre sí, así como en sus espectros antibacterianos y en sus mecanismos de acción.¹

Un antiséptico es una sustancia antimicrobiana química que se aplica en la superficie o en zonas subgingivales de las mucosas, heridas o superficies dérmicas intactas para destruir microorganismos e inhiben su reproducción o metabolismo. Los desinfectantes son una subcategoría de antisépticos estas sustancias antimicrobianas que suelen aplicarse a superficies inanimadas para destruir microorganismos.²



1.1 CLASIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS:

La clasificación más común de los antimicrobianos se ha basado en la estructura química y su mecanismo de acción propuesto y se consideran:

- 1) Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.
- 2) Compuestos que actúan a modo indirecto en la membrana celular del microorganismo y que afectan su permeabilidad y permiten la fuga de compuestos intracelulares.
- 3) Medicamentos que afectan la función de las subunidades ribosómicas 30S y 50S y causan inhibición reversible de la síntesis proteínica.
- 4) Compuestos que se unen a la subunidad ribosómica 30S y alteran la síntesis de proteínas, todo lo cual culmina en la muerte del microorganismo.
- 5) Medicamentos que afectan el metabolismo del ácido nucléico.
- 6) Antimetabolitos que bloquean fases metabólicas específicas que son esenciales para los microorganismos.
- 7) Análogos de ácidos nucléicos que bloquean a las enzimas virales que son esenciales para la síntesis del DNA y así impiden la réplica viral.¹

La consecuencia final de estos efectos permite clasificar los fármacos como bacteriostáticos (inhibitorios) o bactericidas (letales). Muchos bactericidas alteran la pared celular de un microorganismo, lo que suele provocar la lisis y la muerte celular. Los efectos de los agentes antimicrobianos bacteriostáticos, inhiben el crecimiento del microorganismo, una vez que se deja de administrar el fármaco pueden compensarse incrementando la biosíntesis enzimática o mediante otros cambios adaptativos en el metabolismo celular.³



1.2 SELECCIÓN DE UN FÁRMACO ANTIMICROBIANO:

Para la selección juiciosa de los agentes antimicrobianos para la terapia de las enfermedades infecciosas se requiere juicio clínico y un detallado conocimiento de los factores farmacológicos y microbiológicos. Desafortunadamente la medida del uso frecuente de los antibióticos se toma a la ligera, sin considerar el potencial infectante de los microorganismos o las características farmacológicas del medicamento.

La primera decisión debe ser hecha si la administración del agente antimicrobiano está indicada en realidad. Muchos médicos relacionan la fiebre con infecciones tratables y prescriben una terapia antimicrobiana, sin una evaluación mayor. Esta práctica es irracional y potencialmente peligrosa; el diagnóstico puede enmascarse si no se obtienen cultivos apropiados antes de la terapia y los antibióticos pueden causar toxicidad.¹

Los antibióticos se utilizan en dos formas generales, como terapéutica empírica y como terapéutica inicial, el antibiótico debe atacar a todos los microorganismos patógenos posibles porque no se ha identificado al microorganismo o microorganismos infectantes. A menudo se utilizan combinaciones de fármacos o de un solo compuesto de amplio espectro. Sin embargo, una vez identificado el agente infectante habrá que emprender la antibioticoterapia definitiva, es decir, un régimen de baja toxicidad y con espectro preciso para completar el ciclo terapéutico, teniendo la mínima capacidad de ocasionar toxicidad o reacciones alérgicas al individuo que lo recibe.¹



1.3 FÁRMACOS DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA

Un medicamento debe estar presente en concentraciones apropiadas en el sitio de acción y para lograr tal efecto, los medicamentos dependen de la magnitud y proporción de la absorción, distribución, afinidad a proteínas plasmáticas, localización de los tejidos, biotransformación y excreción.

Los fármacos de administración sistémica entran al organismo por la vía enteral (oral, rectal y sublingual) y parenteral (inyección intravenosa, subcutánea e intramuscular).

La administración oral de los medicamentos, es el método más común para administrar un fármaco, es seguro, conveniente y económico. Tiene una buena absorción por factores como la superficie del área y la irrigación sanguínea en el sitio de absorción. Pero para lograr el éxito del tratamiento por esta vía se requiere de la cooperación del paciente.

La inyección parenteral de los medicamentos tiene ciertas ventajas sobre los de administración oral. En algunos casos, la administración parenteral es esencial para que los medicamentos sean absorbidos de forma activa. La disponibilidad es más rápida y predecible que los medicamentos administrados por vía oral. Pero el inconveniente de administrar medicamentos por esta vía es que está acompañada por dolor, en algunas ocasiones esto dificulta la cooperación del paciente y es causa de que los pacientes se automediquen así mismo el costo es mas elevado que el del medicamento enteral.¹



1.4 INDICACIONES PARA LA TERAPIA ANTIMICROBIANA SISTÉMICA

En periodoncia la terapia antimicrobiana sistémica se recomienda en casos en que la infección no puede eliminarse por medio de higiene, aplicación local de antimicrobianos o raspado y alisado radicular. Se utiliza en el tratamiento de periodontitis agresiva, periodontitis refractaria, periodontitis en pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, no debe dejarse de tomar en cuenta que después de cualquier tipo de terapia periodontal, el control óptimo de la placa supragingival a través de una adecuada técnica de cepillado, es esencial para lograr el mejoramiento clínico.^{4,5,6}

1.5 FÁRMACOS DE ADMINISTRACIÓN LOCAL

Todos los sistemas de administración local liberan elevadas concentraciones de un antibiótico o antimicrobiano directamente en el lugar de la infección. Puede alcanzarse concentraciones muy superiores a las que permite obtener la administración sistémica con una captación sistémica mínima del fármaco.² Los requerimientos que debe de cumplir un sistema de administración local según Goodson JM (1979) son:

- 1) inhibir o matar el microorganismo patógeno causal
- 2) llegar al sitio de la infección
- 3) alcanzar una concentración adecuada
- 4) permanecer allí el tiempo necesario
- 5) no causar daños.^{7,8}

Se ha demostrado que para el tratamiento satisfactorio de la enfermedad periodontal, los medicamentos de administración local deben conseguir niveles terapéuticos de antimicrobianos en el área subgingival durante periodos prolongados.⁹



Los antimicrobianos de liberación local se encuentran en el mercado en las siguientes presentaciones: ungüento, microencapsulados, películas, gel para irrigación, tiras acrílicas, tubos para diálisis, fibras, chips, colutorios de irrigación supra gingival y subgingival.¹⁰

Los antibióticos de uso local utilizados en la terapia periodontal descritos en la literatura son clorhidrato de tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol.⁷

1.6 INDICACIONES PARA LA TERAPIA ANTIMICROBIANA LOCAL

Las concentraciones de agentes antimicrobianos, deben matar necesariamente a las bacterias embebidas en la biopelícula que no pueden ser alcanzadas en el ambiente subgingival si se administran sistémicamente en dosis normalmente recomendadas. Es más, las reacciones sistémicas adversas son más comunes, y esto puede disminuir el interés del paciente. Las concentraciones locales son lo bastante altas para afectar los microorganismos aún en la biopelícula que no se retiró en el raspado y alisado radicular y puede lograrse por la colocación directa de agentes antimicrobianos en la bolsa periodontal.

Aunque la terapia de raspado y alisado radicular puede tener éxito por sí sola clínicamente; la terapia antimicrobiana de liberación local se debe de aplicar a los pacientes en quienes no se han erradicado completamente los microorganismos patógenos putativos, así como en los que la persistencia o crecimiento de microorganismos en los sitios tratados deben ser considerados como un resultado del tratamiento poco satisfactorio.



1.7 SELECCIÓN DE UN FÁRMACO SISTÉMICO EN LA TERAPIA PERIODONTAL

La periodontitis es una enfermedad compleja, caracterizada por la pérdida de inserción alrededor de los dientes debido a la actividad de los microorganismos y a la respuesta del huésped a los mismos. El tratamiento más eficaz para los diferentes tipos de periodontitis consiste en higiene oral adecuada, tratamiento radicular mecánico y si es necesario tratamiento quirúrgico del periodonto. Se ha intentado encontrar agentes sistémicos para prevenir, suprimir o revertir la pérdida de inserción periodontal por medio de la reducción de bacterias presentes en el surco gingival o de una regulación de la respuesta del huésped a dichas bacterias.³ Es factible emprender sobre bases empíricas el tratamiento, el clínico juicioso deberá obtener muestras de la placa dentobacteriana para estudios microbiológicos antes de iniciarlo.⁶

Los antibióticos de administración sistémica entran en el tejido de la bolsa periodontal vía fluido crevicular y pueden afectar organismos que se encuentran fuera del alcance de instrumentos de limpieza o de agentes quimioterapéuticos tópicos anti-infecciosos.

La aplicación temprana del antibiótico sistémico en el tratamiento periodontal incluye penicilinas, tetraciclinas, metronidazol o clindamicina.¹¹

La penicilina y sus derivados actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana aunque las penicilinas siguen siendo utilizadas por los odontólogos para tratar los trastornos periodontales, el tratamiento suplementario con penicilina, amoxiciclina o ampicilina apenas tiene ventajas sobre el desbridamiento mecánico, pues no actúan sobre A.



Actinomyces comitans y microorganismos resistentes a penicilinas que residen en la bolsa periodontal de los pacientes con periodontitis.^{3,12}

Por otro lado las tetraciclinas son los antibióticos más utilizados en periodoncia, poseen un espectro de actividad muy amplio, sin embargo están contraindicadas en pacientes con hepatopatías, en gestantes, en mujeres lactantes y en diabéticos insulino dependientes e insuficiencia renal estas se excretan sin modificar por filtración renal.

