Antibioterapia en Periodoncia – situación actual (II)

Antibióticos y Antimicrobianos Locales

Moura e Sá A *

Falcão Costa C *

Faria Almeida R **

Bascones A ***

Moura e Sá A, Falcão Costa C, Faria Almeida R, Bascones A. Antibioterapia en Periodoncia - situación actual (II). Antibióticos y Antimicrobianos Locales. Av Periodon Implantol. 2001; 13, 2: 77-81.

RESUMEN

Presentamos una síntesis de los antibióticos locales, describiendo los sistemas de aplicación local existentes, tanto en sus indicaciones como los problemas que conllevan.

PALABRAS CLAVE

Antibióticos locales, Enfermedad periodontal

INTRODUCCIÓN

Como hemos dicho en la primera parte de este trabajo, la enfermedad periodontal tiene una etiología multifactorial en que las bacterias presentan un papel fundamental. Esto ha tenido como consecuencia la necesidad de utilizar los antibióticos como terapia adyuvante al tratamiento convencional (quirúrgico y no quirúrgico) (1,2).

En un intento de aumentar la acción de los fármacos, para obtener mayores concentraciones al nivel de la bolsa periodontal y menores reacciones adversas así como un menor riesgo de provocar resistencias bacterianas en otros lugares del organismo, se han desarrollado diferentes sistemas de aplicación local de antibióticos.

Uno de los primeros estudios fué el de Goodson y col.(3), donde definieron los criterios a los que cualquier sistema debería obedecer (esquema 1). En esta segunda parte vamos hacer un abordaje de los principales antibióticos y sus distintos dispositivos de aplicación local.

CLORHEXIDINA

No es un antibiótico, sino un antimicrobiano con eficacia comprobada en el tratamiento de la gingivitis y en la inhibición de placa, utilizado en forma de colutorio (5).

Con el objeto de utilizar este fármaco en el tratamiento de la periodontitis se ha desarrollado un sistema de liberación controlada y directa al nivel de la bolsa periodontal, el Periochip[®]. Este dispositivo ha permitido el mantenimiento de concentraciones superiores a la concentración inhibitoria mínima (125 hg/ml) por un periodo de 8 días (6).

En los estudios multicéntricos realizados, se ha comparado la utilización del chip de clorhexidina asociado al raspado y alisado radicular con el R.A.R. aislado o con el R.A.R. asociado a un chip con placebo por un periodo de 6 y 9 meses (7,8). Se han observado diferencias estadísticamente importantes, en lo que se refiere a disminución de profundidad de bolsa, sangrado al sondaje, ganancia de inserción bien como pérdida de hueso alveolar, siendo los mejores resultados los del

* Odontólogo. Clínica privada en Oporto, Portugal.

** Master de Periodoncia. Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid

*** Catedrático de Medicina Bucal y Periodoncia. Universidad Complutense de Madrid

grupo tratado con el Periochip[®] + R.A.R. (7,8,9). Pero lo que ha sido más relevante es el mayor porcentaje de localizaciones con ganancia de inserción superior a 2mm, lo que puede significar una menor necesidad al nivel local de cirugía para eliminación (4).

Se ha concluido que este chip es más eficaz cuando se coloca de 3 en 3 meses y en bolsas superiores a 5mm (10).

DOXICICLINA

La doxyciclina viene siendo utilizada desde los años 80 como antibiótico sistémico en el tratamiento de la periodontitis. Presenta concentraciones al nivel del fluido crevicular y un espectro que posibilita la eliminación de periodontopatógenos como es el *A. Actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum* *E. corrodens* (11,12).

Como antibiótico local la doxyciclina se ha incorporado a un sistema biodegradable subgingival reabsorbible con hclato de doxyciclina 10% (13).

Se han efectuado tres grandes estudios multicéntricos, donde se ha demostrado que con la utilización aislada de este dispositivo se obtenían resultados clínicos comparables a los del raspado y alisado radicular (14,15). Todavía cuando se asociaba la doxyciclina local al R.A.R. no se han observado ventajas adicionales con relación al R.A.R. aislado.

Más recientemente Steven Garret y col. (16) en un estudio en que compararon la utilización de doxyciclina aislada con el R.A.R. en pacientes de mantenimiento, por un periodo de 9 meses, concluyen que los dos tratamientos han sido igualmente eficaces en lo que respecta a la progresión de la enfermedad, lo que puede ser una ventaja con la utilización de la doxyciclina en pacientes que no requieran tratamiento convencional en los mantenimientos. No se ha demostrado que la doxyciclina pueda aumentar la colaboración (compliance) de los pacientes.

En un otro estudio, Clay Walker y col. (17) han concluido que el tratamiento con la doxyciclina local no ha resultado en un cambio del número de bacterias resistentes ni al apareamiento de nuevas resistencias al fármaco.

