

Opciones terapéuticas en la infección de origen odontogénico

Juan Ramón Maestre Vera ⁽¹⁾

(1) Profesor del Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid

Correspondencia:

Dr. D. Juan Ramón Maestre Vera

Microbiología

Hospital Gómez Ulla

Avda. del Ejército, s/n

28007 Madrid

E-mail: Maestre5@terra.es

Maestre Vera JR. Opciones terapéuticas en la infección de origen odontogénico. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9 Suppl:S19-31

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-Índice Médico Español
-IBECs

RESUMEN

La mayor parte de las infecciones de la cavidad oral son odontógenas y primarias, siendo las más frecuentes la caries dental, la gingivitis y la periodontitis. El manejo terapéutico de estas infecciones comprenderá el tratamiento odontológico, antimicrobiano, quirúrgico o combinado. En el tratamiento antimicrobiano disponemos de los betalactámicos, macrólidos, tetraciclinas, metronidazol y clindamicina o su utilización combinada. Los más utilizados son los administrados por vía oral. Los parámetros FC/FD predicen la eficacia clínica y microbiológica de un antibiótico.

Los tres índices que se suelen utilizar para medir la eficacia clínica son: T > CMI (tiempo que la concentración se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria), Cmax/CMI (cociente entre la concentración pico y la concentración mínima inhibitoria) y ABC/CMI (cociente entre el área bajo la curva y la concentración mínima inhibitoria).

Amoxicilina/clavulánico, es uno de los antibióticos recomendados para el tratamiento de infecciones odontógenas por su amplio espectro, escasez de resistencias, perfil farmacocinético, tolerancia y posología.

Palabras clave: Infecciones odontógenas, tratamiento, antibiótico, predictores de eficacia.

INTRODUCCION

Las infecciones de la cavidad oral se caracterizan por ser: poli-microbianas, endógenas, oportunistas, dinámicas y mixtas (ya que intervienen bacterias aerobias y especialmente anaerobias) (1-8). La patogenidad se debe a la acción sinérgica de dos o más bacterias que predominan en cada uno de los procesos, a la producción de múltiples enzimas, toxinas y a otros factores de virulencia (4,7-10).

Las podemos clasificar en dos grandes grupos:

- Infecciones odontógenas (IO): caries, periodontitis, absceso periapical, absceso periodontal, pericoronitis, pulpitis, osteitis e infección de los espacios aponeuróticos entre otras.

- Infecciones no odontógenas (INO): de la mucosa, de las glándulas salivares, etc.

A su vez, la infección odontógena (IO) puede ser:

- Primaria: habitualmente relacionada con la progresión de la caries dental.
- Secundaria: a traumatismos faciales, a extracciones o a cirugía.

La mayor parte de las infecciones de la cavidad oral son odontógenas y primarias. Los microorganismos involucrados en cada proceso varían (Tablas 1 y 2), pero predominan las bacterias anaerobias y anaerobias facultativas de los géneros: *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Actinobacillus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* y *Capnocytophaga* (1-13).

En el contexto de una infección mixta y dinámica, como el que nos ocupa, es difícil saber el protagonismo patogénico de cada una de las bacterias que intervienen en el inicio y en la progresión del cuadro clínico. Sin embargo, dicho protagonismo influirá decisivamente en el papel que desempeñe el antimicrobiano elegido, en la resolución o no de la infección.

FORMAS CLINICAS

Las infecciones odontógenas (IO) afectan a todo tipo de población y presentan una gran diversidad de formas clínicas, siendo las más frecuentes: la caries dental, la gingivitis y la periodontitis (4-6). La caries es la enfermedad crónica más común en todo el mundo y la periodontitis es quizás la infección crónica más frecuente en los sujetos adultos (3-7).

En estos pacientes, al dolor, al sangrado gingival, a la inflamación y al defecto estético se suma la probabilidad de sufrir una progresión de la infección localizada, con invasión bacteriana de los planos profundos y espacios aponeuróticos del cuello (angina de Ludwig, abscesos retrofaríngeos, etc.). Cuando la situación no se controla a tiempo, puede conducir a un cuadro de sepsis con riesgo vital para el paciente; este peligro es mayor en niños, en los que la progresión de la infección es muy rápida y agresiva (14).