La doxiciclina que es un derivado semisintético de la tetraciclina, posee un espectro similar a esta, la absorción es menos sensible a la presencia de alimentos y también alcanza niveles parecidos a la tetraciclina en el fluido crevicular.

La clindamicina es eficaz frente a bacterias grampositivas y mayoría de las anaerobias. Es eficiente en pacientes con periodontitis refractaria al tratamiento con tetraciclina. Tiene un uso limitado para tratar la enfermedad periodontal por sus efectos secundarios como molestias abdominales, diarrea y colitis pseudomembranosa.

Las terapias de combinación de antibióticos incluyen metronidazol-amoxicilina para *A. Actinomyces comitans* y varias infecciones periodontales por anaerobios, y metronidazol-ciprofloxacino para una mezcla de anaerobios y pseudomonas.^{11,13}

El ataque de las infecciones periodontales es realizada por la combinación mecánica y quimioterapéutica fácilmente entre el profesional dental y el paciente. Podría ser concluyente que la administración sistémica de los



antibióticos y la irrigación subgingival constituyen una terapia antimicrobiana efectiva y esencialmente segura y económica.¹¹

1.8 SELECCIÓN DE UN FÁRMACO LOCAL EN LA TERAPIA PERIODONTAL

El propósito de los sistemas de liberación local es establecer un reservorio de un fármaco en la bolsa periodontal que pueda mantener concentraciones efectivas. Conceptualmente, un dispositivo de liberación local consiste en un depósito de un medicamento y un elemento que limita la proporción de la liberación del mismo. Esta proporción podría ser:

- Difusión (controlada)
- La reacción química a la interfase continuamente liberada entre el polímero y el medio de disolución (un sistema químicamente controlado)
- Lo opuesto la difusión actual del medio de disolución a la velocidad de penetración constante en el polímero (sistema controlado)

Una variedad de dispositivos de liberación local se han diseñado específicamente para el uso en el bolsa periodontal. Algunos de estos dispositivos no son reabsorbibles; la mayoría, sin embargo, es biodegradable. Aunque todos estos antimicrobianos han demostrado un efecto contra las bacterias asociadas a la periodontitis, ellos difieren en su modo de acción y su espectro de microorganismos susceptibles. También, algunos de los fármacos propuestos no tienen efectos antimicrobianos adicionales como el efecto de la anticolagenasa de algunas tetraciclinas modificadas. Para establecer un reservorio de un fármaco lo bastante



amplio para reemplazar lo que se elimina por la acción de limpieza del fluido crevicular por un periodo de tiempo específico, un dispositivo de liberación debe permanecer estable dimensionalmente por un periodo específico de tiempo para evitar la pérdida prematura por el tono de los tejidos de la pared de la bolsa; para mejorar el efecto antimicrobiano, se han recomendado aplicaciones repetidas en el sitio de acción por periodos prolongados de tiempo.⁴



CAPÍTULO 2

TETRACICLINA

2.1 GENERALIDADES

La tetraciclina es un agente antimicrobiano que funciona como bacteriostático y posee acción muy diversa y amplia contra grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios, también son eficaces contra microorganismos resistentes a antimicrobianos que son activos contra la pared bacteriana como *Rickettsia*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, y especies de *Chlamydia* y *Legionella*.¹

2.2 CLASIFICACIÓN

La Tetraciclina es producida semisintéticamente como clortetraciclina; la clortetraciclina y la oxitetraciclina son elaboradas por *Streptomyces aureofaciens* y *streptococo rimosus*, respectivamente. La minociclina, doxiciclina y metaciclina son derivados semisintéticos de la tetraciclina.¹

2.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al ligarse al ribosoma bacteriano 30S, y evita la llegada del aminoácil RNAt al sitio receptor en el complejo RNAm-ribosoma-, para que los antibióticos lleguen a los ribosomas de bacterias gramnegativas se necesitan como mínimo dos procesos: difusión pasiva a través de los canales hidrofílicos formados por porinas, proteínas de la membrana externa del microorganismo y transporte activo por un sistema que depende de energía que bombea todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplásmica interna. Atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en bajas concentraciones en la leche materna. Es excretada por



medio de filtración glomerular. Requiere un tiempo de exposición mayor comparado con el metronidazol.^{1,14}

Son más eficaces frente a las bacterias grampositivas que a las gramnegativas y también contra casi todas las espiroquetas y a bacterias anaerobias facultativas, inhiben la producción de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Se prescriben con frecuencia en periodontitis agresiva localizada y generalizada, periodontitis relacionada con enfermedades sistémicas y periodontitis refractaria.² Se han medido concentraciones elevadas de antibiótico en el fluido crevicular. La dosis oral es de 250 mg cuatro veces al día ó 500 mg cada 12 hrs.¹⁵

Sus efectos benéficos se detallan en las siguientes características:

- 1) Eficaz en suprimir el crecimiento de bacterias periodontopatogénicas anaerobias gramnegativas.
- 2) Capacidad de alcanzar concentraciones en el fluido crevicular mayor que en la sangre.
- 3) Habilidad de extender sus efectos microbianos por adherirse a la superficie del diente y en la bolsa periodontal en forma activa.
- 4) capacidad de inhibir la actividad y expresión de MMPs (matriz de metaloproteinasa humana) in vivo e in vitro.^{1,16}

Las tetraciclinas tienen también propiedades no antibacterianas que incluyen propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras así como la de realizar la supresión de producción del anticuerpo en los linfocitos, reducción en la función fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares, reducción de la



quimiotaxis de leucocitos y neutrófilos, inhibir la actividad de la lipasa y actividad de la colagenasa, aumenta los fibroblastos gingivales, el nivel de inserción y la actividad antitumoral. Estas propiedades adicionales han apoyado el uso de la tetraciclina para condiciones no infecciosas que llevan al consumo global aumentado de tetraciclina y mayor exposición de la flora al antibiótico. Recientemente, se ha desarrollado una modificación a la tetraciclina quitándole las propiedades antibacterianas, pero reteniendo las otras propiedades. Esta molécula modificada se ha examinado como un agente terapéutico potencial en la enfermedad periodontal.¹⁷

2.4 FARMACOCINÉTICA

Por vía oral, tiene su concentración máxima de 2 a 3 hrs, su vida media es de 6 a 10hr, se une a proteínas del 20 al 60%, se excreta por la orina, heces y bilis.^{10,15}

2.5 TETRACICLINA EN SU PRESENTACIÓN DE FIBRAS

Las fibras de tetraciclina, consisten en un polímero de acetato de etilén vinilo, saturado al 25% de clorhidrato de tetraciclina tienen una longitud de 23 cm y un diámetro de 0.5 mm y contiene 12.7 mg de clorhidrato de tetraciclina, es flexible y libera tetraciclina constantemente durante 14 días (Actisite, Alza Pharmaceuticals, Palo Alto, CA). Realizando una comparación entre la fibra de tetraciclina con la forma sistemática, se tiene que la concentración en el fluido gingival es de 1590 μ g /ml vs 4-8 μ g/ml del tratamiento sistémico. Después de 10 días de tratamiento local, se liberan 12.7mg y con el tratamiento sistémico 10 000 mg.^{7,18}



En la evaluación del efecto de fibras de tetraciclina sobre las superficies radiculares, mediante luz fluorescente y microscopía electrónica de barrido, se revela que hay un reservorio superficial de la tetraciclina, con poca penetración en los túbulos dentinarios y algunas zonas de superficie radicular desmineralizada. Las observaciones de la microscopía electrónica de barrido muestran reducciones de la flora microbiana subgingival en las superficies radiculares de dientes tratados con fibras, en comparación con muestras de control.²

2.6 FARMACOCINÉTICA DE LAS FIBRAS DE TETRACICLINA

In vitro libera a razón de 2 $\mu\text{g}/\text{cm}/\text{hr}$; la concentración gingival se mantiene a lo largo de 10 días, en plasma se encuentra en límites detectablemente bajos.

2.7 EFECTOS COLATERALES DE LAS FIBRAS DE TETRACICLINA

Inflamación gingival y dolor, glositis, eritema local y manchas en la lengua.¹⁰

2.8 CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en hipersensibilidad a las tetraciclinas, niños menores de 8 años y abscesos periodontales activos.¹⁰



2.9 INDICACIONES EN LA TERAPIA BUCAL

En bolsas periodontales de 5mm o más de profundidad que presentan sangrado al sondeo y no han respondido al raspado y alisado radicular; se pueden tratar uno o varios dientes al mismo tiempo.⁷

2.10 TÉCNICA PARA SU APLICACIÓN

Conviene tomar segmentos cortos de fibra, de 5-8 cm, con pinzas para algodón y colocarlos en la bolsa periodontal, para introducir la fibra con cuidado en la bolsa, se utiliza un instrumento para colocar el hilo retractor. Hay que doblar la fibra sobre sí misma e introducirla en la bolsa a 1mm debajo del margen gingival. Las bolsas periodontales en zonas interproximales deben rellenarse de vestibular y/o lingual/palatino hacia proximal.



Fig 1. Pasos de la colocación de una fibra de tetraciclina en un modelo.¹⁹

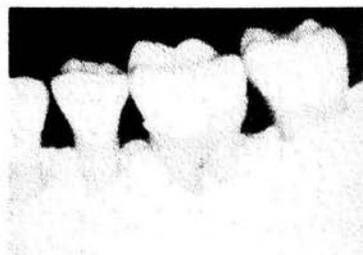


Fig 2. Colocación completa de una fibra de tetraciclina en un modelo.¹⁹



Una vez colocada la fibra, se aísla la zona con rollos de algodón o gasa, se seca el diente y se aplica una gota de adhesivo tisular en cada zona interdental y en las superficies vestibular y lingual.