TETRACICLINA

El sistema de aplicación local desarrollado con este fármaco es muy distinto de los anteriores, ya que en

este caso lo que crearan es un sistema de fibras de etileno vinil-acetato cargadas con tetraciclina HCl 25% (Actisite[®], Alza Corporation, Palo Alto, CA), no reabsorbibles y que 7-10 días después de colocadas en la bolsa periodontal, tienen que ser removidas. Esto va a permitir la liberación local del fármaco en concentraciones adecuadas y por un periodo aceptable de tiempo.

Los estudios existentes con este sistema muestran, por un lado, que cuando se utilizan las fibras de forma aislada, estas son eficaces en la disminución de la profundidad de bolsa y ganancia de inserción, pero no eran superiores al raspado y alisado radicular (18,19).

Por otro lado, cuando se utilizaron en asociación con el tratamiento convencional, se ha verificado una mejor respuesta clínica y microbiológica comparándose con el raspado y alisado aislado, en pacientes en tratamiento activo (18,19,20) o en mantenimiento (21). Localizaciones que no han tenido respuesta con el tratamiento convencional, han presentado mejoras clínicas y microbiológicas con el tratamiento combinado (22).

En pacientes con lesiones periodontales persistentes, en dos estudios se compararon cuatro tipos de terapia (fibras tetraciclina + raspado y alisado; gel metronidazol + R.A.R.; gel minociclina + R.A.R.; R.A.R. aislado), verificándose una ventaja clínica adicional en el grupo tratado con fib. tetraciclina + R.A.R. (23,24).

MINOCICLINA

Es una tetraciclina semi-sintética cuya administración local produce concentraciones bactericidas en las bolsas periodontales. Tiene alguna substantividad y es poco tóxica. Como antibiótico local es usualmente utilizada en forma de gel a 2% (25).

Preus y col. (26) han concluido que la aplicación subgingival del fármaco no induce una mayor proporción del número de bacterias resistentes, cuando se comparó con el uso sistémico.

En un estudio en pacientes con Periodontitis moderada o severa, Steenberghe y col. (27) han utilizado una pomada de minociclina combinada con R.A.R., y han verificado que el antibiótico aumentaba la eficacia del tratamiento mecánico convencional al nivel de la profundidad de sondaje y disminución del número de periodontopatógenos (*P.g.*; *P.i.*; *A.a.*). Estas conclusiones son semejantes a las obtenidas por otros autores. (28,29,30,31)

Estudios in vitro de Nakashima (32) y O'Connor (33) demostraron que la minociclina es el agente antibacteriano de aplicación local más eficaz contra la flora patógena standard.

Además de la actividad antibacteriana, hay autores que hablan de otras propiedades del fármaco que aumentan los beneficios de su utilización: capacidad de inhibición de las collagenasas producidas por la P.g. y los PMN's, sin interferir con el turn-over fisiológico del colágeno (34). Sin embargo, hay otros estudios en los cuales no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con R.A.R. aislado o con R.A.R. + gel de minociclina (35, 36).

METRONIDAZOL

Es un fármaco del grupo de los Nitroimidazoles que presenta buena tolerancia y baja absorción sistémica administrado por vía local (37). Es usualmente utilizado en forma de gel de metronidazol a 25% (Elyzol,) (38).

En un estudio comparativo en pacientes con Periodontitis del Adulto, Noyan y col. (39) demostraron que la aplicación local de un gel de metronidazol combinada con el raspado y alisado radicular conseguía mejores resultados clínicos y microbiológicos que con el uso sistémico. Verificaron también una potenciación de los efectos del R.A.R. aislado. Estas conclusiones son semejantes a otros estudios que han utilizado el mismo tipo de tratamiento (24,40). Sin embargo, estudios de Riep y Lie (41,42) indican que el tratamiento combinado (gel metronidazol+ R.A.R.) no es más eficaz que el R.A.R. aislado, habiéndose verificado en ambos estudios poca eficacia del fármaco con relación al A.a y a la P.i.

En pacientes en fase de mantenimiento, Rudhart y col. (43) obtuvieron resultados semejantes con monoterapias de R.A.R. o administración local del antibiótico. Se verificó cierta concordancia en la reducción de la profundidad de sondaje y disminución de los niveles de algunas bacterias (P.i.; P.g.; T.d.), pero ambos tratamientos fueron ineficaces sobre el A.a.

Cuando se asociaba a procedimientos de Regeneración Tisular Guiada, el gel de metronidazol al 25% permitió alguna ganancia de inserción, pero sin embargo no impidió la colonización de las membranas (44,45). De igual modo, su uso como tratamiento complementario en cirugía de colgajo no ha producido mejoras adicionales (46).

