



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

USO Y ABUSO DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA DE AMPLIO
ESPECTRO EN ODONTOLOGÍA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

YAVÁN ARODI VENEGAS GUZMÁN

TUTOR: Mtra. CLAUDIA MAYA GONZÁLEZ MARTÍNEZ



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.

Dedicatorias

A todas las personas que formaron parte de este proceso de formación profesional, a ustedes que, junto a mí, se esforzaron por ayudarme para que este sueño y compromiso se concluyera. A ustedes, por ser mi esperanza, ustedes que aguantaron junto conmigo, por ser quienes me llenaron de motivación, quienes me dieron alegría en cada momento de crisis, por detenerme cuando mis pies se empezaban a despegar del suelo. Cada gesto de amor que tuvieron hacia mí, hoy lo llevo en mi corazón como parte de los principios que hoy me definen.

Querido papá, hermano, tíos y primos, a toda mi familia, el cierre de este proyecto es gracias a ustedes.

A ti especialmente, deseando que te sientas orgullosa y esperando ansioso por verte nuevamente.

¡Gracias!

Índice

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 1 |
| Justificación..... | 3 |
| Objetivos | 4 |
| Capítulo 1 Microbioma | 5 |
| 1.1. Generalidades | 5 |
| 1.2. Microbioma normal del cuerpo humano..... | 5 |
| 1.2.1. Proyecto del Microbioma Humano..... | 6 |
| 1.3. Microbiota normal de la boca..... | 7 |
| 1.3.1. Composición del microbioma oral | 8 |
| 1.3.1.1. Composición oral bacteriana | 10 |
| 1.3.1.2. Composición oral fúngica..... | 11 |
| 1.3.1.3. Composición oral vírica..... | 11 |
| 1.3.1.4. Composición oral arquea | 11 |
| Capítulo 2 Infección | 13 |
| 2.1. Generalidades | 13 |
| 2.2. Infecciones odontogénicas | 16 |
| 2.2.1. Presentaciones clínicas | 17 |
| 2.2.2. Caries y pulpitis | 17 |
| 2.2.3. Pericoronitis | 17 |
| 2.2.4. Gingivitis..... | 17 |
| 2.2.5. Periodontitis..... | 17 |
| 2.2.6. Enfermedades periodontales necrosantes | 18 |
| 2.2.7. Mucositis periimplantaria | 19 |
| 2.2.8. Periimplantitis | 19 |
| 2.2.9. Abscesos periodontales | 19 |
| 2.2.10. Celulitis odontogénica..... | 20 |
| 2.2.11. Etapas de progresión de la infección | 20 |
| 2.2.12. Microbiología | 22 |
| 2.3. Infecciones bucales no odontogénicas | 23 |
| 2.3.1. Sialodentitis..... | 23 |

| | | |
|--|---|----|
| 2.3.2. | Mononucleosis infecciosa | 24 |
| 2.3.3. | Osteomielitis | 24 |
| 2.3.4. | Parotiditis | 25 |
| 2.3.5. | Mucormicosis | 25 |
| Capítulo 3 Principios de farmacoterapia antimicrobiana | | 27 |
| 3.1. | Generalidades | 27 |
| 3.2. | Terapéutica de espectro reducido | 28 |
| 3.3. | Terapéutica de amplio espectro | 29 |
| Capítulo 4 Antimicrobianos sistémicos | | 30 |
| 4.1. | Mecanismo de acción de los antibióticos | 30 |
| 4.1.2. | β-lactámicos | 30 |
| 4.1.2.1. | Penicilinas..... | 30 |
| 4.1.2.2. | Cefalosporinas..... | 31 |
| 4.1.2.3. | Carbapenémicos..... | 32 |
| 4.1.2.4. | Inhibidores de β-lactamasa..... | 32 |
| 4.1.3. | Macrólidos | 32 |
| 4.1.4. | Sulfonamidas y trimetoprima | 33 |
| 4.1.5. | Tetraciclinas | 33 |
| 4.1.6. | Aminoglucósidos..... | 33 |
| 4.1.7. | Cloranfenicol | 34 |
| 4.1.8. | Lincosamidas..... | 34 |
| 4.1.9. | Fluroquinolonas | 34 |
| Capítulo 5 Complicaciones de la terapéutica antimicrobiana en odontología..... | | 36 |
| 5.1. | Resistencia bacteriana | 36 |
| 5.1.1. | Mecanismos de resistencia bacteriana..... | 37 |
| 5.1.1.1. | Mecanismos a nivel extracelular..... | 38 |
| 5.1.1.2. | Mecanismos a nivel envoltura celular | 38 |
| 5.1.1.3. | Mecanismos a nivel intracelular | 39 |
| 5.1.1.4. | Mecanismos genéticos..... | 39 |
| 5.2. | Uso indiscriminado de la antibioticoterapia de amplio espectro en odontología . | 40 |
| 5.3. | Recomendaciones de farmacoterapia antimicrobiana en odontología | 41 |
| Conclusiones | | 43 |

| | |
|--------------------------------|----|
| Referencias..... | 44 |
| Bibliografía | 48 |
| Anexos..... | 49 |
| A. Referencias de figuras..... | 49 |
| B. Referencias de tablas | 51 |

Introducción

¿Qué ocurre cuando odontólogos y pacientes recurren de manera indiscriminada a la antibioticoterapia microbiana? ¿Por qué es importante reformular los principios para la prescripción de los antibióticos de amplio espectro? Si bien la clasificación de las infecciones odontogénicas y no odontogénicas, así como las indicaciones para el uso de los fármacos de primera elección para su tratamiento son claros, es necesario determinar la necesidad de su prescripción dependiendo de las particularidades que presente cada paciente, la microbiota oral y el cuadro clínico por el que atraviesa.

El mundo pudo beneficiarse de una de las mayores contribuciones del siglo XX al tratamiento de las enfermedades infecciosas con la terapéutica antimicrobiana que comenzó hace más de 75 años. Desde su introducción, los antibióticos han desempeñado un papel importante y crucial en el tratamiento de infecciones, especialmente las causadas por bacterias, sin embargo, el uso inadecuado de esas drogas ha llevado al fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos que se está convirtiendo en un problema de salud pública mundial.(1)

En odontología, el uso de antibióticos se caracteriza por una prescripción empírica en epidemiología clínica y bacteriana. La indicación de esta terapia en odontología se realiza para tratamiento de las infecciones orales odontogénicas y no odontogénicas, como profilaxis de las infecciones focales y locales, y prevención de la extensión a tejidos y órganos vecinos. Son de los pocos medicamentos que se emplean, a diferencia de otros, para curar enfermedades; son los más prescritos y los peor utilizados. Después de los analgésicos, son los fármacos de mayor uso por los dentistas.(2)

Durante el pasado siglo comenzó el uso de los antibióticos cuando en 1935 se introdujeron las sulfas y aunque ya en 1928 se había descubierto la penicilina,

no fue hasta enero de 1941 cuando con muchas limitaciones, ésta se administró por primera vez a un ser humano, posteriormente las tetraciclinas (1948) y eritromicina (1952). Desde entonces, se han realizado investigaciones para dar respuesta a los progresivos desafíos propuestos por las infecciones bacterianas, la identificación de nuevos patógenos, el desarrollo de resistencias a los antibióticos, la consolidación de nuevas enfermedades y situaciones clínicas. Un tema relevante para considerar es la resistencia bacteriana, la cual se acelera por el uso indebido y excesivo de los antibióticos, así como por la deficiente prevención y el control de infecciones. Se pueden tomar medidas en todos los niveles de la sociedad para reducir el impacto y limitar la propagación de la resistencia.(1,2) En la actualidad, la velocidad en que se desarrollan nuevos microorganismos multirresistentes, supera ampliamente la velocidad con que surgen nuevas sustancias antimicrobianas que logren su control.(3)

En la práctica odontológica, el motivo de consulta más frecuente son las infecciones odontogénicas; estas son polimicrobianas y mixtas, producidas por la flora normal del paciente que en determinadas circunstancias en que se rompe el equilibrio con el huésped pasa de comensal a oportunista. Las infecciones dentarias deben recibir en primera instancia el tratamiento local correspondiente y a veces complementarse con tratamiento sistémico seleccionando y dosificando adecuadamente el fármaco.(3)

Justificación

La mayoría de las bacterias de la microbiota oral ejercen una relación simbiótica con el huésped, sin embargo, la disrupción de este frágil equilibrio conlleva a la formación de patologías infecciosas odontogénicas sumamente frecuentes. Actualmente, la pregunta que nos debemos formular es si hay que prescribir antibiótico, en lugar de cuál indicar.

La infección odontogénica es frecuente y muchas veces desencadenante de procesos infecciosos generales y graves, a pesar de esto, los tratamientos que se recomiendan no se basan en evidencia científica, sino en acuerdos profesionales y documentos de consenso.

Para establecer un plan de tratamiento adecuado, es fundamental obtener un correcto diagnóstico, determinar la necesidad del uso de antimicrobianos y de ser así, hacer una correcta elección del fármaco de acuerdo al paciente y al caso.

Objetivos

- Contribuir al uso racional de la antibioticoterapia de amplio espectro prescrita por el cirujano dentista cuando un paciente consulta un problema odontológico.
- Analizar la organización y características de los microorganismos que constituyen la microflora oral.
- Analizar la clasificación y evolución de las infecciones odontogénicas y no odontogénicas.
- Examinar los principios y causas de la prescripción de la antibioticoterapia de amplio espectro.
- Contrastar la importancia de la prevención y control de infecciones odontogénicas y no odontogénicas.