Por otra parte, si se demuestra que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo modificable en la enfermedad cardiovascular, como parecen indicar algunos estudios (14-16), un tratamiento de las infecciones odontógenas con antimicrobianos que mejore la condición periodontal del paciente podría reducir o retrasar futuros acontecimientos cardiovasculares adversos.

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico comprenderá una o más de las siguientes intervenciones (Tabla 2):

- Tratamiento odontológico
- Tratamiento antimicrobiano

Tópico

Oral

Parenteral

- Tratamiento quirúrgico
- Tratamiento combinado

Tratamiento odontológico

El tratamiento odontológico consistirá según las situaciones en: raspado radicular, drenaje de abscesos, desbridamiento de tejidos necróticos, drenaje del conducto radicular y extracción dental o de restos radiculares. Estas últimas se evitarán en la fase aguda de la infección.

Tratamiento antimicrobiano

A fin de limitar los efectos indeseables y la aparición de resistencias, la prescripción de antimicrobianos debe reservarse solamente a aquellas situaciones clínicas en las que se ha demostrado su eficacia.

No siempre se requiere el tratamiento antimicrobiano; sin embargo, algunos procesos, como los abscesos periapicales y periodontales agudos, la periodontitis refractaria agresiva, la pericoronaritis y la infección profunda de los espacios aponeuróticos del cuello, pueden precisarlo (17-22). Además, el antibiótico estará indicado cuando se presenta una afectación sistémica o haya evidencia de extensión de la infección (fiebre, alteración del estado general, trismus, celulitis, etc.) (19). El tratamiento será empírico, la dosis se adaptará al paciente (edad, patología de base, gravedad de la situación clínica, etc.), habitualmente se administrará de forma ambulatoria y por vía oral, salvo que la situación aconseje el ingreso en el hospital (pacientes inmunodeprimidos e infecciones graves como las que afectan a los espacios aponeuróticos del cuello).

En la selección del antimicrobiano será muy útil tener en cuenta sus parámetros farmacocinéticos. Nos interesará conocer su absorción oral, biodisponibilidad, volumen de distribución tisular, unión a proteínas, semivida, capacidad de llegada al foco de infección, concentración de fármaco en plasma y tejidos (en el flujo crevicular tendrá mayor interés que en la saliva). También tendremos que conocer su espectro de acción sobre bacterias odontopatógenas.

El tratamiento coadyuvante con antimicrobianos tópicos (irrigaciones, enjuagues, antibióticos de liberación controlada, geles, etc) no está recomendado en las infecciones odontogénicas, o no está claramente demostrado su interés, excepto quizá la tetraci-

clina (minociclina) en periodontitis agresivas (23,24).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico será imprescindible en casos complicados con invasión de los planos profundos de la cabeza y del cuello; será necesario para el drenaje de abscesos que causen obstrucción de la vía aérea; para el desbridamiento de tejidos en las celulitis difusas, para desbridamientos múltiples, con la colocación de tubos de drenaje, en caso de angina de Ludwig, etc.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPIRICO. CARACTERISTICAS Y OBJETIVOS

El antibiótico ideal debe reunir las siguientes características:

- Debe ser activo frente a las bacterias odontopatógenas potencialmente responsables (especialmente anaerobias, incluso las productoras de betalactamasas)
- Ser mejor bactericida que bacteriostático (para asegurar la erradicación bacteriana)
- Tener un perfil farmacocinético favorable
- Que alcance una concentración elevada de fármaco activo en tejidos
- Ser bien tolerado
- Fácil y cómodo de administrar, por vía oral
- En menor número de dosis (que evite los abandonos de tratamiento)
- Con pocos efectos adversos

Betalactámicos

Son fármacos bactericidas, activos en la fase de crecimiento bacteriano, útiles en el tratamiento de la fase aguda de los procesos odontogénicos y para la prevención de complicaciones.

La penicilina G (parenteral) o la fenoximetilpenicilina (oral), aunque es un antibiótico de espectro reducido, sigue siendo uno de los fármacos de elección ya que gran parte de las bacterias aerobias y anaerobias de la cavidad oral son sensibles a él (25). Sin embargo, cada vez son más numerosas las bacterias de los géneros *Bacteroides*, *Prevotella* u otras que al producir betalactamasas, son resistentes a la penicilina, causando fracasos en el tratamiento (26-28). Por ello, otros antibióticos betalactámicos que son capaces de resistir la acción de las betalactamasas, como la asociación amoxicilina + ácido clavulánico, han pasado a ser fármacos de elección en estos procesos (29). Bascones y Manso (19) obtienen una eficacia clínica significativamente mayor cuando utilizan amoxicilina-ácido clavulánico en pericoronaritis del tercer molar inferior e infecciones del espacio submandibular, que cuando emplean espiramicina + metronidazol.