Para retirar la fibra después de 7-14 días de tratamiento, ésta se puede enganchar con una cureta.⁷

El tiempo requerido para la colocación en promedio, 1.9 min para tiras simples y 3.23 min para las múltiples.²⁰

2.11 INDICACIONES AL PACIENTE

Para evitar que el adhesivo y la fibra se muevan, el paciente no debe cepillarse ni pasar el hilo dental por las zonas tratadas hasta que se retiren las fibras.

Después de retirar la fibra, deberá reiniciar su programa de higiene bucal.⁷

2.12 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se desconoce si las fibras de tetraciclina puedan reducir la efectividad de los anticonceptivos orales como los de administración sistémica, sin embargo, el fabricante recomienda que se sugiera una alternativa a la terapia anticonceptiva durante el ciclo que permanezca la fibra en la bolsa periodontal, el uso de la tetraciclina con el litio puede incrementar la toxicidad de este.^{10,17}



2.13 ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

En un estudio ciego, en donde usaron un diseño de estudio de 4 cuadrantes, en 4 dientes de prueba de 24 pacientes divididos en 4 grupos, ya sea en: 1) raspado y alisado radicular (RAR), seguido inmediatamente por la colocación de una tira simple de clorhidrato de tetraciclina por 7 días; 2) RAR seguido inmediatamente de la colocación de múltiples tiras de clorhidrato de tetraciclina por 7 días; 3) RAR solo; ó 4) control de tratamiento .

Encontrando que la colocación de tiras simples y múltiples resultó en una reducción significativa de la profundidad de la bolsa comparada con el RAR y los grupos sin tratamiento. El grupo de tiras múltiples disminuyó significativamente el sangrado en la bolsa en comparación con los demás grupos de tratamiento. No hubo efecto de tratamiento en el fluido crevicular gingival; de cualquier forma, lo que sí se encontró fue que si hubo una reducción significativa del volumen del fluido crevicular gingival.²⁰

En un estudio comparativo elaborado por Peter Puruker, en donde el propósito del estudio era comparar la respuesta clínica del tratamiento antibiótico local contra el tratamiento antibiótico sistémico como adjuntos al raspado y alisado radicular en los pacientes con periodontitis agresiva generalizada en donde se incluyeron 30 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a 1 de 2 grupos, el primero se trató con raspado y alisado radicular mas amoxicilina con ácido clavulánico (SRP+ AUG) y el segundo grupo se trató con raspado y alisado radicular mas fibras de tetraciclina (SRP + TCF) en bolsas de $\geq 5\text{mm}$. algunos pacientes en el grupo SRP + TCF notaron únicamente una presión ligera a los sitios tratados durante unas horas después de la colocación de fibra. En el SRP + AUG, algunos pacientes informaron síntomas gastrointestinales leves que no fueron previstos en la administración del fármaco. La ausencia de síntomas



gastrointestinales en el grupo SRP + TCF visto en este estudio y el potencial para problemas gastrointestinales cuando se usa la administración sistémica, sugiere con esto que la terapia local puede ser un tratamiento más seguro.²¹



CAPÍTULO 3

MINOCICLINA

3.1 GENERALIDADES

Es un agente bacteriostático activo, contra una amplia variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, entre las que destacan *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Vibrio Cholerae* y varias cepas de *Camphilobacter*, *Brucella* y *Bacterioides* entre ellos, microorganismos grampositivos (*Actinomyces* y *Peptostreptococcus*).¹⁵

Una amplia gama de microorganismos periodontales son susceptibles a la minociclina; *Propionibacterium*, *Eubacteria*, *Lactobacillus* y en esencia todos los microorganismos relacionados con la enfermedad periodontal como *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Eikenella corrodens* y *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*. Una excepción es la *P. intermedia* que tiene algunas cepas resistentes a las tetraciclinas.^{22,23}

3.2 CLASIFICACIÓN

La minociclina es una tetraciclina semisintética que fue presentada por primera vez en 1967 y es la más liposoluble de todas las tetraciclinas comerciales.²⁴

3.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la síntesis protéica una vez que entra en la bacteria se une a la subunidad ribosomal e impide el acceso del aminoacil-RNAt al sitio aceptor del complejo RNAm-ribosoma; esto evita el agregado de aminoácidos a la



cadena peptídica. Los microorganismos desarrollan oposición a su efecto y tiene resistencia cruzada con otras tetraciclinas.¹⁵

La dosis diaria por vía oral inicial es de 200 mg; después es de 100 mg cada 12 horas. En individuos con periodontitis crónica suprime por mas de 3 meses después del tratamiento las espiroquetas y los bacilos móviles tan eficazmente como el raspado y alisado radicular.²

3.4 FARMACOCINÉTICA

Alcance máximo 2-3 hr, su vida media es de 11-17 hr; tiene adherencia a proteínas de 55% - 88%, tiende a almacenarse en el hígado, bazo y dientes, se metaboliza parcialmente en el hígado, su vía de excreción es la orina, excremento, leche materna; atraviesa la barrera placentaria.^{10,15}

3.5 CLORHIDRATO DE MINOCICLINA

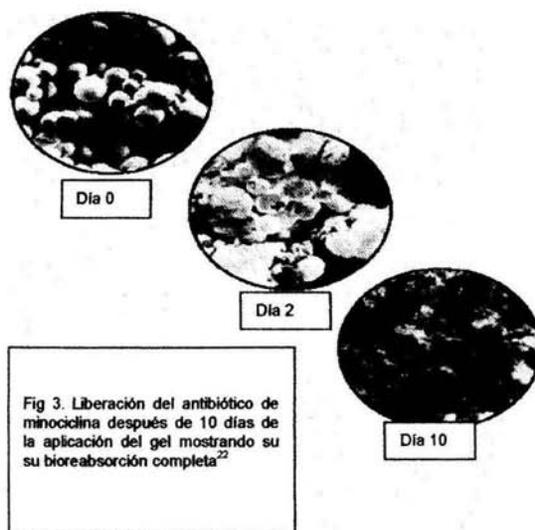
El clorhidrato de minociclina es un agente antimicrobiano bacteriostático en dosis terapéuticas. Inicialmente fue lanzado al mercado con una concentración de 25%, microencapsulado en un polímero biodegradable (poli(glicolide-co-DL-lactide) para aplicación subgingival. Una sola aplicación en conjunto a la terapia radicular da como resultado una disminución en la proporción de espiroquetas y organismos móviles, como también en el número de especies de pigmento negro.²

Para la minociclina se han desarrollado 3 formas de aplicación local para el tratamiento de la enfermedad periodontal, en película, microencapsulada y en ungüento. Una película de etilcelulosa contiene 30% de minociclina, cloroformo o cloroformo con glicol polietileno. El glicol polietileno incrementa la liberación de minociclina.



La minociclina microencapsulada en un poli(glicolidolactido) puede ser administrada en una jeringa plástica; el volumen de las microesferas en cada jeringa es de 4mg, la cual es equivalente a 1 mg de minociclina base (Arestin, OraPharma Inc, Warminster, Pa, 2000).

El clorhidrato de minociclina al 2% está incorporada en ungüento que consta de 20 mg de hidroxietil celulosa, 25 mg de cloruro de magnesio, 10 mg de eudragit RS., 6 mg de triacetina y glicerina de 0,5 g contenidas en un aplicador de polipropileno. Cada aplicación contiene el equivalente a 10 mg de minociclina en 0,5 g de ungüento.²²





3.6 EFECTOS COLATERALES

Candidiasis, decoloración de las membranas mucosas, decoloración de la lengua, vértigo, fiebre, pericarditis, náusea, dolor abdominal, vómito, diarrea, hepatotoxicidad, anorexia, enterocolitis, flatulencia, ruidos abdominales, ardor epigástrico, eosinofilia, neutropenia trombocitopenia, anemia hemolítica, falla renal, nefrotoxicidad, poliuria, polidipsia, disfagia, comezón, urticaria, dermatitis exfoliativa, prurito, angioedema, color de piel grisáceo.¹²

El uso de fármacos de la clase de las tetraciclinas durante el desarrollo del diente (última mitad del embarazo, infancia y niñez) puede causar pigmentación permanente de los dientes (castaño o amarillo-grisáceo). Esta reacción adversa es más común durante el uso a largo plazo de los fármacos, sin embargo se ha observado también en su administración a corto plazo, además se ha informado de hipoplasia de esmalte.

Por consiguiente, los fármacos de tetraciclina no deben usarse en embarazo o mujeres lactando a menos que se considere que los beneficios sean más que los riesgos potenciales. Los resultados de estudios en animales indican que las tetraciclinas cruzan la placenta, se encuentra en los tejidos fetales, y puede tener los efectos tóxicos en el feto en vías de desarrollo (a menudo se relaciona al retraso en el desarrollo del esqueleto). La evidencia de embriotoxicidad también se ha notado en animales tratados con embarazo temprano. Si se usa cualquier tetraciclina durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras está tomando este medicamento, se le debe informar el riesgo potencial al feto. La fotosensibilidad se manifiesta por una reacción de quemadura exagerada a la luz solar, y se ha observado en algunos individuos que toman tetraciclinas. Es apropiado informar a los pacientes expuestos a la luz solar directa o luz ultravioleta que esta reacción



puede ocurrir con las tetraciclinas y el tratamiento debe interrumpirse a la primera evidencia de eritema superficial.