Capítulo 1 Microbioma

1.1. Generalidades

El término microbiota se utiliza para definir la población de microorganismos (bacterias, hongos y virus) que viven en un nicho ecológico. Por otra parte, el término microbioma se utiliza para definir los genomas colectivos de estos microbios que viven en un nicho ecológico. No existe una comprensión clara de los componentes de un “microbioma saludable”, se estima que las bacterias comensales tienen aproximadamente 1000 veces más genes que el genoma humano y representan aproximadamente el 1-3% de la masa corporal promedio de un adulto. Dentro de este marco, se comprende el tremendo papel que los microorganismos tienen en la salud y enfermedades humanas, por lo que en los últimos años, las actividades de investigación de este tema han aumentado drásticamente.(4)

1.2. Microbioma normal del cuerpo humano

Las comunidades microbianas (MCs por sus siglas en inglés) en diferentes sitios del cuerpo humano son conocidas por ser instrumentos clave en la fisiología del huésped y la salud. La composición de estas MCs se ha considerado generalmente como susceptible a una variedad de factores ambientales (incluyendo dieta, estilo de vida, enfermedades, etc.), lo que media los cambios en el estado metabólico del huésped y regula el desarrollo de enfermedades. Los diferentes factores ambientales son capaces de definir el paisaje físico y químico (incluyendo la disponibilidad de nutrientes y el umbral de actividad para el sistema inmune) habitado por el microbioma en el huésped, por lo tanto, determinan la naturaleza del microbioma nativo y la actividad del sistema inmune.(4)

Se ha confirmado que habitan alrededor de 4257 diferentes especies de microbios (bacterias, hongos, metamonadas, amoebozoas y arqueas) en nueve sitios específicos del cuerpo humano (sangre, intestino, pulmón, mucosa, nariz, superficie ocular, cavidad oral, piel y vagina).(4)

1.2.1. Proyecto del Microbioma Humano

El programa de diez años del Proyecto de Microbioma Humano (HMP, por sus siglas en inglés) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), se llevó a cabo en dos fases (HMP1 y HMP2) las cuales desarrollaron secuencias de referencia para respaldar el muestreo de referencia en todo el cuerpo. El HMP1 se centró en la caracterización de comunidades microbianas de numerosos sitios del cuerpo (cavidad oral, cavidad nasal, vagina, intestinos y piel) en un estudio de referencia de sujetos adultos sanos. El HMP2 amplió el repertorio de propiedades biológicas analizadas tanto para el huésped como para el microbioma en tres estudios que se enfatizaron en afecciones representativas asociadas al microbioma: embarazo y parto prematuro, enfermedades inflamatorias del intestino y prediabetes; fases que se esquematizan en la figura 1.(5)

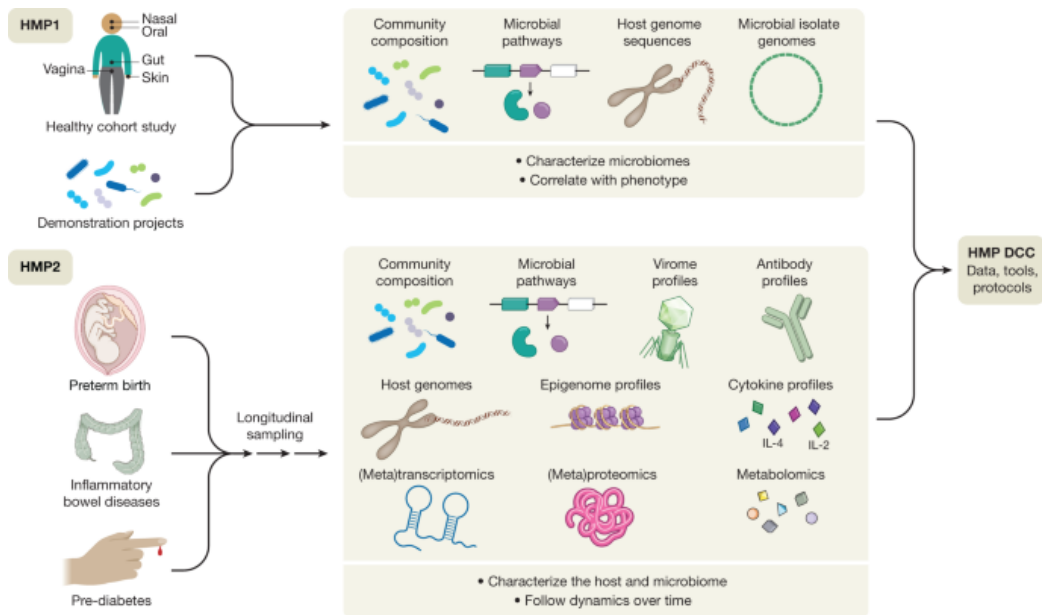


Figura 1. Primera y segunda fase del HMP de los NIH. (1)

Ambas fases tocan fondo en el análisis de las comunidades de microorganismos que habitan en la boca del ser humano, por lo que sus avances y actualizaciones son relativamente recientes y los estudios

contemporáneos continúan exponiendo una gama convincente de hallazgos novedosos y preguntas abiertas por resolver.

Cada ser humano parece portar su propio conjunto, en gran parte individual, de cepas microbianas que se adquieren temprano en la vida, difieren entre entornos y poblaciones y pueden persistir durante años o sufrir relativamente transiciones rápidas. Uno de los principales hallazgos del HMP1 fue que la composición taxonómica del microbioma por sí sola a menudo no se correlacionaba bien con el fenotipo del hospedador; esto tendía a predecirse mejor mediante la función molecular microbiana prevalente o la composición personalizada específica de la cepa. Este hallazgo sirvió como base para el desarrollo de la segunda fase, el HMP2 o fase integrativa, que fue diseñada para explorar la interacción huésped-microbioma, incluida la inmunidad, el metabolismo y la actividad molecular dinámica, para obtener una visión más holística de las interacciones huésped-microbio a lo largo del tiempo. (5)

1.3. Microbiota normal de la boca

En los últimos años ha habido un interés creciente por conocer la microbiota bucal y su relación con el estado de salud bucal y con las enfermedades locales y sistémicas. El estudio de la ecología microbiana oral representa otra conexión emergente entre la salud oral y sistémica, abriendo la posibilidad de nuevas perspectivas diagnósticas y terapéuticas. La microbiota oral representa un grupo heterogéneo de especies microbianas que colonizan todas las superficies de la cavidad bucal. Se han identificado alrededor de 700 especies bacterianas en la cavidad oral y el 35% de ellas no se han cultivado. Recientemente los resultados de estudios basados en la secuenciación del genoma han comenzado a arrojar luz sobre la existencia de patrones microbianos específicos del sitio que podrían considerarse como “microbiota oral saludable”. Sin embargo, el principal obstáculo para esta definición es la composición sumamente variable de las comunidades microbianas. Por otra parte, se ha estudiado y detallado a fondo el desequilibrio ecológico de la

comunidad microbiana, llamado disbiosis, el cual se caracteriza por la pérdida de microbios beneficiosos, la expansión de microbios patógenos y la pérdida generalizada de la diversidad microbiana. (6)

En los últimos años, con la finalización del HMP, las personas se han vuelto cada vez más conscientes de los microbios orales, pero no han analizado más que la microbiota oral en enfermedades orales como caries, enfermedad periodontal y cáncer oral. Existe evidencia de que la microbiota oral está estrechamente relacionada con enfermedades sistémicas, incluida artritis reumatoide, los resultados adversos del embarazo y las enfermedades cardiovasculares. Cabe destacar que un gran número de microorganismos orales ingresan al tracto digestivo desde la cavidad bucal a través de la saliva y presentan una relación particularmente estrecha con las enfermedades digestivas. La microbiota oral se puede utilizar como dianas para tratar enfermedades orales y sistémicas, por lo que en el futuro, ésta puede convertirse en un nuevo objetivo para el tratamiento de determinadas enfermedades.(7)

1.3.1. Composición del microbioma oral

La cavidad bucal es un entorno complejo que abarca pequeños hábitats microbianos distintos, como dientes, mucosa bucal (que incluye paladar blando y duro) y lengua, que forman un sistema ecológico heterogéneo rico en especies. Existen numerosos microorganismos en la boca, entre los que se encuentran bacterias, hongos y virus, entre otros. Las bacterias son los principales habitantes de la boca.(7)

La cavidad bucal del bebé suele estar estéril al nacer, excepto quizá por algunos organismos adquiridos del canal del parto de la madre. Unas horas más tarde, los organismos de la boca de la madre (o de la enfermera) (transmisión vertical), y posiblemente algunos del medio ambiente se establecen en la boca. Una vez establecida esta comunidad, el microbioma oral estará formado por especies de bacterias grampositivas y gramnegativas,

las cuales se representan a continuación en la figura 2, incluidas las anaerobias estrictas y las anaerobias facultativas. La flora bucal es dinámica y su composición cambia a medida que la biología de la cavidad bucal se modifica con el tiempo.(8)

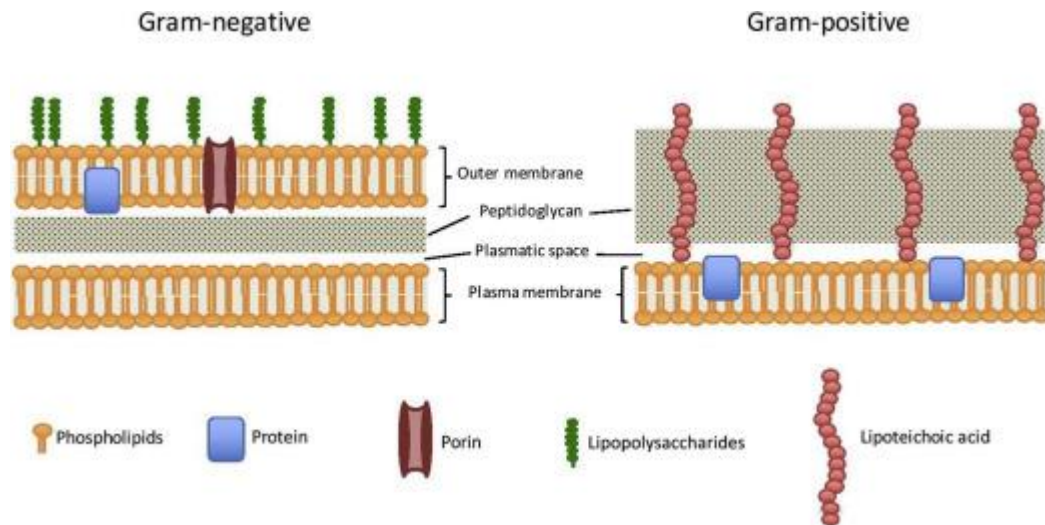


Figura 2. Bacterias grampositivas y gramnegativas basadas en diferencias estructurales de sus paredes celulares. (2)

El microbioma oral continúa creciendo en diversidad a lo largo del tiempo hasta que la composición de este complejo ecosistema alcanza un equilibrio entre la microflora residente y las condiciones ambientales locales, donde se dice que existe una comunidad clímax. En esta etapa, la flora oral permanece estable, aunque la alteración de factores ambientales críticos en un sitio debido a cambios en la dieta, los niveles hormonales y la higiene bucal, por ejemplo, puede alterar esa “homeostasis microbiana”, llamada eubiosis, y favorecer una microbiota asociada a la enfermedad, la llamada disbiosis. La transmisión horizontal de microorganismos, especialmente patógenos periodontales, puede ocurrir por contaminación interpersonal, por lo tanto, la flora oral normal monta una respuesta activa, permaneciendo siempre como un sistema altamente dinámico. (8)

1.3.1.1. Composición oral bacteriana

Las bacterias bucales son los componentes principales de la microbiota bucal. Las bacterias orales comunes incluyen *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Staphylococcus* y *Lactobacillus*. *S. mutans* es el componente principal de la microbiota oral y es uno de los componentes principales de la placa dental. También es el principal patógeno de la caries, que es la enfermedad infecciosa bacteriana que tiene la mayor incidencia entre las enfermedades bucales.(8) Al mismo tiempo, la disposición bacteriana en la boca se establece en diferentes estructuras anatómicas y orgánicas: dientes, mucosa bucal (que incluye paladar blando y duro), lengua y biofilm; organización que se representa en la figura 3.