Las cefalosporinas orales tienen una escasa actividad sobre bacterias gramnegativas anaerobias y no ofrecen ninguna ventaja sobre la penicilina y sus derivados en el tratamiento de las infecciones odontogénicas. La oral 2.000 mg, se emplea como profilaxis de la endocarditis asociada a procesos dentales (30). La amoxicilina-ácido clavulánico, 2000/125 mg cada 12 horas, se ha mostrado eficaz como profilaxis para reducir la infección tras la extirpación del tercer molar, y como tratamiento en casos que precisaron osteotomía (31).

BACTERIAS GRAM POSITIVAS	COCOS	AEROBIOS <i>Streptococcus spp</i> <i>Streptococcus mutans</i> <i>Staphylococcus spp</i>	ANAEROBIOS <i>Peptococcus spp</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>spp</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>micros</i>
	BACILOS	AEROBIOS <i>Actinomyces spp*</i> <i>Rothia dentocariosa</i> <i>Lactobacillus spp</i> <i>Eubacterium spp</i>	ANAEROBIOS <i>Propionibacterium</i> <i>spp</i> <i>Clostridium spp</i>
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS	COCOS	AEROBIOS <i>Moraxella spp</i> <i>A. actinomycetem-</i> <i>comitans</i> (cocobacilo difícil crecimiento)	ANAEROBIOS <i>Veillonella spp</i>
	BACILOS	AEROBIOS <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> <i>Capnocytophaga spp</i>	ANAEROBIOS <i>Bacteroides forsythus</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Porphyromonas</i> <i>gingivalis</i> <i>Fusobacterium spp</i>

* algunas especies son anaerobias.

Tabla 1. Bacterias implicadas en las infecciones orales de origen odontogénico

Macrólidos

Eritromicina, espiramicina, claritromicina y azitromicina, son antibióticos bacteriostáticos, escasamente activos frente a las bacterias anaerobias de los géneros *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* y *Prevotella*, presentando una alta proporción de resistencia entre los estreptococos aerobios, anaerobios facultativos, especialmente los de la zona orofaríngea (32,33). De todos ellos, la azitromicina es el de mayor absorción oral, con una buena farmacocinética y más activo frente a gramnegativos. No se consideran de primera línea terapéutica en las infecciones odontogénicas (17, 34).

Tetraciclinas

Son antibióticos bacteriostáticos, de amplio espectro, con buenas

propiedades farmacocinéticas y penetración hística, de ellos, minociclina y doxiciclina son los que poseen mejor actividad sobre las bacterias anaerobias, pero ninguno debe ser considerado como fármaco de primera elección en las infecciones odontogénicas (35). Doxiciclina es la más utilizada en odontología; se trata de un fármaco de uso alternativo en la periodontitis del adulto y resulta ser más eficaz en los casos de periodontitis juvenil localizada, donde parece predominar la especie bacteriana *A. actinomycetemcomitans*. Su uso está contraindicado en mujeres embarazadas y en niños menores de 13 años (17, 24, 34).

Van Winkelhoff y cols. (36) revisan la susceptibilidad de la flora bacteriana subgingival en pacientes adultos (holandeses y españoles) con periodontitis y encuentran diferencias significativas en los niveles de resistencia que presenta la microflora de ambas poblaciones. En los pacientes españoles encuentran un alto nivel de resistencia frente a penicilina, amoxicilina, clindamicina y, especialmente, a tetraciclina mientras que la resistencia a tetraciclina de las bacterias periodontopatógenas no fue observada en los pacientes holandeses. Estos autores concluyen que el uso de antibióticos en la población española se ve reflejado en los niveles de resistencia de la microflora subgingival de pacientes adultos con periodontitis.