3.7 CONTRAINDICACIONES

La minociclina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a las tetraciclinas, en niños menores de 8 años, embarazo y lactancia, insuficiencia hepática y renal, alteraciones de la coagulación sanguínea, infección por microorganismos no susceptibles.^{10,15}

3.8 INDICACIONES EN LA TERAPIA BUCAL

La minociclina se indica como un procedimiento adjunto a RAR para la reducción de profundidad de bolsas en los pacientes con periodontitis crónica. Puede ser usado como parte de un programa de mantenimiento periodontal que incluya buena higiene oral (técnica de cepillado adecuada) y RAR.²³

3.9 TÉCNICA PARA SU APLICACIÓN

Las microesferas de minociclina (ARESTIN®) se proporciona como un polvo seco, empaquetado en un cartucho que es insertado en una asa de una jeringa reesterilizable para administrar el producto. El cirujano dentista retira el cartucho disponible de su bolsa y coloca el cartucho en el mecanismo del asa.

Este producto contiene una dosis que dependiendo del tamaño, forma, y número de bolsas que se tratan.

La administración de estas microesferas no requiere de la colocación al paciente de anestesia local. La administración se lleva a cabo insertando el cartucho de dosis única a la base de la bolsa periodontal y apretando el anillo



del asa de la jeringa con el dedo pulgar, entonces el mecanismo expelle el polvo mientras se va retirando la punta gradualmente de la base de la bolsa periodontal.

Las microesferas no tienen que ser retiradas por ser bioabsorbibles; y tampoco requieren un adhesivo tisular para sellar las superficies donde se colocaron.²³



Figure 1



Figure 2



Figure 3

Fig 4. Técnica del uso del gel de minociclina.²²

3.10 INDICACIONES AL PACIENTE

Después del tratamiento, los pacientes deben evitar comer alimentos duros o pegajosos durante 1 semana y posponer el cepillado en un periodo de 12 horas, así como evitar tocar las áreas tratadas.

Los pacientes también deben posponer el uso de dispositivos de limpieza interproximal 10 días después de la administración del antimicrobiano. Se debe aconsejar a los pacientes que se puede esperar una ligera hipersensibilidad durante la primera semana después de raspado y alisado



radicular y la administración del medicamento, ellos deben notificar al dentista rápidamente si ocurren problemas como dolor y/o inflamación.²³

3.11 PRECAUCIONES

El uso de la minociclina en abscesos periodontales no se ha estudiado y no se recomienda. Tampoco se ha probado clínicamente en los pacientes inmunocomprometidos (diabetes, quimioterapia, la terapia de radiación, o HIV).²³

Aunque no exista algún crecimiento excesivo por los microorganismos oportunistas, así como levaduras durante los estudios clínicos, con otros antimicrobianos el uso de la minociclina puede provocar el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluso hongos.

La minociclina debe usarse con precaución en pacientes que tienen una historia de la predisposición a candidiasis oral. Su seguridad y efectividad no se establecido para el tratamiento de periodontitis en los pacientes con candidiasis oral así como su efecto de el tratamiento en un tiempo mayor a 6 meses.

3.12 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto disminuido de penicilinas y anticonceptivos orales.

El fármaco se distribuye rápidamente en el fluido crevicular gingival.¹⁰

No se prescribe durante el embarazo o antes de los 8 años de edad debido a que puede causar pigmentaciones intrínsecas en la erupción de los dientes permanentes no asociados con la fase de calcificación.

No se debe utilizar o ingerir productos de bicarbonato de sodio y el sistema de pulimiento dental al mismo tiempo,²² se recomienda administrar el



antibiótico una hora antes o dos horas después de antiácidos o laxantes. Así mismo, se recomienda la administración de las tetraciclinas en general dos horas antes o tres horas después de la ingesta de hierro. Es decir, disminuyen sus efectos los antiácidos, leche u otro producto que contenga calcio y aluminio.¹⁰ Se debe vigilar la función renal si se administra con metoxiflurano.²²

3.13 ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Los beneficios clínicos y microbianos del ungüento de minociclina después de repetidas aplicaciones subgingivales y en combinación con un raspado y alisado radicular completo han sido probados en varios estudios.

En un estudio de cuatro centros, doble ciego y aleatorio, elaborado por Van Steenberghe, se seleccionó a pacientes con bolsas periodontales de al menos 5mm de profundidad y se les aplicó gel de minociclina al 2%, o bien un vehículo para el grupo de control, una vez cada dos semanas por cuatro aplicaciones después del raspado y alisado radicular inicial. El grupo de minociclina contó con 343 dientes (976 sitios) y el grupo control con 299 (819 sitios). Las reducciones de *P. Gingivalis* y *p. Intermedia* al cabo de dos, cuatro, seis y 12 semanas y de *A. Actinomycetemcomitans* tras 6 y 12 semanas fueron estadísticamente significativas. Estos resultados demostraron ventajas de complementar el tratamiento subgingival común con la aplicación del gel de minociclina.^{2,24}

A la minoxicilina se le han incorporado subsecuentemente en un ungüento al 2% de clorhidrato de minociclina, una matriz de hidroxietil celulosa, aminoalquil metacrilato, triacetina y glicerina, produciendo una actividad antibacteriana en las bolsas periodontales por mas de 21 horas (Dentomycin; cyanimid, Lederle División, Wayne NJ).^{14,24}



Un estudio multicéntrico en pacientes con higiene oral habitual, también elaborado por Van Steenberghe, reveló beneficios microbianos limitados pero significativos (mayor reducción de *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *A. actinomycetemcomitans*) acompañado por mejorías clínicas adicionales (reducción adicional de la bolsa de 0.3 mm en bolsas de ≥ 5 mm y 0.9 mm para bolsas de ≥ 7 mm).^{14,25} Otros estudios clínicos elaborados por Graca MA, incluyendo higiene oral adecuada y la aplicación del gel antimicrobiano de 0, 2 y 4 semanas mostraron inicialmente poca o ninguna mejora clínica adicional. Tanto la higiene oral y la frecuencia de la aplicación de minociclina parecen influir en el resultado clínico.^{14,26}

En un estudio realizado por D.W. Paquette, y cols. donde evaluó la relevancia de las microesferas de minociclina como terapia adjunta del raspado y alisado radicular (RAR) en un total de 499 pacientes con periodontitis crónica, los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en uno de dos grupos en el que el primero se trató únicamente con RAR y el segundo se trató con RAR más las microesferas de minociclina, dio como resultado que la terapia adjunta al RAR más las microesferas de minociclina mostraron una reducción de 1 a 3 mm en la profundidad de bolsa en un tiempo de 1 a 3 meses, (60%), en comparación con el grupo de RAR que sólo se redujo en un 50%.²⁷



CAPÍTULO 4

DOXICICLINA

4.1 GENERALIDADES

La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro que al igual que otras tetraciclinas, actúa inhibiendo la síntesis protéica en microorganismos susceptibles. En concentraciones elevadas, también altera la síntesis proteínica en las células del huésped, aunque éstas no poseen el sistema de transporte activo que tienen las bacterias. En dosis terapéuticas sólo tiene propiedades bacteriostáticas y es activa contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Entre estas destacan la *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae*, diversas cepas de *Campylobacter*, cepas de *Brucella* y *Bacteroides*. También es muy activa contra las *Rickettsias*, *Chlamydia psittaci*, *C. Trachomatis*, *Calymmatobacterium granulomatosis* y *Borrelia recurrentis*.¹⁵

Pruebas in vitro han demostrado tener susceptibilidad a la doxiciclina en la enfermedad periodontal contra *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella Intermedia*, *Campylobacter rectus* y *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides Forsitus*, *Eikenella corrodens*. Sin embargo, puede haber crecimiento de organismos no susceptibles.²⁸

4.2 CLASIFICACIÓN

La doxiciclina es un derivado semisintético de la tetraciclina, presentado por primera vez en 1966.¹



4.3 MECANISMO DE ACCIÓN

Una vez que penetra en la bacteria se une a las subunidades de los ribosomas e impide el acceso del aminoacil-RNAt al sitio receptor del complejo RNAm- ribosoma; esto evita el agregado de aminoácidos a la cadena peptídica en formación. Igual que otros antibióticos, los microorganismos desarrollan resistencia a ésta y a otras tetraciclinas. La doxiciclina se absorbe satisfactoriamente (95%) después de su administración oral. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no disminuye en forma significativa su absorción.¹⁵

El hiclato de doxiciclina se encuentra disponible en forma comercial como un sistema de suministro controlado (reservorio de >7 días) con una concentración al 8.5% de doxiciclina (biodegradable poliglicólico-CO-DL-láctido). El sistema de liberación del hiclato de doxiciclina al 10% viene en una jeringa con una cánula de punta roma de calibre 23. La cánula tiene el mismo diámetro y forma que una sonda periodontal, se utiliza de igual modo.⁷

La dosis recomendada por vía oral es de 100 mg dos veces al día durante el primer día y después 100 mg una vez al día. Para reducir molestias gastrointestinales se toman 50 mg dos veces al día hasta que ceda la infección.¹⁵

4.4 FARMACOCINÉTICA

Se distribuye con amplitud en el organismo y alcanza concentraciones terapéuticas en casi todos los tejidos, líquidos y cavidades orgánicas. Atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones elevadas en el líquido amniótico. Se biotransforma en el hígado. Alcanza su nivel máximo



entre 1.5 – 4 hr, su vida media es de 15 – 22 hr; tiene una afinidad a proteínas del 25% - 93% y se excreta por bilis.^{10,15}

4.5 HICLATO DE DOXICICLINA

Cuando el hiclato de doxiciclina se inyecta en la bolsa periodontal el N-metil-2 pirrolidona (NMP) que es altamente miscible en un medio acuoso es reemplazado por agua la cual causa que el polímero regrese a su estado sólido. Como el polímero es biodegradado, la doxiciclina se libera dentro de la bolsa periodontal.^{29,30}

4.6 EFECTOS COLATERALES

Hipertensión, síntomas de resfriado común, dolor de cabeza, inflamación abdominal y/o de estómago o dolor pélvico, tos, diarrea, indigestión, dificultad respiratoria, somnolencia, congestión nasal, candidiasis, anorexia, náusea, flatulencia, diarrea, prurito en la región anogenital, fotosensibilidad, fiebre, pericarditis, pirosis, hepatotoxicidad, ruidos abdominales, dermatitis exfoliativa.