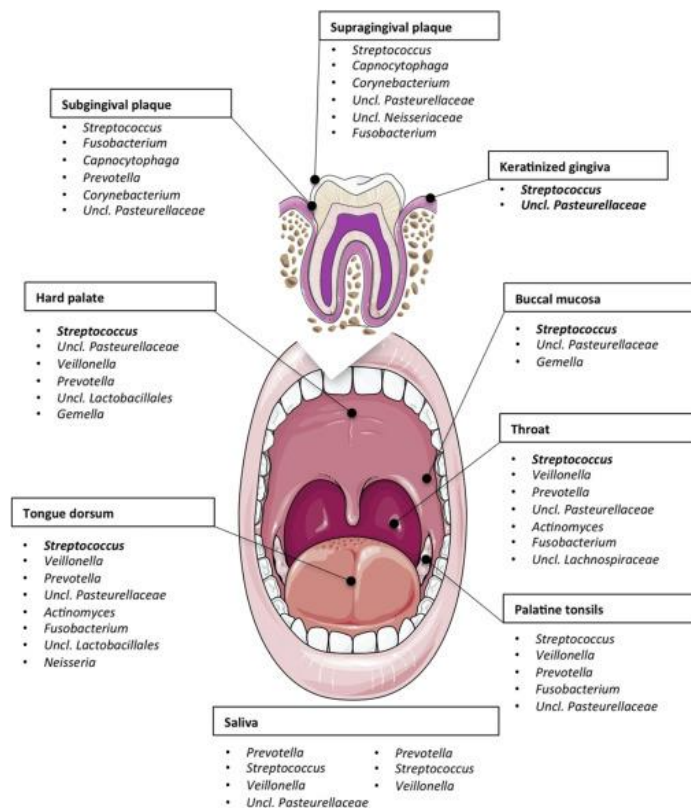


Figura 3. Distribución anatómica de las bacterias en la cavidad oral. (3)

En un adulto saludable, las comunidades microbianas orales son dominadas por seis principales filos taxonómicos que constituyen cerca del 96% del total

de las bacterias orales, siendo: Firmicutes (incluye las especies *Streptococcus*, *Gamella*, *Eubacterium*, *Salmonella* y *Veillonellas*), Bacterodietes (*Porphyromonas*, *Prevotella* y *Capnocytophaga*), Actinibacyeria (*Actinomyces*, *Atopobium* y *Rothia*), Proteobacteria (*Neisseria*, *Eikenella* y *Campylobacter*), Fusobacteria (*Fusobacterium* y *Leptotrichia*) y por último las Espiroquetas.(9)

1.3.1.2. Composición oral fúngica

En la boca humana se pueden encontrar 85 especies diferentes de hongos, entre estos hongos el más importante es *Candida*. *Candida* es un microorganismo que mantiene neutralidad cuando la microbiota oral es normal; sin embargo, cuando se rompe el equilibrio de la microbiota oral, *Candida* buscará la oportunidad de atacar al tejido oral. *Candida* forma una biopelícula con *Streptococcus* para desempeñar un papel patógeno.(8)

1.3.1.3. Composición oral vírica

Los virus, principalmente los fagos, también forman parte de la microbiota oral. El tipo de fago en la boca es constante durante todas las etapas de la vida. Otros virus no originales también pueden aparecer en la boca cuando existen ciertas enfermedades en el cuerpo humano. El más común es el virus de las paperas, virus de la hepatitis B, el VPH y el VIH. (8) En ocasiones, dependiendo de las condicionantes ambientales y factores predisponentes, es posible encontrar virus del herpes simple, otros herpes virus (como el de la varicela Zóster y virus de Epstein Barr), hepatitis A, B y C, influenza, sarampión, rinovirus, rubeola, dengue y virus del ébola.(10)

1.3.1.4. Composición oral arquea

En el microbioma oral, las arqueas representan una pequeña minoría, restringiéndose a un pequeño número de filotipos de metanógenos (anaerobios estrictos que producen metano) y son: Thermoplasmatales, Methanobrevibacter, Methanobacterium, Methanosarcina y Methanosphaera. Aunque la relación entre arquea y hospedero humano todavía no está

totalmente comprendida, se piensa que estos microorganismos pueden desempeñar un papel en el establecimiento de ciertas patologías en las mucosas, favoreciendo el crecimiento de ciertos grupos bacterianos.(10)

Capítulo 2 Infección

2.1. Generalidades

Rodríguez et al (11), en su estudio del 2017, definen como infección al proceso de proliferación de suficientes bacterias en el seno de los tejidos, que pueden desarrollar la capacidad agresiva necesaria para inducir fenómenos locales propios (como la inflamación) del sistema inmune como respuesta ante estas agresiones. Algunos microorganismos liberan sustancias tóxicas elaboradas por ellos mismos (exotoxinas) desde el lugar donde han sido inoculados. A partir de la respuesta inflamatoria local, se estimulan mediante la liberación de numerosos mediadores, varias respuestas generales capaces de condicionar el estado de salud de un paciente.

El equilibrio establecido entre los factores de patogenicidad o virulencia del microorganismo y los factores del huésped representados por su respuesta inmune defensiva tendrá como consecuencia que la relación se establezca como colonización (el microorganismo vive y se multiplica en el huésped, pero sin causar daño, relación de tipo comensalismo), como infección clínica o latente (cuando se limita por la respuesta inmune del huésped) o bien dará lugar a una auténtica enfermedad. Por consiguiente, la enfermedad infecciosa es la expresión clínica de la infección, un muy variado conjunto de signos y síntomas que traducen tanto el daño producido por el microorganismo patógeno como el resultado de la inflamación producida por la respuesta del huésped, ejemplo representado en el esquema de la figura 4.(12)

Las infecciones pueden ser causadas por microorganismos que pertenecen a la microbiota que coloniza habitualmente al huésped (infecciones endógenas) o por una contaminación directa por microorganismos del ambiente (infecciones exógenas), en la tabla 1 se enlistan las infecciones causadas por diferentes bacterias. El conocimiento de estas rutas permite establecer mecanismos eficaces de control y prevención de las infecciones.(12)

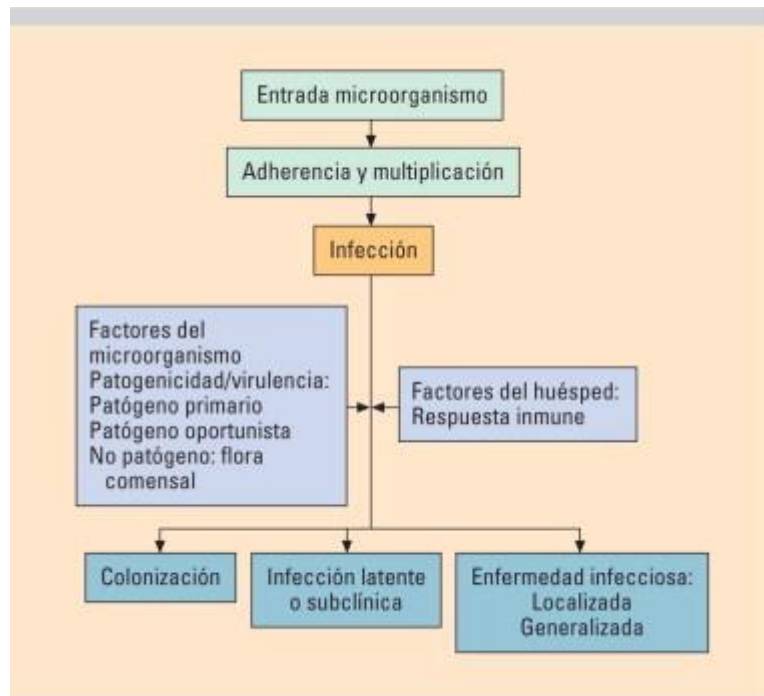


Figura 4. Fisiopatología general de la enfermedad infecciosa. (4).