Hay estudios donde no se pudo comprobar ventajas

de los tratamientos combinados gel + R.A.R. (41,42) y otros donde los dos tratamientos aislados dieron resultados semejantes (47,48).

Lo que no se ha concluido todavía es si este tipo de tratamiento combinado va a permitir una disminución de la progresión de la enfermedad a largo plazo o aumentar el tiempo entre las visitas de mantenimiento.

CONCLUSIONES

En 1998, el Periodontal Research Group realizó un simposium acerca de la antibioterapia local, en el que se intentó establecer criterios en relación a las indicaciones para este tipo de terapeutica. Fue una conclusión generalizada que existe un beneficio adicional con la utilización de estos fármacos, pero en situaciones muy restringidas, como son los casos de pacientes con recidivas muy localizadas al tratamiento convencional. Esto se debe, entre otros factores, al coste elevado de estos sistemas, lo que debe ser tenido en consideración, siendo un aspecto fundamental en la decisión del periodoncista de utilizar-los.

Por otra parte, existe alguna controversia con respecto a los beneficios de estos dispositivos, porque varios autores cuestionan si una ganancia de inserción de décimas de mm puede ser clínicamente relevante, incluso si estadísticamente son significativos. Hay otro componente, que es la asociación de estos sistemas al tratamiento quirúrgico o a la R.T.G., que hasta la fecha no se ha demostrado como una ventaja, según la literatura existente.

Sin embargo, creemos que la antibioterapia local es un recurso importante y que puede ser una buena posibilidad en determinadas situaciones, siempre asociado al tratamiento convencional.

Goodson y col. (3)	Greenstein y Polson (4)
• Capacidad de transporte del fármaco a la base de la bolsa.	• Facilidad de aplicación.
• Concentraciones del fármaco bactericidas / bacteriostáticas.	• Bajo coste.
• Suficiente substantividad.	• Biodegradable.

Esquema 1: Características de un sistema de aplicación local de un antimicrobiano.

SUMMARY

In this work we present a synthesis of local antimicrobial therapy, describing the application systems most commonly used. We will focus as well on the indications and problems that this kind of therapy usually involves.

KEY WORDS

Local antibiotics, Periodontal disease.

BIBLIOGRAFÍA:

1. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000 1996; 10: 45-78.
2. Mombelli A. Antibiotics in periodontal therapy; *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*; 488-510 Munksgaard 1995.
3. Goodson J. M.. Controlled drug delivery: a new means of treatment of dental diseases. *Compend Cont Educ Dent* 1985; 6: 27-36.
4. Greenstein G, Polson A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review. *J Periodontol* 1998; 69: 507-520.
5. Loe H. & Rindom Schiott C.. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine against human dental disease. I. General design and clinical effects. *J Periodont Res* 1970; 5: 79-83.
6. Stanley A., Wilson M. & Newman H.. The in-vitro effects of chlorhexidine on subgingival plaque bacteria. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 259-264.
7. Soskolne W., Heasman P., Stabholz A., Smart G., Palmer M., Flashner M. & Newman H.. Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. *J Periodontol* 1997; 68: 32-38.
8. Jeffcoat M. K. et al.. Adjunctive use of a subgingival controlled-released chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol* 1998; 69: 989-997.
9. Jeffcoat M. k. et al.. Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. *J Periodontol* 2000; 71: 256-262.
10. Killoy W. J.. The use of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 953-958.
11. Goodman A, Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan Publish company, 1995.
12. Bascones A, Arce BL. Antibioticos y Antimicrobianos en Periodoncia; *Tratado de Odontologia*; 3447-3456.
13. Drisko C. H.. The use of locally-delivered doxycycline in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 947-952.
14. Garret et al. Two multicenter studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 1998; 70: 653-663.
15. Polson A. M., Garret S. & Stoller N. H. et al. Multicenter comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis (II). Clinical results. *J Periodontol* 1997; 69: 119-126.
16. Garret S. et al. The effect of locally delivered controlled-released doxycycline or scaling and root planing on periodontal maintenance patients over 9 months. *J Periodontol* 2000; 71: 22-30.
17. Walker C. B. et al. 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.
18. Goodson J. et al. Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy (II). Clinical response. *J Periodont Res* 1991; 26: 371-379.
19. Drisko C. et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled released tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol* 1995; 66: 692-699.
20. Goodson J., Tanner A., McArdle S., Dix K. & Watanabe S.. Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy (III). Microbiological response. *J Periodont Res* 1991; 26: 380-391.
21. Newman M., Kornman K. & Doherty F. A 6-month multicenter evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol* 1994; 65: 85-691.
22. Vandekerckhove B., Quirynen M. & van Steenberghe D.. The use of tetracycline-containing controlled-release fibers in the treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol* 1997; 68: 353-361.
23. Radvar M., Pourtaghi N., Kinane D.F. Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol* 1996; 67: 860-865.
24. Kinane D.F., Radvar M.. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol* 1999; 70: 1-7.
25. Vandekerckhove BNA, Quirynen M, van Steenberghe D. The use of locally-delivered minocycline in the treatment of chronic periodontitis. A review of the literature. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 964-968, Munksgaard 1998
26. Preus HR, Lassen J, Aass AM, Ciancio SG. Bacterial resis-