En la cavidad oral los efectos colaterales son molestia o dolor dental, de encía, sabor amargo, hipersensibilidad dental a la presión, enrojecimiento de las encías, oscurecimiento o decoloración de la lengua (por infecciones micóticas oportunistas o hipertrofia de las papilas) y xerostomía.^{15,28}

4.7 CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en casos de hipersensibilidad a las tetraciclinas, insuficiencia hepática, alteraciones de la coagulación sanguínea, úlcera gastroduodenal durante el embarazo, lactancia, en menores de 8 años y



cuando existe una proliferación excesiva de microorganismos no sensibles ya que su uso da lugar al desarrollo de microorganismos no susceptibles.¹⁵

4.8 INDICACIONES EN LA TERAPIA BUCAL

Está indicada en periodontitis agresiva localizada y generalizada, periodontitis crónica, periodontitis relacionada con enfermedades sistémicas y periodontitis refractaria. Es eficaz contra un amplio espectro de microorganismos; se administra por vía sistémica y localmente, se emplea como quimioterapéutico en dosis subantimicrobianas para regulación del huésped (hiclato de doxiciclina).

4.9 TÉCNICA PARA SU APLICACIÓN

El producto se presenta en dos jeringas, una de las cuales contiene el hiclato de doxiciclina al 10% y en la otra se encuentra el polímero de ácido poliláctico.³⁰

Debe retirarse de la refrigeración al menos 15 minutos antes de su mezcla.

Se acopla la jeringa A (sistema de liberación líquida) con la jeringa B (doxiciclina). A continuación el líquido contenido en la jeringa A se empuja dentro de la jeringa B y viceversa hasta completar 100 ciclos. Al terminar la mezcla, empuje todo el producto dentro de la jeringa A donde será colocada la cánula para su aplicación. El producto mezclado es de 500 mg de formulación que contiene 42.5 mg de doxiciclina.²⁸

La punta de la cánula se introduce en la lesión a tratar hasta el fondo de la bolsa periodontal. El hiclato de doxiciclina se inyecta en la bolsa hasta que casi rebose. Mientras empieza a fraguar al contacto con la humedad de la bolsa y durante el tiempo que tarda en fraguar (1-2 min), se condensa en el interior de la bolsa con la cara inferior de una cureta humedecida u otro



instrumento romo. Inmediatamente después de introducir el sistema de liberación en la lesión a tratar, el polímero llena la bolsa y sobresale ligeramente de la misma. Para incrementar la retención del sistema, se utiliza un apósito (Coe-Pack TM como revestimiento periodontal) o un adhesivo periodontal (Octylident TM como adhesivo tisular).²

Las jeringas acopladas pueden ser almacenadas en una bolsa resellable a temperatura ambiente por un máximo de 3 días. Si es necesario usar nuevamente el producto, debe mezclarse por lo menos 10 ciclos antes de su aplicación.

La aplicación del hiclato de doxiciclina puede repetirse 4 meses después del tratamiento inicial.²⁸



Fig 5. Colocación del gel de doxiciclina dentro de la bolsa periodontal.²⁷

4.10 INDICACIONES AL PACIENTE

Debe evitarse la higiene oral mecánica por lo menos 7 días que dura el tratamiento en las zonas tratadas (cepillado e hilo dental).

El paciente tiene que mantenerse fuera del alcance de la luz solar ó de la luz ultravioleta artificial mientras se encuentre bajo tratamiento de doxiciclina pues puede causar rash cutáneo, cambios en la coloración de la piel o fotosensibilidad.



La doxiciclina puede disminuir el efecto de los anticonceptivos orales, por lo cual puede sugerirse que consulte a su médico la posibilidad de utilizar un método adicional o diferente durante el tiempo que el paciente permanezca bajo tratamiento de doxiciclina.²³

4.11 PRECAUCIONES

el hiclato de doxiciclina de liberación local no ha sido probado en mujeres embarazadas, en pacientes inmunocomprometidos o en pacientes en los que se involucran defectos periodontales extremadamente severos o con un periodonto reducido. Este debe usarse con precaución en pacientes con predisposición a candidiasis, ya que tampoco se ha establecido la seguridad y efectividad de este medicamento para el tratamiento de pacientes con candidiasis oral coexistente.

Como otros antibióticos, la terapia con el hiclato de doxiciclina puede dar como resultado el crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo infección de origen micótica.²⁸

4.12 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No debe administrarse conjuntamente con penicilina y cefalosporinas, ya que interfieren con su efecto bactericida. La doxiciclina bloquea el resultado de los anticonceptivos orales y de la heparina. Los barbitúricos, la fenitoína, la carbamazepina e hidantoína, disminuyen las concentraciones séricas de doxiciclina. Los antiácidos y medicamentos que contienen calcio, hierro o magnesio hacen que disminuya su absorción intestinal.¹⁰



4.13 ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Según refiere un artículo publicado en año de 2002 por Marc Quiryne y cols. no hay estudios disponibles que muestren los beneficios microbianos adicionales de la aplicación de doxiciclina en combinación con el raspado y alisado radicular. Los estudios clínicos en los que fue probado la doxiciclina como una alternativa al raspado radicular o para una higiene oral bien controlada mostraron mejoras comparables con ambas terapias individuales. Existe la necesidad de estudios controlados en los que el polímero de doxiciclina se utilice en combinación con el raspado radicular, ya que la monoterapia parece menos aceptable, sin embargo se puede obtener mejoría únicamente con la eliminación mecánica de cálculo, esto aunado a los efectos adversos de la doxiciclina (especialmente el riesgo de resistencia bacteriana).¹⁴

Ti- Sun Kim y cols. publicaron un artículo en donde el objetivo de su estudio era caracterizar el perfil de la liberación de un nuevo componente de un gel de 14% de doxiciclina libre de amina para la aplicación local. En este se estudió la farmacocinética de doxiciclina en el fluido crevicular, saliva y suero en 22 pacientes con bolsas periodontales recurrentes, encontrándose que la concentración de la doxiciclina en el fluido crevicular medida después de 15 minutos de su aplicación tanto en fluido crevicular (GCF) (19.97 ± 5.85 mg/ml) como en la saliva (17.83 ± 2.84 mg/ml). Dentro de las primeras 5 horas después de la aplicación, la concentración de doxiciclina en el fluido y saliva era similar. Después de 3 días la concentración de doxiciclina en la saliva cayó a un nivel más bajo (28.90 ± 19.44 ug/ml), 10 días después de la aplicación la concentración media de doxiciclina en el fluido era 34.24 ug/ml.



Con el sistema de liberación local de doxiciclina investigado en este estudio fue posible: 1) mantener el nivel medio de doxiciclina dentro del fluido crevicular que excedió 10 $\mu\text{g/ml}$ durante por lo menos 12 días. Así, el gel de doxiciclina biodegradable al 14% libre de amina puede ser clasificado como un dispositivo de liberación local, 2) El efecto antibiótico parece ser limitado principalmente a los sitios subgingivales donde se aplicó el gel de doxiciclina, 3) El gel de doxiciclina posee propiedades farmacocinéticas y clínicas para dar niveles eficaces del antibiótico en la bolsa periodontal y mantener estos niveles por lo menos una semana sin la necesidad de retención del medicamento ya sea por medio de apósito o adhesivo tisular.³⁰

Otro estudio realizado por Clay B. Walker y cols, con el propósito de determinar si el uso de un sistema de liberación sostenida con una formulación de un polímero biodegradable que contenía 8.5% de doxiciclina producía resistencia a doxiciclina y a otros antibióticos no relacionados en 45 pacientes con periodontitis crónica que fueron introducidos en un diseño paralelo, ciego de 6 meses de duración. 23 pacientes recibieron inicialmente el tratamiento que consistía en aplicación local de doxiciclina de liberación sostenida al 8,5%; el otro grupo de 22 pacientes se les asignó al grupo de control que consistía en higiene oral únicamente. Ninguno de los 2 grupos recibió raspado y alisado radicular como parte del tratamiento.

Se obtuvo como resultado una disminución de la cuenta total de anaerobios, las bacterias resistentes a doxiciclina se recuperaron en la placa y la saliva a 7 y 21 días pero no a 91 o 182 días después del inicio del tratamiento. Teniendo como conclusión que el tratamiento de doxiciclina no dio como resultado un cambio sostenido en la proporción de bacterias resistentes a la



doxiciclina presentes o en la adquisición de resistencia a la doxiciclina o a múltiples antibióticos en la paca subgingival o saliva.³¹

Salvi G y cols. compararon tres antimicrobianos locales después de la terapia inicial, los cuales fueron AtridoxTM (doxiciclina), Elyzol® Dental Gel (metronidazol) y PerioChip® (clorhexidina) conforme a las instrucciones del fabricante. El estudio se realizó en 47 pacientes, 28 mujeres y 19 hombres con un promedio de edad de 51 años. Se midieron el índice de placa, el sangrado al sondeo, la profundidad de la bolsa y el nivel de inserción en un periodo de 18 semanas.