La clasificación de las enfermedades infecciosas puede establecerse en torno a múltiples criterios. Podrían clasificarse según su evolución temporal en agudas o crónicas. Desde un punto de vista microbiológico, se estudian de acuerdo con el agente etiológico responsable. Por último, desde un punto de vista clínico, su estudio se puede realizar a través de la presentación sindrómica de las enfermedades y/o de su localización topográfica. En la tabla 1, se muestran algunos de los principales patógenos del género bacteriano que son de importancia para el hombre desde el punto de vista etiológico y clínico.(12)

La patogenia de las enfermedades infecciosas depende de la interacción del agente infeccioso con el huésped (y sus consecuencias, la enfermedad), que está determinada por factores propios del patógeno y la respuesta del huésped. (12)

Tabla 1

Cuadros clínicos producidos por algunas bacterias :

| | Enfermedades típicas | Vía de transmisión |
|------------------------------------|--|--|
| Bacterias gramnegativas | | |
| <i>Escherichia coli</i> | Gastroenteritis, infecciones urinarias, meningitis neonatal | Fecal-oral, endógena |
| <i>E. coli</i> O157:H7 | Diarrea, síndrome hemolítico-urémico | Fecal-oral, |
| <i>Salmonella enterica</i> | Gastroenteritis | Fecal-oral |
| <i>Salmonella typhi</i> | Fiebre tifoidea | Fecal-oral |
| <i>Shigella dysenteriae</i> | Disentería bacilar | Fecal-oral |
| <i>Yersinia pestis</i> | Peste | Vector |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Infecciones oportunistas, neumonías, celulitis, foliculitis... | Nosocomial, alimentos, contacto, endógena |
| <i>Bordetella pertussis</i> | Tosferina | Respiratoria |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Meningitis, neumonía, sinusitis | Respiratoria |
| <i>Helicobacter pylori</i> | Úlceras gastroduodenales | Alimentos ? |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | Gastroenteritis | Fecal-oral, alimentos |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Gonorrea | Vía sexual |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | Meningocemia y meningitis | Respiratoria, contacto |
| <i>Brucella</i> spp. | Brucelosis | Zoonosis, alimentos |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | Infecciones anaerobias (abscesos) | Endógena |
| Bacterias grampositivas | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Toxiinfección alimentaria, celulitis, infecciones de heridas, shock tóxico... | Alimentos, contacto, endógena, nosocomial... |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | Amigdalitis, escarlatina, fascitis necrotizante... | Contacto |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Neumonía, otitis media, meningitis | Respiratoria, endógena |
| <i>Bacillus anthracis</i> | Carbunco | Respiratoria, contacto |
| <i>Bacillus cereus</i> | Toxiinfección alimentaria | Alimentos, contacto, endógena, nosocomial... |
| <i>Clostridium tetani</i> | Tétanos | Inoculación |
| <i>Clostridium perfringens</i> | Infecciones necrotizantes de piel y tejidos blandos, toxiinfección alimentaria, infecciones uterinas | Fecal-oral, alimentos |
| <i>Clostridium botulinum</i> | Botulismo | Alimentos |
| <i>Clostridium difficile</i> | Diarrea asociada a antibióticos | Endógena, nosocomial, contacto |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | Difteria | Respiratoria |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Listeriosis (meningitis, bacteriemia) | Alimentos |
| Otras | | |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Tuberculosis | Respiratoria |
| <i>Mycobacterium leprae</i> | Lepra | Contacto |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | Tracoma, linfogranuloma venéreo | Vía sexual, contacto |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | Neumonía | Respiratoria |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Neumonía | Respiratoria |
| <i>Rickettsias</i> | Tifus (fiebres manchadas) | Vector |
| <i>Treponema pallidum</i> | Sífilis | Vía sexual, contacto |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> | Enfermedad de Lyme | Vector |
| <i>Nocardia</i> | Nocardiosis, abscesos cerebrales | Respiratoria |
| <i>Actinomyces</i> | Abscesos abdominales, cervicofaciales | |

Tabla 1. Cuadros clínicos producidos por algunas bacterias. (1)

2.2. Infecciones odontogénicas

La cavidad oral es el primer segmento del aparato digestivo y comunica directamente con el exterior, por lo que no es una cavidad aséptica. Recubierta por mucosa, encontramos las glándulas salivales y los dientes. Posee una variada flora comensal (microbioma oral), aerobia y anaerobia en equilibrio con el huésped. Como en el resto de la naturaleza, en el microbioma oral tan solo una muy pequeña fracción de las bacterias se encuentra en forma planctónica o de libre flotación, la mayoría existen en calidad de biofilm o biopelícula. Esta biopelícula está compuesta por una matriz polimérica extracelular producida por las propias bacterias que forma una estructura en la que permanecen coagregados los diferentes microorganismos y que se adhiere a sustratos o superficies permanentes.(13)

La cavidad oral ofrece las condiciones idóneas para que esta abundante flora oral se prolifere de manera organizada formando biopelículas. Las facilidades para la progresión de la microbiota oral se debe a factores propios de la boca como temperatura, humedad y aporte de nutrientes por parte de la saliva y el líquido crevicular; y por otro lado, ofrece una amplia superficie dental a la cual adherirse. La mayoría de las bacterias de la microbiota oral ejercen una relación simbiótica con el huésped, sin embargo, cuando el equilibrio de este ecosistema microbiano se rompe, se abre la pauta para la formación de patologías infecciosas bucales sumamente frecuentes.(13)

Estas infecciones bucales se clasifican en odontogénicas y no odontogénicas. Las odontogénicas son las más frecuentes y se producen a partir de las estructuras dentales y periodontales. Las no odontogénicas derivan de estructuras como mucosas, glándulas, lengua, etc.(14)

Una infección odontogénica es una infección del alvéolo, mandíbula o cara que se origina en un diente o a partir de sus estructuras de soporte. Las causas más comunes son la caries dental, tratamientos de conductos radiculares fallidos, pericoronitis y enfermedad periodontal. La infección comienza

localmente alrededor de un diente y puede permanecer localizada a la región donde inició, o puede propagarse a áreas adyacentes o distantes. El curso de la infección depende de la virulencia de la bacteria, los factores de resistencia del huésped y la anatomía regional.(15)

2.2.1. Presentaciones clínicas

La presentación clínica de una infección odontogénica es altamente variable dependiendo de la fuente de infección, si la infección se localiza o si se ha diseminado. Como todas las infecciones, los signos y síntomas clínicos son dolor/sensibilidad, enrojecimiento y aumento de volumen. Los pacientes con infecciones dentales superficiales.(15)

2.2.2. Caries y pulpitis

La caries es una enfermedad infecciosa multifactorial que resulta en la destrucción del esmalte dental. su prevalencia es muy alta, hasta un 90% en adultos. Inicialmente es asintomática, hasta que alcanza tejidos dentales profundos e inicial la pulpitis, causando dolor intenso a distintos estímulos físicos, térmicos y químicos.(13)

2.2.3. Pericoronitis

Es una infección de la mucosa que recubre la corona del diente parcialmente erupcionado. Es frecuente en la erupción del tercer molar inferior.(13)

2.2.4. Gingivitis

La gingivitis es la inflamación de la encía causada por la acumulación de placa dentobacteriana. Se limita a este tejido sin afectar al resto de las estructuras de soporte del diente y se caracteriza por la presencia de sangre a la palpación o contacto físico con la encía. Es un proceso frecuente en adultos (50%) pero reversible.(13)

2.2.5. Periodontitis

Progresión de la gingivitis que afecta a las estructuras de soporte del diente, pérdida que se representa en la figura 5. Inicialmente es asintomática, su

avance conlleva a la destrucción de las estructuras que fijan el diente (hueso, cemento, encía y ligamento).(13) Afecta al 30% de los adultos y se clasifica de la siguiente manera:

- Crónica
- Agresiva
- Como manifestación de enfermedades sistémicas



Figura 5. Periodontitis. (5)

2.2.6. Enfermedades periodontales necrosantes

Engloba a las entidades llamadas gingivitis ulcerativa necrosante (GUN), periodontitis ulcerativa necrosante (PUN) y estomatitis necrosante (EN). Se diferencian entre ellas por su grado de severidad de afectación. Actualmente su prevalencia es muy baja y puede asociarse a infección por VIH.(13)

Características1:

- GUN: infección que ataca la encía, con ulceración dolorosa en las papilas interdentes. Cursa con halitosis característica.
- PUN: progresión de la GUN que afecta a las estructuras de soporte del diente.
- EN: cuando la necrosis progresa a planos profundos por debajo de la línea mucogingival e incluye la mucosa orofaríngea, el labio o la lengua, produciendo osteítis y fístulas.

2.2.7. Mucositis periimplantaria

Es un proceso reversible de inflamación de la encía periimplantar por el acúmulo de placa dentobacteriana. Puede aparecer hasta el 50% de los implantes. Sigue el mismo patrón de colonización bacteriana, así como la respuesta de la mucosa periimplantaria, por lo que cursa con sangrado al sondaje por el odontólogo.(13)

2.2.8. Periimplantitis

Proceso inflamatorio destructivo alrededor de un implante osteointegrado que conduce a la formación de una bolsa periimplante y a la destrucción del hueso circundante desencadenando la formación de biofilm en la superficie del implante como se muestra en la figura 6. Se presenta en el 16% de los implantes y el 26% de los pacientes. Cursa con dolor, inflamación y, en algunos casos, supuración.(13)



Figura 6. Periimplantitis. (5)

2.2.9. Abscesos periodontales

Infección purulenta localizada en los tejidos periodontales. Pueden ser causados por necrosis pulpar, por infecciones periodontales, pericoronitis, por traumatismos o por una cirugía. Son causa frecuente de consultas de urgencia. Según su origen se clasifican de la siguiente manera(13):

- Absceso gingival, como se puede apreciar en la figura 7: doloroso, localizado en la encía marginal e interdental.



Figura 7. Absceso gingival. (5)

- Absceso periapical o dentoalveolar: afecta a los tejidos circundantes a la raíz dental tras la afectación pulpar originada por una caries. Puede cursar con exudado purulento. Se caracteriza por dolor intenso, constante y de larga duración a la percusión del órgano dental afectado.
- Absceso periodontal: al alcanzar la pared gingival de una bolsa periodontal profunda. Puede cursar de forma aguda o crónica y ser asintomático si drena espontáneamente.
- Absceso pericoronar: sobre la mucosa que cubre un diente parcialmente erupcionado.