- tance following subgingival and systemic administration of minocycline. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 380-384
27. van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J, et al. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomised, double-blind, vehicle controlled, multicenter study. *J Periodontol* 1993; 64: 637-644
28. Jones AA, Kornman KS, Newbold DA, Manwell MA. Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 1058-1066.
29. Braswell CS, Offenbacher S, Fritz M, van Dyke TA. Local delivery of Minocin to periodontal lesions in a slow-release polymer. *J Dent Res* 1992; 71: abstr.1115.
30. Kurimoto K. et al. Periodontal therapy by local delivery of minocycline. Clinical study of periodontal therapy by LS-007. *Journal of the Japanese Association of Periodontology* 1988; 30: 191-205.
31. Okuda K, Wolff L, Oliver R, Osborn J, Stoltenberg J, Bereuter J, Anderson L, Foster P, Hardie N, Aeppli D, Hara K. Minocycline slow-release formulation effect on subgingival bacteria. *J Periodontol* 1992; 63: 73-79.
32. Nakashima K, Suido H, Eguchi T, Nakamura M, Sugihara K, Murayama Y. Antibiotic therapy in periodontal disease. I. Selection of antibiotics. *Journal of the Japanese Association of Periodontology* 1987; 29: 463-471.
33. O'Connor BC, Newman HN, Wilson M. Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline. *J Periodontol* 1990; 61: 228-233.
34. Maehara R, Hinode D, Terai H, Sato M, Nakamura R, Matsuda N, Tanaka T, Sugihara K. Inhibition of bacterial and mammalian collagenolytic activities by tetracyclines. *Journal of the Japanese Association of Periodontology* 1988; 30: 182-190.
35. Timmermans MF, van der Weijden GA, van Steenberghe TJM et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally applied minocycline in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 707-716.
36. Graça MA, Watts TLP, Wilson RF, Palmer RM. A randomised, controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 249-253.
37. Poulet PP, Duffaut D, Lodter JPh. Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 261-263 Munksgaard 1999.
38. Magnusson I. The use of locally-delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 959-963, Munksgaard 1998.
39. Noyan O, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Buget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazol delivery in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 158-165
40. Stelzel M, Florés-de- Jacoby L. Metronidazol gel application as an adjunct to subgingival scaling. *J Dent Res* 1996; 75(spec issue): 159(abstr.1129)
41. Riep B, Purucker P, Bernimoulin JP. Repeated local metronidazole-therapy as adjunct to scaling and root planning in maintenance patients. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 710-715
42. Lie T, Bruun G, Bøe OE. Effects of topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. *J Periodontol* 1998; 69: 819-827
43. Rudhart A, Purucker P, Kage A, Hopfenmuller W, Bernimoulin JP. Local metronidazole application in maintenance patients. Clinical and microbiological evaluation. *J Periodontol* 1998; 69: 1148-1154.
44. Frandsen EVG, Sander L, Arnbjerg D, Theilade E. Metronidazole and guided tissue regeneration: microbiological findings. *J Periodontol* 1994; 65: 921-928.
45. Sander L, Frandsen EVG, Arnbjerg D, Warrer K, Karring T. Effect of local metronidazole application on periodontal healing following guided tissue regeneration. Clinical findings. *J Periodontol* 1994; 65: 914-920.
46. Needleman IG, Collins AM, Smales FC. 25% metronidazole gel as an adjunct to periodontal flap surgery. *J Dent Res* 1997; 76(spec. Issue) : 152(abstr.1109).
47. Klinge B, Attstrom R, Karring T, Kisch J, Lewin B, Stolze K. Three regimens of topical metronidazole compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 708-714.
48. Pedrazzoli V, Kilian M, Karring T. Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole 25% dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 715-722.
49. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal disease. *Periodontol* 2000 1994; 5: 78-111.
50. Socransky SS, Haffajee AD. Microbiology of periodontal disease; *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*; 138-200 Munksgaard 1995.
51. Villarverde RG, Blanco CJ, Ramos BI, Batalla VP. Aplicación subgingival de antimicrobianos en periodoncia. *Avances en Periodoncia e Implantología oral* 1999; 11: 103-116.
52. García Sanchez JE, Fresnadillo MMJ, García Sanchez E. Microbiología bucal y antimicrobianos. Ediciones Avances.
53. Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in periodontal microflora. *Periodontol* 2000 1996; 10: 179-188.