Todas las terapias adjuntas de antimicrobianos locales mostraron resultados clínicos benéficos con una reducción promedio de profundidad de sondeo entre 0.3 a 0.33 mm. Atridox obtuvo una ganancia altamente significativa en términos de nivel de inserción y profundidad de bolsa en comparación con los otros dos medicamentos en términos de profundidad de bolsa obtuvo una reducción de 0.07 mm y en nivel de inserción 0.6 mm después del raspado y alisado radicular en bolsas de 5 mm. No obstante, ninguno de los tratamientos fue capaz de eliminar la presencia de los patógenos putativos periodontales permanentemente.³²



CAPÍTULO 5

METRONIDAZOL

5.1 GENERALIDADES

El metronidazol es un miembro del grupo de los nitromidazoles, los cuales son agentes bactericidas. Inicialmente el descubrimiento de azomicina (2-nitromidazol) en 1955 y la demostración de sus propiedades tricomonocidas por Horie (1956) condujeron a síntesis químicas y pruebas biológicas de varios nitromidazoles. Un componente, 1-(β -hidroxietil)-2-metil-5-nitromidazol, ahora llamado metronidazol, se encontró una actividad particularmente alta in vitro e in vivo contra *T. Vaginalis* y *E. Histolítica*. Los nitromidazoles actúan como un aceptador de electrones de bajo potencial de reducción, permitiendo la formación de metabolitos tóxicos que son letales al organismo.

El metronidazol es un antimicrobiano antiprotozoario que tiene propiedades tricomonocidas y amebicidas directas. Es biológicamente activo en semen y orina. Su aplicación tópica induce una acción menos eficaz que la sistémica. La importancia de este medicamento radica en que es muy eficaz en todas las formas de amibiasis intrainestinal y extraintestinal. También posee actividad contra cocos anaerobios y contra bacilos gramnegativos, incluyendo especies de *Bacteroides* y bacilos anaerobios esporulados gramnegativos. El espectro del Metronidazol es eficaz contra bacterias grampositivas anaerobias y bacterias gramnegativas. Los usos de este medicamento son en amibiasis intestinal, abscesos por amibas, tricomoniasis, tricomoniasis refractaria, infecciones por bacterias anaerobias, giardiasis. ^{1, 7, 12, 15}



5.2 CLASIFICACIÓN

La familia de los nitromidazoles está compuesta por varios agentes íntimamente relacionados en estructura y actividad: Metronidazol, Tinidazol, Nimorazol, y Ornidazol y Benznidazol.¹

5.3 MECANISMO DE ACCIÓN

El metronidazol, es una droga bactericida, puede difundirse tanto en bacterias aerobias como anaerobias. Dentro de la célula, los metabolitos del metronidazol reaccionan con el ADN y otras macromoléculas, produciendo la muerte celular.

Su acción antiprotozoaria depende de su reducción química intracelular; en estas condiciones interactúa con el DNA y produce pérdida de la estructura helicoidal y rompimiento de las bandas. Estas acciones inhiben la síntesis de ácidos nucleicos y producen muerte celular.^{4, 15}

5.4 FARMACOCINÉTICA

Se absorbe bien por la mucosa gastrointestinal. Su distribución pasa rápidamente a la mayoría de los tejidos, saliva, bilis, líquido seminal, leche materna, hígado y abscesos hepáticos, pulmones y secreciones vaginales. El metronidazol también cruza la barrera placentaria y hematoencefálica, se encuentra en la leche materna y puede causar efectos mutagénicos; por consiguiente, no debe prescribirse a las mujeres embarazadas o lactantes. El metronidazol se excreta 20% por vía del sistema renal sin cambios y en algunos pacientes se presenta un color marrón rojizo debido a la presencia de pigmentos de producto de la biotransformación. Se metaboliza en el hígado por oxidación de sus cadenas laterales y conjugación con glucurónidos, formando derivados 2-hidroximetilados que también son



activos. Su vida media es alrededor de 8 hrs, la cual se prolonga a 18 hrs en pacientes con enfermedad hepática alcohólica.^{4, 15}

5.5 METRONIDAZOL EN SU FORMA DE GEL

El metronidazol se ha evaluado como un agente de aplicación subgingival tópica en soluciones de irrigación, geles, tubos de diálisis, tiras acrílicas, y cementos quirúrgicos han sido probados como dispositivos sólidos para la liberación del metronidazol.

El gel de metronidazol para la aplicación subgingival se ha utilizado para el tratamiento de infecciones periodontales por que esta droga es acumulada por la bacteria anaerobia interfiriendo con la síntesis del ácido nucléico y llevando a la muerte de la célula. En la actualidad el único dispositivo distribuido comercialmente y el de uso mas extenso para la aplicación del metronidazol es un gel que consiste en un proceso de suministro bioabsorbible que contiene el 25% de benzoato de metronidazol en una matriz de una mezcla de monooleato de glicerol y aceite de sésamo (Elyzol Gel Dental, Dumex, Copenhague, Dinamarca). El tiempo de vida media del gel de metronidazol en el fluido crevicular es de más de 12 hr. Después de 24 hrs. la concentración de metronidazol en el fluido crevicular aún permanece sobre la concentración mínima para matar el 50% de patógenos periodontales.^{4, 14}

5.6 FARMACOCINÉTICA DEL GEL DE METRONIDAZOL

Después de la aplicación de ELYZOL Dental gel al 25%, se han medido concentraciones de metronidazol de aproximadamente 100 mg/ml en la bolsa periodontal por lo menos en 8 horas y las concentraciones superiores a 1 mg/ml después de 36 horas. La mucosa absorbe el metronidazol que tiene



una liberación lenta del gel dental; la biodisponibilidad es aproximadamente de 70%. La concentración plasmática alcanza el valor máximo después de aproximadamente 4 horas. Las concentraciones superiores del sistema superiores a 1,3 mg/ml no han sido medidos.

5.7 EFECTOS COLATERALES

La reacción disulfurámica que es causada por la acumulación de etanol en la sangre, se puede desarrollar en pacientes que beben el alcohol mientras están tomando el metronidazol. También potencia los efectos de anticoagulantes orales y puede dejar un sabor metálico en la boca. La náusea ocurre en 12% de pacientes, a veces con dolor de cabeza, anorexia, y vomito. Las convulsiones también han sido asociadas con el uso del metronidazol, en dosis grandes pueden causar el neuropatía periférica. Otros posibles efectos colaterales incluyen adormecimiento, dolor de cabeza, depresión, salpullidos superficiales, ardor vaginal y uretral. El uso del fenobarbital puede reducir la efectividad del metronidazol.^{4,17}

5.8 CONTRAINDICACIONES

El metronidazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento, enfermedad renal o hepática, acortamiento visual ó campos de color, discrasias sanguíneas, embarazo (1er trimestre), lactancia y lesiones orgánicas activas del SNC.¹⁰

5.9 INDICACIONES EN LA TERAPIA BUCAL

El metronidazol se utiliza en periodontitis agresiva así como en periodontitis refractaria después del tratamiento convencional.



5.10 TÉCNICA PARA SU APLICACIÓN

ELYZOL dental gel al 25% se aplica en la bolsa periodontal a través de una jeringa con aguja flexible de punta roma durante una semana y se repite el tratamiento una semana después de la primera aplicación.

Una vez aplicado en la bolsa periodontal, el gel aumenta su viscosidad después de la colocación.

El gel está contenido en un cartucho de vidrio color ámbar de 1,8 mm con aplicador y aguja para un solo uso.

1 gr de gel contiene: benzoato de Metronidazol 402 mg (que corresponde a 250 mg de Metronidazol).³³



Fig 6. Colocación del gel de metronidazol en la bolsa periodontal.³³

5.11 PRECAUCIONES

Su uso durante el 2do y 3er trimestre del embarazo debe restringirse a pacientes en quienes las medidas locales no fueron eficaces. Se evitará la ingestión de bebidas alcohólicas durante el tratamiento, con el fin de prevenir una reacción disulfurámica provocada por la acumulación de acetaldehído al



interferir, igual que el disulfuram, con la oxidación del alcohol. En estos casos se observa dolor abdominal, náuseas, dolor de cabeza, vómito y diarrea. Como ya se mencionó anteriormente aumenta el efecto de los anticoagulantes orales. Debe tenerse cuidado en infecciones por *Candida*. Evitar su uso innecesario por ser carcinogénico en roedores.^{10, 15}

5.12 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto disulfurámico provocado por ingestión de alcohol ó sus derivados. Disminuye su acción del fenobarbital y provoca incremento de la acción de los anticoagulantes orales.^{10, 15}

5.13 ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Se ha informado que 40% del gel aplicado permanece en su lugar, mientras que 60% inmediatamente se pierde y probablemente es tragado. Después de tratar un promedio de 18 dientes en 14 pacientes, la concentración en el plasma de metronidazol alcanzó una media máxima de 0.6 $\mu\text{g/ml}$ después de 2 a 8 horas. La dosis media estimada de metronidazol por diente tratado es de 3 mg. La concentración de este en el fluido crevicular fue determinado para estar debajo de 1 $\mu\text{g/ml}$ en 50% de los sitios probados después de 1 día y en 92% de los sitios después de 36 horas. La respuesta clínica a la aplicación subgingival del gel de metronidazol se comparó al efecto subgingival del raspado y alisado radicular en un estudio multicentrico de 206 pacientes con periodontitis crónica no tratada. Las diferencias entre los efectos de aplicaciones de gel y el raspado fueron considerados clínicamente insignificantes.