2.2.10. Celulitis odontogénica

Afectación de los espacios cervicofaciales por extensión de un absceso odontogénico, con afectación del estado general y fiebre. La atención clínica dependerá de los espacios afectados y puede implicar la derivación para tratamiento intrahospitalario.(13)

2.2.11. Etapas de progresión de la infección

Las etapas de progresión de la infección son: inoculación, celulitis y absceso. Las diferencias entre celulitis y abscesos se basan en la duración, el dolor, el tamaño, la localización, la palpación, pus, gravedad y tipo de bacteria. En la tabla 2 se describen los estadios de la progresión de la infección.(16)

| Características | Inoculación | Flegmón (celulitis) | Absceso |
|--------------------------|---------------|------------------------------|-----------------|
| Tiempo de evolución | 0-3 días | 2-7 días | > 5 días |
| Dolor | Leve-moderado | Severo | Moderado-severo |
| Tamaño | Pequeño | Grande | Pequeño |
| Localización | Difusa | Difusa | Localizado |
| Consistencia a palpación | Suave | Pétrea o indurada | Fluctuante |
| Fluido del tejido | Edema | Serosanguinolento, pus (+/-) | Pus (+) |
| Grado de severidad | Leve | Severo | Moderado-severo |
| Bacterias predominantes | Aerobios | Mixta | Anaerobios |

Tabla 2. Estadios de las Infecciones Odontogénicas. (2)

Durante el curso de una infección la celulitis se considera la fase inicial y el absceso la etapa final; se debe realizar drenaje quirúrgico como se muestra a continuación en las figuras 8 y 9; y la colocación de un catéter del medio bucal y espacios aponeuróticos al medio externo con el fin de continuar con la vía de drenaje como se muestra en la figura 10.(16)



Figura 8. Marcaje quirúrgico para drenaje de absceso. (6)



Figura 9. Diseción de planos profundos y salida de material purulento. (6)

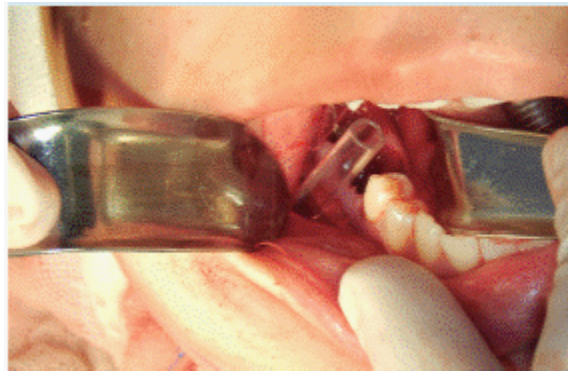


Figura 10. Colocación de catéter para drenaje. (6)

2.2.12. Microbiología

La patogénesis de la infección odontogénica es polimicrobiana, compuesta por varios anaerobios facultativos, como el grupo de los *Streptococcus viridans* y el grupo *Streptococcus anginosus*, y anaerobios estrictos, especialmente cocos anaerobios, especies de *Prevotella* y *Fusobacterium*. Los aislados dominantes son bacilos gramnegativos estrictamente anaerobios y cocos grampositivos, además de estreptococos facultativos y microaerófilos. Las bacterias anaerobias superan en número a las bacterias aerobias en una proporción de 3:1. Estudios recientes realizados con de microbiología cuidadosas en condiciones anaerobias estrictas junto con el uso de técnicas moleculares particulares, han identificado varios microorganismos de difícil cultivo y han ampliado el conocimiento de la microflora asociada a infecciones

dentales.(15) En la tabla 3 se clasifican de acuerdo a la tinción de gram las bacterias que se encuentran con frecuencia en las infecciones dentales.

Tabla 3
Bacterias que se encuentran con frecuencia en infecciones dentales

| Bacterias gramnegativas | Bacterias grampositivas |
|---|---|
| <i>Bacteroides</i> <i>Prevotella spp</i> <i>P. intermedia</i> <i>P. nigrescens</i> <i>P. nigrescens</i> <i>P. oris</i> <i>Bacteroides forsythus</i> <i>Porphyromonas spp</i> <i>P. endodontalis</i> <i>P. gingivalis</i> | <i>Firmicutes</i> <i>Streptococcus spp</i> <i>S. anginosus</i> <i>S. constellatus</i> <i>S. intermedius</i> <i>Parvimonas micra</i> (antes <i>Peptostreptococcus)</i> |
| <i>Fusobacteria</i> <i>Fusobacterium</i> <i>F. nucleatum subsp. nucleatum</i> <i>F. nucleatum subsp. polymorphum</i> <i>F. nucleatum subsp. vincentii</i> <i>F. nucleatum subsp. animalis</i> <i>F. periodonticum</i> | <i>Actinomyces spp</i> |
| <i>Veillonella parvula</i> | Lactobacilos anaerobios |
| <i>Eikenella corrodens</i> | |

Tabla 3. Bacterias que se encuentran con frecuencia en las infecciones dentales. (3)

2.3. Infecciones bucales no odontogénicas

Como anteriormente se mencionó en la clasificación de las infecciones bucales las no odontogénicas derivan de estructuras como mucosas, glándulas, lengua, etc.(14)

2.3.1. Sialodentitis

Se trata de la inflamación de forma crónica o aguda de las glándulas salivales; afecta principalmente la glándula parótida en niños entre ocho meses y dieciséis años de edad. Se caracteriza por dolor, tumefacción de la glándula y fiebre; disminución de la secreción salival, esta es de aspecto blanquecino y de consistencia grumosa. En ocasiones puede haber presencia de pus en el

orificio de salida del conducto de Stenon. Además particularidad de la infección son sus episodios múltiples que ceden de manera espontánea tan inexplicablemente como aparecieron. Los microorganismos causales generalmente son estreptococos: *viridans*, *salivarius* y *pneumoniae*.(17)

2.3.2. Mononucleosis infecciosa

Infección que afecta principalmente el tejido linfático, el periodo de incubación varía de 4 a 49 días. El cuadro clínico presenta fiebre, cefalea escalofríos, pérdida del apetito, inflamación y enrojecimiento de amígdalas, tos, náuseas, vómito, esplenomegalia y frecuentemente hepatitis. En los primeros días de la enfermedad hay leucopenia y luego leucocitosis. Así mismo se observa gingivitis, estomatitis aguda, petequias palatinas, úlceras y formación de una membrana blanca grisácea en varias zonas de la mucosa oral. La prueba de Paul-Bunell positiva es patognomónica. Causada por el virus de Epstein-Barr y conocida como “enfermedad del beso” ya que se transmite por intercambio de saliva.(17)

2.3.3. Osteomielitis

Es una infección extensa del hueso que involucra la porción esponjosa, la médula ósea, la corteza y el periostio. Su etiología en ocasiones se asocia con heridas durante el parto, cuando el obstetra introduce el dedo en la boca del bebé y raspa la mucosa bucal; puede ser por la succión de un objeto extraño; por infecciones que se originan en la nariz. Las infecciones odontogénicas son la causa más frecuente, seguida de enfermedades periodontales, tumor o quiste y después de una cirugía o fractura.(17)

Se manifiesta con un inicio brusco, evolución de manera rápida con fiebre alta, pulso acelerado y vómito. Cuando se vuelve crónica, la evolución es lenta, fiebre baja y el dolor moderado. Los signos más importantes son la tumefacción de la cara, edema palpebral, puede haber abscesos subperiósticos y presentan importante acción bacteriana que causa

secuestros óseos que prologan el proceso. Los microorganismos causales más frecuentes son *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus albus*.(17)

2.3.4. Parotiditis

Es una enfermedad aguda de las glándulas salivales, principalmente de la parótida, puede limitarse a ésta o diseminarse a otros órganos; la complicación más frecuente es la orquitis, uni o bilateral que en ocasiones deja secuelas de esterilidad y sordera. Se adquiere por aspiración de gotas de saliva o por contacto con objetos contaminados. Su manifestación clínica inicia con cefalea, escalofríos, fiebre y vómito; dolor retroauricular, inflamación firme de las glándulas parótidas las cuales comienzan a producir un exudado serofibrinoso. En los testículos hay congestión, hemorragia y destrucción de túbulos seminíferos. Esta infección es causada por un paramixovirus que puede aglutinar y hemolizar a los eritrocitos.(17)

2.3.5. Mucormicosis

Es una infección rara, también conocida como zigomicosis o ficomicosis; es causada por hongos oportunistas en individuos debilitados. Existen cuatro formas: rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal y diseminada. La más frecuente es la rinocerebral y causa signos y síntomas en boca, cráneo y estructuras faciales. Una vez adquirido el hongo erosiona las arterias causando trombos, isquemia y necrosis de los tejidos circundantes. Sus manifestaciones clínicas inician con fiebre, dolor de cabeza, malestar general, dolor facial, epistaxis, inflamación periorbitaria o perinasal, edema, ptosis palpebral, parestesia de los músculos extraoculares y letargia progresiva. La necrosis lleva a la ulceración y perforación del paladar; la úlcera está demarcada con una escara necrótica negra a través de la cual se observa el hueso. Una complicación frecuente es la invasión a las órbitas. Es producida por hongos Mucoraceae, *Rhizopus* y *Mucor*. Hay factores de riesgo importantes como diabetes mellitus mal controlada, enfermedades hematológicas malignas, quemaduras, desnutrición, uremia, cirrosis, VIH SIDA, recién

trasplantados de órganos, administración reciente de quimioterapia y terapia inmunosupresora.(17)

Capítulo 3 Principios de farmacoterapia antimicrobiana

3.1. Generalidades

Muchas enfermedades infecciosas que alguna vez fueron consideradas como incurables o letales, hoy son susceptibles de tratamiento gracias al desarrollo de los fármacos antimicrobianos. Estas sustancias destacan por su potente y específica selectividad de actividad en sitios que son exclusivos de procariotes y hongos o que son mucho más importantes en estos microorganismos, en comparación con las células de los seres humanos. Entre los sitios de acción de los antimicrobianos se encuentran las enzimas necesarias para la síntesis de la pared celular de las bacterias y hongos, el ribosoma bacteriano, las enzimas necesarias para la síntesis de nucleótidos y replicación del ADN, entre otros.(18)

El principal problema que contrarresta el éxito de los antimicrobianos radica en el desarrollo acelerado de microorganismos resistentes ya que estos pueden adaptarse a factores ambientales de diferentes formas efectivas y su respuesta a la presión ejercida por los antimicrobianos no es la excepción. El uso y abuso de los antibióticos han favorecido el aumento considerable de la prevalencia de patógenos resistentes a múltiples fármacos. La utilización inadecuada de los antimicrobianos incluye su uso en pacientes con escasas probabilidades de tener una infección bacteriana, su administración por periodos más prolongados de lo que se requiere y la prescripción de múltiples fármacos o antibióticos de amplio espectro cuando no se requiere.(18)

Para entender mejor el uso de antibióticos en su contexto clínico, es importante definir algunos conceptos básicos como la farmacocinética y farmacodinamia. La farmacocinética estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio en que debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo. La farmacodinamia estudia las acciones y los efectos de los fármacos en el organismo. Su conocimiento proporciona información importante para predecir

la acción terapéutica o toxicidad. Ejemplos farmacodinámicos clásicos incluyen la concentración inhibitoria mínima (CIM), la concentración bactericida mínima (CBM) y la tolerancia.(19)

De acuerdo con estos parámetros, existen dos grandes grupos de agentes antimicrobianos. Los agentes concentración-dependientes (ej. aminoglucósidos y quinolonas) que logran su mayor efecto bactericida cuando alcanzan concentraciones mayores a la CIM, es decir, a mayor concentración, mayor actividad bactericida. Por otro lado, los antibióticos tiempo-dependientes (ej. β -lactámicos, glucopéptidos y macrólidos); su concentración debe superar a la CIM durante el 40%-60% de intervalo de administración. Concentraciones muy altas no aumentan la actividad bacteriana; en el caso de los β -lactámicos, es el tiempo en que permanece el antibiótico por encima de la CIM el parámetro más útil para predecir la eficacia del tratamiento. (19)