Umeda y cols. (24) encuentran que las bacterias periodontopatógenas *Bacteroides forsythus* y *Porphyromonas* gingivales son las que predominan en la fase aguda de la periodontitis y que la aplicación tópica de minociclina gel reduce significativamente su aislamiento, mejora los síntomas clínicos y puede ser efectiva como modalidad alternativa en el tratamiento de esta enfermedad inflamatoria.

Metronidazol

Es un fármaco sintético, bactericida, del grupo de los nitroimidazoles, muy activo frente a las bacterias anaerobias gramnegativas y las espiroquetas, pero con escasa o nula actividad sobre los cocos grampositivos anaerobios y aerobios de la cavidad oral. Llega bien al foco en las infecciones odontogénicas y puede ser un fármaco de elección en la gingivitis ulceronecrotizante aguda (GUNA) y en la enfermedad periodontal del adulto (34). Presenta buena actividad antiespiroquetas, por lo que se ha usado con éxito en el tratamiento de la angina de Vincent. No se recomienda su empleo durante el embarazo. El desarrollo de resistencias es raro entre las bacterias odontopatógenas (17). Suele administrarse asociado con otros antibióticos activos frente a bacterias aerobias Grampositivas, como: penicilina, amoxicilina y amoxicilina + ácido clavulánico. La asociación espiramicina + metronidazol ha demostrado una eficacia clínica similar a la de

PROCESO	LOCALIZACIÓN	BACTERIAS	OPCIONES TERAPÉUTICAS
Absceso periapical	Tejidos periapicales.	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Prevotella oralis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Streptococcus anginosus</i> (<i>g.milleri</i>) <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Drenaje quirúrgico ATB* vía oral <ul style="list-style-type: none"> • Amox + ácido clavulánico • Clindamicina • Penic + Metronidazol
Caries	Esmalte, dentina, cemento y pulpa dental.	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Actinomyces spp</i> <i>Lactobacillus spp</i>	Eliminación mecánica Extracción dental (exodoncia)
Pulpitis	Tejidos de la pulpa dental.	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>P. endodontalis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>	Eliminación mecánica, drenaje Biopulpectomía ATB* vía oral (no siempre indicado) <ul style="list-style-type: none"> • Amox + ácido clavulánico • Clindamicina
Gingivitis	Encías: tejidos blandos que rodean el diente.	<i>Campylobacter rectus</i> <i>Actinomyces spp</i> <i>Treponema socranskii</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>E. corrodens</i> <i>Capnocytophaga spp</i> <i>Streptococcus anginosus</i>	Marginal: clorhexidina 0,2% tópica Clindamicina gel tópico GUNA: clorhexidina 0,2% tópica ATB* vía oral <ul style="list-style-type: none"> • Amox + ácido clavulánico • Metronidazol
Pericoronaritis	Tejidos que rodean al diente parcialmente erupcionado. Especialmente terceros molares inferiores.	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Fusobacterium spp</i> <i>Eubacterium spp</i> <i>Bifidobacterium spp</i> <i>Actinomyces spp</i>	Drenaje, desbridamiento ATB* vía oral <ul style="list-style-type: none"> • Amox + ácido clavulánico • Clindamicina • Claritromicina o Azitromicina
Periimplantitis	Tejidos que rodean los implantes. Valorar sobrecarga mecánica.	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus spp</i>	Desbridamiento, ajuste oclusal, retirada de prótesis, reposo implante ATB* vía oral <ul style="list-style-type: none"> • Amox + ácido clavulánico • Ciprofloxacino
Periodontitis	Tejidos de sostén del diente (periodonto).	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Bacteroides forsythus</i> <i>A.actinomycescomitans</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Fusobacterium spp</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella nigrescens</i>	Juvenil localizada: clorhexidina 0,2% tópica ATB* vía oral <ul style="list-style-type: none"> • Doxiciclina • Minociclina Del adulto en fase aguda: clorhexidina 0,2% tópica, clindamicina o minociclina gel tópica ATB* vía oral (no siempre indicado) <ul style="list-style-type: none"> • Amox + ácido clavulánico • Metronidazol • Clindamicina

Tabla 2. Opciones terapéuticas en las infecciones odontógenas (IO)

la claritromicina en el tratamiento de infecciones odontógenas agudas, siendo este último antibiótico mejor tolerado (19).