Usando un diseño similar, el resultado microbiológico de dos aplicaciones de gel se comparó al RAR en 24 pacientes durante un periodo de observación de 6 meses. El total de la cuenta del cultivo bacteriano y las proporciones de bacterias anaerobias eran comparablemente afectados en los dos grupos y ambos tratamientos disminuyó la profundidad de la bolsa y el sangrado al sondeo. Aunque en la teoría la acción antimicrobiana de que el metronidazol es un bactericida independiente del tiempo de permanencia en el sitio de infección, en la práctica un periodo suficiente de permanencia de este es importante sin tomar en cuenta, si una sustancia ha demostrado propiedades bactericidas o bacteriostáticas en el laboratorio.

Otro estudio realizado por M. Stelzel y L. Flores de Jacoby en donde se comparó el gel de metronidazol al 25% y la terapia de raspado y alisado radicular en 30 pacientes en un periodo de 2 años, se formaron aleatoriamente dos grupos donde al menos tenían una bolsa periodontal de ≥ 5 mm por cuadrante con sangrado al sondeo y haber tenido terapia de raspado y alisado radicular de 6 a 24 meses antes de empezar el estudio.

Se trataron en total 308 dientes de los cuales 163 dientes (652 superficies) se trataron con Elyzol Dental gel y 145 dientes (580 superficies) se trataron con raspado subgingival. El rango de reducción en la profundidad de la bolsa en el día 175 fue de (1.32 mm en el grupo del gel vs 1.5 mm en el grupo de RAR). En el día 700 la mejora fue de (0.51 mm vs 0.59 mm) respectivamente. En el rango del sangrado al sondeo el índice fue de (0.71 vs 0.74).

Sin embargo, la mitad de los pacientes del grupo del gel reportaron inconveniente, como sabor amargo y alteraciones en la mucosa.³⁴



En este estudio se cuantificó la cantidad de gel utilizado que se requirió para 2 aplicaciones, el cual fue de 204 mg, que corresponden a 14 mg por diente por una sesión de tratamiento.³⁴



CAPÍTULO 6

REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTIMICROBIANOS DE LIBERACIÓN LOCAL

Cualquier fármaco, no importa que tan trivial sea la acción terapéutica, tiene el potencial de hacer daño. El beneficio anticipado de cualquier decisión terapéutica debe ser equilibrado por los riesgos potenciales.

La reacción adversa idiosincrática, la cual resulta de una interacción del medicamento con factores únicos del paciente que están relacionados con la acción principal del medicamento como son toxicidad dermatológica, hematológico o hepatológica.¹

6.1 RESISTENCIA BACTERIANA

Una de las reacciones adversas principales del uso de antimicrobianos que debe ser de interés para cualquier clínico es el conocimiento de la resistencia bacteriana del medicamento que va a ser administrado en su paciente.

La posibilidad del desarrollo de resistencia bacteriana no es nueva, fue sugerida por primera vez por el Dr. Flemming en la década de 1920 en su descripción publicada del descubrimiento de la penicilina.

El uso de los antibióticos incrementa la resistencia de la microflora bacteriana por medio de uno de tres procesos: presión selectiva, adquisición y mutación al azar.¹⁷

Los tipos de resistencia bacteriana son intrínsecos o adquiridos.

Como su nombre lo indica, la resistencia intrínseca ocurre de forma natural y es inherente a algunas especies bacterianas, considerando que la clase de una bacteria particular puede adquirir resistencia a un agente antimicrobiano por diferentes mecanismos.



Los tipos de resistencia adquirida de una bacteria son:

- a. Adquisición horizontal.- Es la mas común se codifica en elementos genéticos.
- b. Transformación.- Se adquieren segmentos de DNA del ambiente circundante.
- c. Transducción.- El DNA es transferido de una bacteria a otra.
- d. Conjugación.- es de naturaleza aleatoria, se encuentran mutaciones cromosómicas con resistencia moderadamente incrementada.⁴

La bacteria puede desarrollar resistencia debido a mutaciones cromosómicas aleatorias que lleva a cabo los cambios en el producto del gen. Las mutaciones cromosómicas dan como resultado un incremento bajo y moderado en el nivel de resistencia de uno o varios antibióticos. Estos cambios cromosómicos pueden ser transferidos a las células hijas durante la división celular o a otra bacteria, de la misma especie o de otra especie emparentada, por transformación (usando moléculas de DNA) y/o transducción (envuelto en paquetes virales).

La transformación, en algunas las especies naturalmente transformables, ha permitido la selección de patógenos para mezclar y para igualar partes de genes específicos involucradas con la construcción de la pared celular. Muchas bacterias resistentes se han vuelto resistentes a antibióticos específicos por adquirir nuevos genes, que codifican nuevas proteínas.¹⁷

Los mecanismos de defensa antimicrobial son:

- a. Alteraciones del sitio diana.
- b. Prevención en el acceso al sitio diana.
- c. Inactivación del agente antimicrobiano.



Los mecanismos de resistencia en una biopelícula son:

- a. Limitación de difusión del agente en la biopelícula; es decir, el fármaco tiene una mayor dificultad de alcanzar los sitios mas profundos
- b. El crecimiento lento de los microorganismos en la biopelícula los hace menos susceptibles a algunos fármacos antimicrobianos
- c. Presión selectiva que favorece el desarrollo de células menos susceptibles; es decir, que como las bacterias susceptibles son destruidas, las bacterias menos susceptibles ocupan los nichos
- d. Desarrollo de resistencia a agentes antimicrobianos por niveles terapéuticos insuficientes ó subefectivos
- e. Las células bacterianas en las biopelículas expresan genes adicionales, probablemente debido a su fijación a superficies sólidas, las cuales muestran un genotipo diferente a las células platónicas y se caracterizan por altos niveles de resistencia a agentes antimicrobianos.

Hay una amplia evidencia que la resistencia bacterial comienza después de la administración local o sistémica de un agente antimicrobial.⁴

6.2 RESISTENCIA BACTERIANA A TETRACICLINAS

Los microorganismos que han desarrollado resistencia bacteriana a la tetraciclina exhiben resistencia a todos sus derivados (minociclina, doxiciclina, etc). Los tres mecanismos de resistencia a la tetraciclina son:

1. Disminución de la acumulación de la tetraciclina como resultado de cualquier disminución en la entrada del antibiótico o adquisición de una vía dependiente de energía



2. Disminución del acceso de tetraciclina al ribosoma por la presencia de proteínas que protejan al ribosoma y confieren resistencia a la tetraciclina, doxiciclina y minociclina
3. Inactivación enzimática de la tetraciclina^{1,17}

6.3 RESISTENCIA BACTERIANA AL METRONIDAZOL

La resistencia al metronidazol ha sido extensamente estudiada. La resistencia al metronidazol de las bacterias anaerobias que han sido expuestas a concentraciones incrementadas en pruebas de laboratorio con *T. Vaginalis* y *T. Foetus*, parecen resultar disminuida o ausente la actividad de enzimas del hidrogenosoma, un organelo único que es el sitio de glicólisis en estos organismos.

En contraste, el tipo de resistencia de bacterias aerobias al metronidazol pueden ser detectadas solo cuando los organismos crecen en presencia de oxígeno. Esta resistencia al metronidazol ha mostrado que contiene niveles disminuidos de ferredoxina, proteína que cataliza la reducción del metronidazol en estos organismos. También exhiben una reducción que corresponde en la proporción de la transcripción del gene de ferredoxina comparada con las pruebas de susceptibilidad a la droga. El hecho que los niveles de ferredoxina son reducidos pero no completamente ausentes explica presuntamente porque las infecciones responden normalmente a la terapia con las dosis más altas de metronidazol, pero prolongan el curso de la terapia.¹

En general, la mayoría de las bacterias anaerobias, incluyendo aquéllas que causan las infecciones orales, son susceptibles al metronidazol. Sin embargo, recientemente *P. gingivalis* que es asociada con la biopelícula parecía ser resistente al metronidazol a concentraciones que normalmente



se logran por la administración sistémica, aunque era susceptible a concentraciones más altas de las que pueden lograrse tópicamente.¹⁷

6.4 CAMBIOS EN LA FLORA NORMAL

La flora residente dificulta a la colonización de una nueva especie bacteriana. Por medio de la producción de ácidos láctico y acético, peróxido de hidrógeno y otras sustancias antimicrobianas, los microorganismos residentes posiblemente contribuyen al mantenimiento de la resistencia de la colonización. Pueden también mejorar la inmunidad intestinal al adherirse a la mucosa intestinal y estimular la respuesta inmune. Las bacterias intestinales resistentes también juegan un rol importante en el desarrollo del sistema inmune.

Los cambios en la microflora endógena pueden alterar la homeostasis normal porque la bacteria endógena juega un rol en múltiples procesos fisiológicos de ciertas vías metabólicas. La microflora normal del intestino participa en el metabolismo de nutrientes, fármacos, hormonas endógenas, y carcinógenos e influye en el metabolismo de la bilirrubina, mucina intestinal, enzimas pancreáticas, ácidos grasos, bilis, colesterol y hormonas esteroides. La microflora normal del intestino grueso sintetiza un número de vitaminas hidrosolubles, incluyendo la riboflavina.⁴

La terapia con antibiótico sistémico puede dar como resultado una serie de efectos adversos como hipersensibilidad, náusea, diarrea, intolerancia gastrointestinal, candidiasis, interacción con anticonceptivos orales, efecto Antabuse, urticaria y mal sabor de boca. La aplicación tópica de antibióticos tiene varias ventajas comparado con los de uso sistémico. La terapia de antibióticos aplicados localmente también supera el dudoso acatamiento del



paciente. Sin embargo, el suministro local de agentes antimicrobianos pueden requerir de la misma precaución que los fármacos de uso sistémico. En principio los pacientes que muestran alergia a una droga administrada sistémicamente, también mostrarán alguna reacción después de la aplicación local ya que parte de la aplicación de la droga será absorbida por el organismo y puede aún mostrar niveles significativos en suero. Aún más, existe una posibilidad de una selección transitoria subgingivalmente de indicio de bacterias resistentes después del suministro local, sin embargo parecen desaparecer después de 6 meses. Hasta ahora no se cuenta con información definitiva sobre los efectos adversos posibles de antibiótico subgingival de liberación lenta sobre la microbiota del tracto gastrointestinal. Esta falta de datos ha provocado especulaciones y preocupaciones de una posible resistencia bacteriana y aumenta aún más en el periodo de la transferencia después de la aplicación local de fármacos.