3.2. Terapéutica de espectro reducido

La antibioticoterapia de espectro reducido consiste en la utilización de antimicrobianos que tienen actividad limitada contra ciertos microorganismos. La prescripción de estos fármacos se caracteriza por el mismo esquema empírico en el que se ha basado para el resto de los antimicrobianos y un ejemplo de antibióticos son la cefalexina, sulfametoxazol con trimetoprima, clindamicina, vancomicina y cefazolina.(20)

En caso de que se considere necesario implementar el uso de antibióticos en para el tratamiento de una infección odontogénica, se recomienda el empleo de los de espectro reducido, seleccionándolos en función del microorganismo causal y de las resistencias conocidas y pautándolos en regímenes cortos, pues no hay evidencia de que continuar con por tiempos prolongados cuando los síntomas se han resuelto contribuya a la reducción de la resistencia antibiótica.(13,20)

3.3. Terapéutica de amplio espectro

La antibioticoterapia de amplio espectro consiste en el uso de antimicrobianos que actúan contra una amplia gama o variedad de bacterias patógenas, tanto grampositivas como gramnegativas. Los antibióticos de amplio espectro se recomiendan solo en pacientes inmunodeprimidos o pacientes con signos sistémicos de enfermedad. Las directrices definen los signos sistémicos de enfermedad como la presencia de dos o más criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sin embargo, se continúan administrando antibióticos de amplio espectro para pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos (SSTI por sus siglas en inglés) no complicadas.(21)

La antibioticoterapia de amplio espectro se define como antipseudomonas y también incluye una combinación de dos antibióticos con diferente espectro de actividad para ampliar su capacidad de acción.(21) Algunos de los antibióticos de amplio espectro corresponde al grupo de los β -lactámicos, como las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.(22)

Capítulo 4 Antimicrobianos sistémicos

4.1. Mecanismo de acción de los antibióticos

Los fármacos antimicrobianos constituyen el ejemplo más espectacular de los avances de la medicina debido a su mecanismo de acción que, como anteriormente se ha mencionado, es un método potente, específico y eficaz para combatir las enfermedades infecciosas. Por desgracia, conforme ha crecido la necesidad en años recientes, ha disminuido el desarrollo de nuevos antimicrobianos. A través de los estudios y actualizaciones, se han identificado los sitios moleculares más vulnerables de los antimicrobianos y en muchos casos se han reconocido y modificado. Actualmente nos encontramos en espera de la identificación de nuevos mecanismos de acción y compuestos, es posible al parecer que durante la siguiente década se dependerá de las familias de fármacos que en este momento ya se encuentran disponibles y ante el desarrollo continuo de resistencia bacteriana, se requerirá de un importante esfuerzo para mantener la eficacia de los grupos farmacológicos.(18)

4.1.2. β -lactámicos

Los compuestos β -lactámicos comprenden un grupo de antimicrobianos que comparten características químicas, mecanismo de acción, farmacología y particularidades inmunitarias, como las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.(18)

4.1.2.1. Penicilinas

Se pueden asignar a las penicilinas a uno de tres grupos(18):

- Penicilinas (ej. penicilina G). Máxima actividad contra microorganismos grampositivos, cocos gramnegativos y anaerobios no productores de β -lactamasa.
- Penicilinas antiestafilocócias (ej. nafcilina). Resistentes a las β -lactamasas de los estafilococos y estreptococos.

- Penicilinas de amplio espectro (ampicilina y penicilinas antipseudomonas). Conservan su espectro antibacteriano y tienen mejor actividad contra patógenos gramnegativos.

Mecanismo de acción: Inhiben la proliferación bacteriana por la interferencia en la síntesis de la pared celular.(18)

4.1.2.2. Cefalosporinas

Similares a las penicilinas, pero más estables ante muchas β -lactamasas bacterianas y, por lo tanto, tienen un espectro de actividad más amplio, aunque existen bacterias resistentes a este fármaco, como *Escherichia coli*. Se categorizan de acuerdo a su generación(18):

- Cefalosporinas de primera generación. Incluyen cefazolina, cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefapirina y cefradina, fármacos muy activos contra cocos grampositivos.
- Cefalosporinas de segunda generación. Los miembros de esta generación incluyen cefaclor, cefamandol, cefanocida, cefuroxima, cefprozilo, loracarfbef y ceforanida, cefoxitina, cefmetazol y cefotetan. Activos contra anaerobios y gramnegativos.
- Cefalosporinas de tercera generación. Los fármacos de tercera generación incluyen cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefdinir, cefditorén pivoxilo, ceftibuten y moxalactam. Presentan mayor cobertura de microorganismos gramnegativos.
- Cefalosporinas de cuarta generación. La cefepima es un ejemplo de este grupo de fármacos, con mayor resistencia a las β -lactamasas.

Mecanismo de acción: Inhiben la proliferación bacteriana por la interferencia en la síntesis de la pared celular.(18)

4.1.2.3. Carbapenémicos

Los carbapenémicos tienen relación estructural con los antibióticos β -lactámicos. El doripenem, ertapenem, imipenem y meropenem tiene autorizado su uso en Estados Unidos. Tienen un espectro amplio de actividad contra muchos bacilos gramnegativos, patógenos grampositivos y anaerobios y es resistente a la mayor parte de las β -lactamasas, pero no a las carbapenemasas ni a las β -metalolactamasas.(18)

Mecanismo de acción: Inhiben la proliferación bacteriana por la interferencia en la síntesis de la pared celular.(18)

4.1.2.4. Inhibidores de β -lactamasa

Estas sustancias tienen similitud estructural con los β -lactámicos pero por si solos ejercen una acción antibacteriana muy débil, por lo que precisan de una combinación penicilina-inhibidor de β -lactamasa para lograr una actividad máxima. Ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam son los inhibidores con potentes propiedades para inhibir a las β -lactamasas bacterianas, aunque no todas. Los tres inhibidores difieren ligeramente en sus aspectos farmacológicos, estabilidad, potencia y actividad, pero el espectro antimicrobiano de la combinación se determina por la penicilina acompañante, por lo que sus combinaciones son fijas con penicilinas específicas. (18)

4.1.3. Macrólidos

Constituyen un grupo de compuestos muy relacionados por la similitud en su estructura química. El fármaco prototipo es la eritromicina y fármacos semisintéticos derivados de este, la claritromicina y la azitromicina. Las tres sustancias mantienen relación y similitudes en sus propiedades antimicrobianas y comportamiento farmacológico.(18)

Mecanismo de acción: Inhibición de la síntesis de proteínas por su unión con el RNA ribosomal 50S. La actividad antibacteriana puede ser bactericida y

bacteriostática, sobre todo en concentraciones altas, para los microorganismos susceptibles. (18)

4.1.4. Sulfonamidas y trimetoprima

Las sulfonamidas son un grupo de compuestos con propiedades físicas, químicas, farmacológicas y antimicrobianas variables. Casi todas se pueden preparar como sales de sodio, que se utilizan para administración intravenosa.(18)

Mecanismo de acción: inhibición de la síntesis de ADN bacteriano mediante la inhibición de la dihidropterato sintetasa y ácido fólico, metabolito fundamental para la síntesis. La combinación de una sulfonamida con un inhibidor del dihidrofolato reductasa (sulfametoxazol y trimetoprima) tiene una actividad sinérgica o reforzamiento notorio de ambos fármacos. La combinación bactericida.(18)

4.1.5. Tetraciclinas

Las tetraciclinas son sustancias cristalinas de baja solubilidad, grupo conformado por la tetraciclina, doxiciclina, minociclina, demeclocilina y tigeciclina, esta última de espectro de acción muy amplio.(18)

Mecanismo de acción: son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que suprimen la síntesis de proteínas mediante su unión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Tiene actividad contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidos ciertos anaerobios.(18)

4.1.6. Aminoglucósidos

El grupo de aminoglucósidos es amplio e incluye a la estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina y otros. Frecuentemente se utilizan en combinación con otro tipo de antibióticos como los β -lactámicos cuando hay presencia de infecciones graves.(18)

Mecanismo de acción: el fármaco de referencia es la estreptomicina. Los aminoglucósidos son inhibidores irreversibles de la síntesis de proteínas uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma. Los aminoglucósidos inhiben la síntesis proteica en al menos tres formas diferentes: 1) interferencia con el inicio de la cadena peptídica; 2) lectura errónea del mRNA que resulta en el origen de una proteína no funcional o tóxica, y 3) disgregación de polisomas en unidades aisladas no funcionales.(18)

4.1.7. Cloranfenicol

El cloranfenicol cristalino es un compuesto neutro estable, es soluble en alcohol, pero poco soluble en agua.(18)

Mecanismo de acción: el cloranfenicol es un potente inhibidor de la síntesis proteica microbiana. Se une de manera reversible con la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro con actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, aeróbicas y anaeróbicas.(18)

4.1.8. Lincosamidas

La clindamicina es un compuesto con un radical cloro derivado de la lincomicina, un antibiótico elaborado por *Streptomyces lincolnensis*.(18)

La clindamicina, como la eritromicina, inhibe las síntesis de proteínas por interferencia con la formación del complejo de inicio y las reacciones de traslocación de aminoácidos. El sitio de unión es la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Detiene a los estreptococos, estafilococos y neumococos.(18)

4.1.9. Fluroquinolonas

Las quinolonas importantes son análogos fluorados sintéticos del ácido nalidíxico con actividad contra una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas. Los compuestos más relevantes en la terapéutica

antimicrobiana son el enoxacino, lomeflexacino, ofloxacina, pefloxacina, ciprofloxacino y levofloxacino, siendo estos dos últimos los de mayor uso.(18)

Mecanismo de acción: las quinolonas bloquean la síntesis de ADN bacteriano por inhibición de la topoisomerasa II bacteriana (DNA girasa) y la topoisomerasa IV. Poseen actividad excelente contra gramnegativos y actividad limitada contra bacterias grampositivas.(18)

Capítulo 5 Complicaciones de la terapéutica antimicrobiana en odontología

5.1. Resistencia bacteriana

Con el descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming inició la llamada “Edad de Oro” del desarrollo de los antibióticos. Sin embargo, hace más de 20 años comenzó una edad no tan dorada ya que el número de nuevos antibióticos aprobados por la FDA ha ido disminuyendo paulatina y contantemente desde 1980, con solo dos nuevas clases descubiertas en los últimos 20 años y el tema de preocupación radica en que esta disminución ha ido acompañada de un aumento en la resistencia bacteriana a los antibióticos. Aunque la no susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* a penicilinas de amplio espectro y vancomicina aumentó desde el inicio de los años 2000, la falta de nuevos fármacos para tratar las infecciones causadas por bacterias gramnegativas se ha vuelto más preocupante en los últimos 10 años. Se ha informado que las tasas de enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en Estados Unidos oscilan entre el 5.2% y el 34.7%. Mientras que los carbapenémicos son los tratamientos principales para infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE, han surgido Enterobacteriaceae (CRE), resistentes a los carbapenémicos. En Estados Unidos, las CRE se han atribuido a más de 9000 infecciones por año, 600 muertes por año y son resistentes a casi todos los antibióticos disponibles. Por otro lado, a finales del 2015, en China se identificó la cepa SHP45 de *Escherichia coli* que contiene un gen específico denominado mcr-1 (que le confiere resistencia a la colistina) y se ha extendido a otros países. La cualidad única de los antibióticos y que la distingue de las demás áreas de la farmacoterapia, es que pierden efectividad con el tiempo y si no se reemplazan continuamente, se corre el riesgo de surgir un escenario de medicamentos con efectividad limitada o nula.(23)

La resistencia antibiótica puede definirse como la capacidad de un microorganismo para sobrevivir en presencia de un compuesto tóxico (antibiótico o antiséptico), permitiendo que las bacterias se multipliquen en presencia del fármaco.(24)

5.1.1. Mecanismos de resistencia bacteriana

Las bacterias han adoptado diferentes mecanismos de evasión a la acción de antibióticos, ya sea impidiendo el acceso de ellos a los sitios blanco, por reducción de la permeabilidad de membranas, incrementando la expresión de bombas de expulsión, degradación e inactivación enzimática y/o cambio de los sitios de acción. Si estos mecanismos de defensa a antimicrobianos son insuficientes, muchas bacterias pueden utilizar otros medios de defensa que incluyen alteración intracelular y regulación de genes, estos mecanismos de defensa se representan de manera esquematizada en la figura 11.(24)

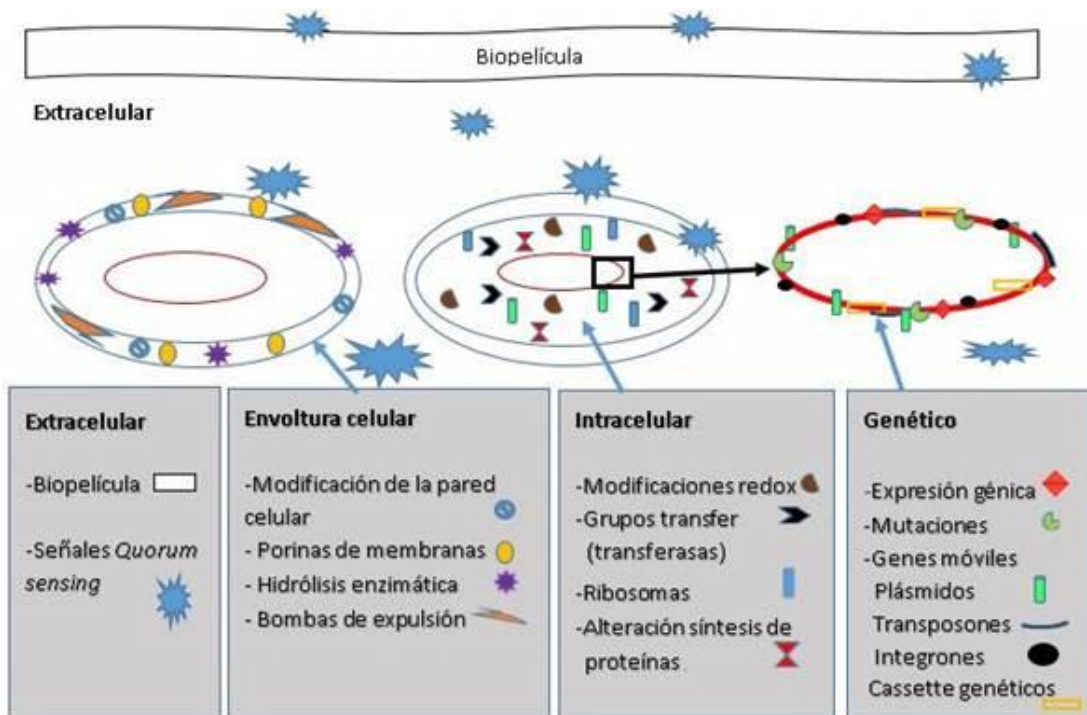


Figura 11. Organización estructural y fisiológica de los mecanismos de resistencia bacteriana. (8)

5.1.1.1. Mecanismos a nivel extracelular

Los mecanismos de resistencia bacteriana a nivel extracelular son los siguientes(24):

- Formación de biopelículas. Este mecanismo de defensa se ha denominado “biofilm bacteriano recalcitrante a antibióticos”, el cual es un proceso reversible y no heredado que desaparece cuando se interrumpe la biopelícula y las bacterias vuelven a estado planctónico.
- Sistema quorum sensing (QS). Consiste en un proceso de comunicación intercelular que se produce cuando se alcanzan elevadas concentraciones en la población con el objetivo de alcanzar acciones cooperativas que les permite

5.1.1.2. Mecanismos a nivel envoltura celular

Mecanismos de resistencia a nivel envoltura celular(24):

- Impermeabilidad de membranas. Consiste en la alteración del sitio de acción del fármaco, por ejemplo, la modificación del extremo terminal del peptidoglicano impide la unión del fármaco al sitio diana o la degradación del β -lactámico que inutiliza el antibiótico, permitiendo la síntesis de la pared celular.
- Porinas de membrana. Son estructuras proteicas que determinan la permeabilidad de la membrana externa. Los canales de porinas son la vía de entrada de antibióticos β -lactámicos y fluoroquinolonas. La modificación de las porinas afecta principalmente a esta línea de antibióticos, incluyendo carbapenémicos y cefalosporinas. Al impedir el acceso, por ende, se reduce la acción del antibiótico a nivel citoplasmático o de la envoltura celular.
- Bombas de expulsión. Mecanismo presente a nivel de la envoltura celular y que permite remover antibióticos desde el compartimiento intracelular ubicadas en la membrana citoplasmática de bacterias

grampositivas y en el espacio intermembrana de gramnegativos. Las bombas de expulsión son proteínas de membrana que facilitan la salida de sustancias hacia el exterior de la célula, teniendo la propiedad de expulsar una amplia variedad de sustancias, incluyendo los antibióticos.

- Inhibición de la síntesis de la pared celular. Se trata de la hidrólisis enzimática, ya que muchos antibióticos tienen enlaces químicos tales como amidas o ésteres, que son hidrolíticamente susceptibles. Las bacterias producen enzimas, β -lactamasas, que pueden impedir la actividad antibiótica por la orientación y escisión de estos enlaces.

5.1.1.3. Mecanismos a nivel intracelular

Mecanismos de defensa a nivel intracelular(24):

- Sistemas de Protección Ribosomal. Este tipo de sistemas dificulta la acción de antibióticos que actúan a nivel de la inhibición de la síntesis de proteínas. Es un mecanismo regulado por genes específicos de las bacterias gramnegativas. Las proteínas que codifican estos genes interactúan con proteínas ubicadas dentro del ribosoma causando un cambio conformacional del sitio de unión del fármaco al ribosoma y de esta manera se promueve su liberación del antibiótico, en ocasiones apoyado por sistemas de bombas de expulsión.
- Modificación del sitio activo. Otra forma de resistencia se basa en la capacidad de las bacterias para generar sustancias metabólicas que compiten con el sitio activo del fármaco, como sucede con la resistencia a las sulfonamidas por *S. aureus*, mecanismo conocido como alteración de las vías de metabolitos.

5.1.1.4. Mecanismos genéticos

Mecanismos de resistencia bacteriana mediante modificación genética(24):

- Mutaciones del gen. Un ejemplo de este mecanismo son las enzimas, DNA girasa y topoisomerasa IV, que participan en la síntesis de ADN,

las cuales presentan diversas mutaciones para evitar ser dañadas por los fármacos como quinolonas.

- Regulación de la transcripción. Las modificaciones del ADN también pueden modular la funcionalidad de la impermeabilidad de membranas, afectando la expresión de porinas o bombas de expulsión, lo que genera resistencia ya sea por mutaciones específicas como la inserción de elementos móviles que impiden la expresión de un gen o a través de la regulación de multirresistencia.

Finalmente, un punto importante en los mecanismos de resistencia de todos los niveles moleculares es la diseminación de genes de resistencia antibiótica, la cual es mediada por elementos extracromosomales y transferidos horizontalmente entre bacterias.(24)

5.2. Uso indiscriminado de la antibioticoterapia de amplio espectro en odontología

No existen criterios establecidos sólidos sobre qué antibiótico utilizar en la práctica odontológica y las recomendaciones consultadas en las fuentes literarias proceden de consensos de expertos y no de un fundamento científico y bien estructurado que describa un protocolo de prescripción.(13)

En la práctica odontológica, el tiempo de prescripción de la antibioticoterapia se extiende desde los 5 hasta los 10 días de administración del medicamento. No obstante, no hay evidencia de que continuar con la antibioticoterapia cuando los síntomas se han resuelto contribuya a la reducción de la resistencia bacteriana a los antibióticos. No obstante, la prescripción del tratamiento debe ser personalizada y prolongar su administración aproximadamente tres días más si los síntomas no mejoran.(13,22)

Debido a la características polimicrobianas de las infecciones odontogénicas, la omisión sobre su prevención, condiciones de los sistemas de salud actuales, lapso entre la toma de la muestra y obtención de resultados, entre otros

factores, la identificación a través de cultivos microbiológicos como herramienta para determinar el agente causal de las infecciones no es una alternativa a la que se pueda recurrir, lo que orilla a los odontólogos a la prescripción de manera empírica de los antibióticos de amplio espectro.(15)

Diferentes estudios demuestran que la amoxicilina es el antibiótico de primera elección para el tratamiento de diferentes procedimientos odontológicos entre los que incluyen la profilaxis antibiótica, prescripción en infecciones odontogénicas con diferentes grados de severidad, cirugía de terceros molares, exodoncia, etc. (2,3,13,14,19). Sin embargo, otros estudios han demostrado que la antibioticoterapia de espectro reducido ha tenido la misma eficacia que la antibioticoterapia de amplio espectro en pacientes tratados a nivel intrahospitalario por infecciones que manifiestan celulitis.(20)

5.3. Recomendaciones de farmacoterapia antimicrobiana en odontología

Actualmente el antibiótico de primera elección en el ámbito de la odontología es la amoxicilina, sin embargo:

Ante una consulta por infección odontogénica, el tratamiento local se impone. Este tratamiento consiste en la apertura cameral del diente causal con o sin limpieza de los conductos y desbridamiento. Algunas veces debe complementarse con el drenaje por vía mucosa si existe una franca colección de material purulento y supurativo.(15)

Nunca deben ser el único tratamiento y no son efectivos para el manejo y tratamiento del dolor dental.(13)

En el momento de tratar una infección de origen odontogénico y no odontogénico, la decisión no debe ser qué antibiótico instaurar sino si procede la antibioticoterapia.(13)

Cuando hay fracaso terapéutico a pesar de la antibioticoterapia, se recomienda como primer paso, reevaluar el diagnóstico antes que cambiar el antibiótico, evitando su uso indiscriminado y el incremento de las resistencias bacterianas.