En general la aplicación local de cualquier antimicrobiano subgingival debe ser pospuesto hasta haber logrado un meticuloso control de la placa dentobacteriana por lo que finalmente uno no debe dejar de tomar en cuenta que después de cualquier tipo de terapia periodontal, el control óptimo de la placa bacteriana es esencial para lograr el mejoramiento clínico aún después de la aplicación local de antibióticos.¹⁴



CONCLUSIONES

Los agentes antimicrobianos son utilizados para obtener como resultado una disminución o eliminación de microorganismos patógenos para lograr una microbiota que sea compatible con la salud dental.

Antes de iniciar un tratamiento con cualquier fármaco debe ser analizado a fondo el factor riesgo-beneficio que representa cualquier agente quimioterapéutico.

Es necesario que antes de cualquier tratamiento con antimicrobianos el paciente tenga una correcta higiene oral.

Los fármacos de liberación local controlada tienen algunas ventajas sobre los fármacos administrados por la vía sistémica debido a que pueden alcanzar concentraciones adecuadas en el fluido crevicular, saliva y suero, lo que resulta ser benéfico contra las bacterias subgingivales. Estos se deben administrar únicamente en pacientes con periodontitis agresiva o refractaria, en los pacientes en los que está contraindicado un antimicrobiano sistémico por presentar molestias gastrointestinales (colitis, gastritis, etc).

Las fibras de tetraciclina y las microesferas de minociclina son muy eficientes como terapia adjunta al raspado y alisado radicular pues si son aplicados sin este, pueden fracasar a corto y largo plazo.

El gel de doxiciclina mejora el nivel de inserción clínica, disminución del sangrado al sondeo y se mantiene un tiempo adecuado dentro de la bolsa. Sin embargo, no hay estudios que muestren sus beneficios en la disminución



de bacterias cuando se utilizó como terapia adjunta al raspado y alisado radicular.

El gel de metronidazol no tiene una significancia clínica en la disminución del número de bacterias y nivel de inserción al compararlo cuando se realiza solamente raspado y alisado radicular. También presenta el inconveniente de perderse hasta un 60% del gel aplicado.

Los medicamentos de liberación local controlada utilizados en nuestro país son fabricados en Estados Unidos (Actisite, Arestín y Atridox) y Europa (Elyzol), lo que dificulta el acceso a estos debido a su elevado costo y en algunos casos la información es limitada o estos no se encuentran registrados por la FDA.

Se necesitan investigaciones a largo plazo del uso de antimicrobianos de liberación prolongada en pacientes con absceso periodontal, candidiasis oral, e inmunodeprimidos así como del uso de antimicrobianos disponibles en nuestro país de aplicación dermatológica utilizándolos para el tratamiento de la enfermedad periodontal y estudiar si los eventos adversos de los antimicrobianos de liberación prolongada se dan con la misma intensidad que con un fármaco de administración sistémica y si estos son reversibles eliminando el medicamento de la bolsa periodontal además del tratamiento que se le debe dar al tejido afectado.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Goodman GA. *The pharmacological basis of therapeutics*. Ed. McGraw Hill Interamericana. 9a edición. México, 1996. p. 4, 5, 57, 58, 995-998, 1030-1044, 1124-1130.
2. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Periodontología clínica*, 9ª edición, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2002, p 715-728.
3. Mariotti A, Monroe PJ. *Tratamiento farmacológico de las enfermedades periodontales mediante la administración sistémica de medicamentos*. Clínicas odontológicas de Norteamérica. 2/1998. *Avances en Periodoncia*. Ed McGraw-Hill. p 259-275.
4. Newman MG, Van Winkelhoff AJ. *Antibiotic and antimicrobial use in dental practice*. 2a. Edición. Illinois, USA, 2001. p 40, 41, 46,47, 53-68, 91-110,118-126
5. Slots J, Ting M. *Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease*. *Periodontology* 2000. 2002; 28:106-176.
6. Hancock EB, Newell DH. *Antimicrobianos en la práctica periodontal*. Clínicas Odontológicas de Norteamérica. 4/1994. *Farmacodontología*, Ed. Interamericana. McGraw-Hill. p 697-275.
7. Killoy WJ, Polson AM. *Administración local controlada de antibacterianos en el tratamiento de la periodontitis*. Clínicas



-
- Odontológicas de Norteamérica 2, 1998. Avances en Periodoncia I. Ed. Interamericana McGraw-Hill. p 277-297.
8. Goodson JM, Walker CB. *Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease.* J Periodontol. 64: 760,1993.
 9. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Periodontología clínica e implantología odontológica.* Ed. Panamericana, 3ª edición. p. 493-509.
 10. Gage TW, RPh, Atherton PF. *Dental drug reference.* 1997 Mosby. p 184, 185, 363-365, 369,370, 538-540.
 11. Slots J. *Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy.* J Periodontol Res. 2002: 37:389-398.
 12. Goodson JM, Haffajee A, Socransky SS. *Periodontal therapy by local delivery of tetracycline.* J Clin Periodontol. 6:83, 1979.
 13. Slots J, Van Winkelhoff AJ. *Antimicrobial therapy in periodontics.* J Calif Dent Assoc. 1993; 21 (11); 51-56.
 14. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, Van Steenberghe D. *Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects.* Periodontology 2000. 28, 2002, p 72-90.



-
15. Carranza RR. *Vademécum Académico de medicamentos*. 3a edición, 1999. Ed McGraw Hill interamericana. p. 310, 311, 632, 633, 640, 641, 890, 891.
16. Grenier D, Plamondon P, Sorsa T, Lee HM, T. McNamara T, N.S. Ramamurthy NS, L.M. Golub LM, Teronen O, Mayrand D. *Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-B activation activities of periodontopathogens by doxycycline and non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives*. J Periodontol. 2002, 73: 79-85.
17. Roberts MC. *Antibiotic toxicity, interactions and resistance development*. Periodontology 2000. 28,2002: 280-297.
18. Friesen LR, Williams KB, Krause LS, Killoy WJ. *Controlled Local Delivery of Tetracycline With Polymer Strips in the Treatment of Periodontitis*. J Periodontol. 2002;73:13-19
19. Wilson TG, Kornman KS, *Fundamentals of periodontics*. Ed. Quintessence Publishing Co, Inc. 1996 pp 418.
20. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP. *Local Versus Systemic Adjunctive Antibiotic Therapy in 28 Patients With Generalized Aggressive Periodontitis*. J Periodontol. 2001; 72:1241-1245.



-
21. Martínez J, Salazar de Plaza E. *Efecto de la minociclina coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal.* www.actaodontologica.com/41_1_2001.asp-63.
22. http://www.arestin.com/assets/packet_insert.pdf.
23. Nakasawa T, Yamada S, Oosuka Y, Ishikawa T, Okuda K. *Clinical and microbiological study of local minocycline delivery (Periocline) following scaling and root planing in recurrent periodontal pockets.* Bull Tokyo Dent Coll. 1991; 38: 63-70.
24. Van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J. *Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study.* J Periodontol. 1993; 64:637.
25. Graca MA, Watts TL, Wilson RF, Palmer RM. *A randomized controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a desing with multiple matching criteria.* J Clin Periodontol. 1997; 24: 249-253.
26. Paquette DW, Hanlon A, Lessem J, Williams RC. *Clinical Relevance of Adjunctive Minocycline Microspheres in patients with Chronic Periodontitis: Secondary analysis of a Phase 3 Trial.* J Periodontol. 2004; 75:531,536.
27. http://www.rxlist.com/cgi/generic3/atridox_cp.htm



-
28. Kim TS, Bürklin T, Schacher B, Ratka- Krüger P, Schaecken MT, Renggli HH, Fiehn W, Eickholz P. *Pharmacokinetic Profile of a Locally Administered Doxycycline Gel in Crevicular Fluid, Bolld, and Saliva.* J Periodontol. 2002;73:1285-1291.
29. Stoller NH, Johnson LR, Trapnell S, Harrold CQ, Garrett S. *The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline cmpared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum.* J Periodontol. 1998; 69:1085-1091.
30. Walker CB, Godowski KC, Borden L, Lennon J, Nangó S, Stone C, Garrett S. *The Effects of Sustained Release Doxycycline on the Anaerobic Flora and Antibiotic-Resistant Patterns in subgingival Plaque and Saliva.* J Periodontol. 2000. 71:768-774.
31. Salvi GE, Mombelli A, Mayfield L, Rutar A, Suvan J, Garett S, Lang NP. *Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment.* J Clin Periodontol. 2002; 29; 540-550.
32. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. *Topical metronidazole application in recall patients.* J Clin Periodontol. 1997; 24; 919-919.
33. <http://www.tools.serch.yahoo.com>
34. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S et all. *Treatment of Periodontitis by Local Administration of Minocyclilne Microspheres: A controlled Trial.* J Periodontol. 2001;72:1535-1544.