Conclusiones

El elevado consumo de antibióticos derivados de procesos odontogénicos conduce a la necesidad de realizar más estudios con evidencia científica suficiente que protocolicen su indicación, tipo de antibiótico y posología. Actualización que sustituya o complemente a los consensos actuales.

La consulta odontológica y todas las actividades que derivan en la atención de un paciente requieren de actualización continua por parte del personal de la salud tanto en la práctica como en la teoría, si bien, los avances en la actualización de los antibióticos ha sido escasa a nivel mundial, los mecanismos con los que las bacterias se hacen menos susceptibles a estos avanza a una velocidad considerablemente rápida y es de carácter imperativo que los odontólogos se mantengan informados de estos cambios ya que la prescripción de antibióticos aparte de ser una práctica clínica para curar enfermedades infecciosas, también se trata de una responsabilidad social que debe ser tratada con especial cuidado para evitar, en medida de lo posible, el desarrollo de la resistencia bacteriana.

La naturaleza de las infecciones odontogénicas moderadas y severas ameritan de antibioticoterapia que evite su diseminación y complicación del estado de salud del paciente, sin embargo, el protocolo de su prescripción debe ser un proceso basado en el conocimiento claro de la enfermedad estableciendo un correcto diagnóstico, evaluando las condiciones de salud del paciente y precisando del fármaco ideal para contrarrestar los efectos del cuadro infeccioso.

Finalmente, el equilibrio entre la necesidad de uso de antibióticos de amplio espectro, su razonable prescripción y la contribución para frenar la resistencia bacteriana es la base para una correcta antibioticoterapia.

Referencias

1. Salazar Z, Ochoa A, Arcos M, Isabel C, Rea D, Sánchez S. Factores asociados a la automedicación con antibióticos, Cuenca-Ecuador, periodo 2017. AVFT [Internet]. 2018; 37(1):51–5. Available from: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/559/55960453011/index.html>
2. Rodríguez C. Preferencias de prescripción de antibióticos ante infecciones odontológicas bacterianas por estomatólogos. RCMH. [Internet]. 2015 ;21(3). Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/865/1289>
3. Caviglia I, Techera A, García G. Antimicrobial therapies for odontogenic infections in children and adolescents. Literature review and clinical recommendations. JOR [Internet]. 2016; 10;3(1). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000100002&lng=en&tlng=en
4. Tang J, Wu X, Mou M, Wang C, Wang L, Li F, et al. GIMICA: host genetic and immune factors shaping human microbiota. NAR [Internet]. 2021; 8;49(D1). Disponible en: <https://academic.oup.com/nar/article/49/D1/D715/5921285> by 81695661
5. Proctor L, Creasy H, Fettweis J, Lloyd-Price J, Mahurkar A, Zhou W, et al. The Integrative Human Microbiome Project. Nat [Internet]. 2019; 569(7758). Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41586-019-1238-8>
6. Santarelli A, Wong D, lo Muzio L. Editorial: Saliva and Oral Microbiota: From Physiology to Diagnostic and Therapeutic Implications. FiP [Internet]. 2021; 11(637599). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.637599/full>
7. Lu M, Xuan S, Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. Food SchW [Internet]. 2019; 8(1). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213453018301642>

8. Samaranayake L, Matsubara V. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. DCNA [Internet]. 2017; 61(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317562/>
9. Verma D, Garg P, Dubey A. Insights into the human oral microbiome. AOM [Internet]. 2018; 200(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572583/>
10. Sampaio-Maia B, Caldas IM, Pereira ML, Pérez-Mongiovi D, Araujo R. The Advances in Applied Microbiology [Internet]. Elsevier. 2016. [Consultado 28/03/2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065216416301095?via%3Dihub>
11. Rodríguez F, Fernández L, Ochoa M, Romero G. Algunas consideraciones sobre las infecciones posoperatorias. RCC. 2017; 56(2):46–58.
12. García J, Agüero J, Parra J, Santos M. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. MedPFMCA [Internet]. 2010; 10(49). Disponible en: <https://www.medicineonline.es/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0304541210700275>
13. Robles P, Javierre A, Moreno N, Mas A, de Frutos E, Morató M. Manejo de las infecciones odontogénicas en las consultas de atención primaria: ¿antibiótico? AtPrim [Internet]. 2017; 49(10). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656717301348>
14. Techera A, García G. Antimicrobial therapies for odontogenic infections in children and adolescents. Literature review and clinical recommendations. JOOR [Internet]. 2016; 10;3(1): 50-56
15. Ogle E. Odontogenic Infections. DCNA [Internet]. 2017; 61(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317564/>

16. López R, Téllez J, Rodríguez A. Las infecciones odontogénicas y sus etapas clínicas. *APM [Internet]*. 2016; 37(5):302–305.
17. De la Teja E, Escudero A, Madrigal G, Cadena A, Téllez J, Belmont F, et al. Infecciones de la cavidad oral (III de III). Infecciones no odontogénicas. *APM [Internet]*. 2000; 20(5):263–265.
18. Katzung G, Trevor J. *Farmacología básica y clínica [Internet]*. Segunda edición. McGraw-Hill Interamericana. 2016 [Consultado el 28/03/2021]. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliodgbsp/reader.action?docID=4676070>
19. Alvo A, Téllez V, Sedano C, Fica A. Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología. *ROCCC*. 2016 Apr;76(1). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162016000100019
20. Almulhim A, Alotaibi F. Comparison of broad-spectrum antibiotics and narrow-spectrum antibiotics in the treatment of lower extremity cellulitis. *International JHS [Internet]*. 2018; 12(6). Disponible en: orcid.org/0000-0002-3727-7543
21. Sánchez E. Necesidad de antibioterapia en cirugía menor oral. *AMF [Internet]*. 2020;16(2):102–104.
22. Hu J, Ogyu A, Cowling B, Fukuda K, Pang H. Available evidence of antibiotic resistance from extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in paediatric patients in 20 countries: a systematic review and meta-analysis. *BWHO [Internet]*. 2019; 97(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258218/>
23. Luepke K, Suda K, Boucher H, Russo R, Bonney Michael, Hunt T, et al. Past, Present, and Future of Antibacterial Economics: Increasing Bacterial Resistance, Limited Antibiotic Pipeline, and Societal

Implications. PJHPDT [Internet]. 2017; 37(1). Disponible en:
<https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.1868>

24. Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. International JoM [Internet]. 2017; 35(4). Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022017000401214

Bibliografía

1. Goodman L, Gilman A, Brunton L, Hilal-Dandan R, Blengio J, Araiza M, et al. Goodmal & Gilman: manual de farmacología y terapéutica [Internet]. Segunda edición. McGraw-Hill Interamericana. 2015 [consultado el 19/03/2021]. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliodgbmhe/detail.action?docID=3225940>
2. Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. EIMC [Internet]. 2015; 33(10). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X14003413>
3. Morejón M, Cué M. Aspectos a tener en cuenta antes de aplicar una antibioticoterapia. RCMGI [Internet]. 2005; 21(1-2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000100019

Anexos

A. Referencias de figuras

1. Proctor L, Creasy H, Fettweis J, Lloyd-Price J, Mahurkar A, Zhou W, et al. The Integrative Human Microbiome Project. *Nat* [Internet]. 2019; 569(7758). Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41586-019-1238-8>
2. Samaranayake L, Matsubara V. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. *DCNA* [Internet]. 2017; 61(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317562/>
3. Sampaio-Maia B, Caldas IM, Pereira ML, Pérez-Mongiovi D, Araujo R. The Advances in Applied Microbiology [Internet]. Elsevier. 2016. [Consultado 28/03/2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065216416301095?via%3Dihub>
4. García J, Agüero J, Parra J, Santos M. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. *MedPFMCA* [Internet]. 2010; 10(49). Disponible en: <https://www.medicineonline.es/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0304541210700275>
5. Robles P, Javierre A, Moreno N, Mas A, de Frutos E, Morató M. Manejo de las infecciones odontogénicas en las consultas de atención primaria: ¿antibiótico? *AtPrim* [Internet]. 2017; 49(10). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656717301348>
6. López R, Téllez J, Rodríguez A. Las infecciones odontogénicas y sus etapas clínicas. *APM* [Internet]. 2016; 37(5):302–305.
7. Katzung G, Trevor J. Farmacología básica y clínica [Internet]. McGraw-Hill Interamericana. 2016 [Consultado el 28/03/2021]. Disponible en:

<https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliodgbsp/reader.action?docID=4676070>

8. Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. *International JoM* [Internet]. 2017; 35(4). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022017000401214

B. Referencias de tablas

1. García J, Agüero J, Parra J, Santos M. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. MedPFMCA [Internet]. 2010; 10(49). Disponible en: <https://www.medicineonline.es/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0304541210700275>
2. López R, Téllez J, Rodríguez A. Las infecciones odontogénicas y sus etapas clínicas. APM [Internet]. 2016; 37(5):302–305.
3. Ogle E. Odontogenic Infections. DCNA [Internet]. 2017; 61(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317564/>