Clindamicina

Se trata de un antibiótico especialmente activo frente a organismos aerobios y anaerobios grampositivos, incluyendo los productores de betalactamasas (17). Sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes alérgicos a los betalactámicos. Las concentraciones bajas del fármaco son bacteriostáticas, pero adquiere poder bactericida a concentraciones terapéuticas con las dosis recomendadas en la clínica. Con este antibiótico se obtienen concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) muy bajas

frente a bacterias anaerobias de las especies *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*, mientras que *Actinobacillus actinomycescomitans* se muestra resistente (37). Diversos ensayos clínicos han demostrado que clindamicina es un fármaco eficaz en el tratamiento de las infecciones odontogénicas (17, 37, 38). Además, clindamicina tiene un efecto inmunomodulador positivo y se ha podido demostrar, in vitro, que la exposición de neutrófilos con este antibiótico incrementa significativamente el número de células fagocíticas en casos de periodontitis (38-43). La clindamicina gel (aplicación tópica) resulta beneficiosa en el tratamiento de la periodontitis en fase aguda y previene la recolonización por

especies periodontopatógenas (40). Además, la vía tópica evita la aparición de efectos adversos asociados a la administración oral y logra un buen acceso del fármaco al foco infeccioso.

Los objetivos que persigue la antibioterapia son:

- La reducción del inóculo bacteriano en las lesiones
- La erradicación de las bacterias odontopatógenas
- La curación clínica coadyuvando la intervención odontológica
- Evitar la recurrencia de la infección y sus complicaciones
- Reducir la resistencia bacteriana y su diseminación

¿QUE ANTIBIOTICO ELEGIR? ¿CUAL SERA SU POSOLOGIA?

El antibiótico se elegirá atendiendo al espectro de bacterias que deseamos cubrir en cada uno de los diversos tipos de infección, recordando que lo que interesa es romper el sinergismo establecido entre las bacterias odontopatógenas, más que seleccionar un antibiótico que se ajuste al patrón de sensibilidad de todas y cada una de las posibles bacterias involucradas en la infección.

Varios tipos de bacterias odontopatógenas producen betalactamasas (especialmente las del género *Prevotella*) y su proporción va en aumento en la cavidad oral. Dado que también se observa un incremento en las resistencias bacterianas en general, se ha sugerido la utilización combinada de antibióticos que ejerzan un efecto sinérgico sobre la variada flora odontopatógena, como: amoxicilina + ácido clavulánico, espiramicina + metronidazol, penicilina + metronidazol, ampicilina + sulbactam o piperacilina + tazobactam; estos últimos especialmente en pacientes graves hospitalizados, que precisan antibióticos a altas dosis y por vía parenteral.

En las infecciones odontógenas que requieren tratamiento antimicrobiano, los antibióticos más utilizados son los de administración oral. Entre otros se utilizan los siguientes: penicilina V 500 mg cada 6 h, amoxicilina 500 mg cada 8 h, amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 h, claritromicina 250-500 mg cada 12 h, doxiciclina 100 mg cada 12 h, tetraciclina 250 mg cada 6 h, metronidazol 500 mg cada 12 h o clindamicina 300 mg cada 8 h.

La edición española de la Guía Terapéutica Antimicrobiana Sanford 2003(29) recomienda para la infección odontogénica, antibióticos de amplio espectro como clindamicina 300-450 mg oral cada 6 h o bien amoxicilina + ácido clavulánico oral 2000/125 mg cada 12 h, administrando 2 comprimidos de su nueva presentación de 1000/62,5 mg.

La duración del tratamiento no está establecida para cada tipo de infección, pero suele administrarse entre 7 y 10 días. La posología se debe ajustar a cada paciente y situación clínica. Algunos autores consideran la conveniencia de administrar una dosis de carga adicional del antibiótico con la primera toma (con lo que se conseguiría alcanzar, en menos tiempo, la concentración deseada del fármaco al inicio y la concentración en estado de equilibrio) y continuar después con la dosis habitual hasta el final del tratamiento.

En todos los casos, se debe realizar un seguimiento del tratamiento ya que su incumplimiento ocasionaría fracasos en la resolución de los procesos y su prolongación innecesaria pro-

vocaría la selección de resistencias bacterianas y la aparición de efectos secundarios.

CONSIDERACIONES FARMACOCINETICAS Y FARMACODINAMICAS. PREDICTORES DE EFICACIA. INDICES PK/PD

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antimicrobiano elegido deben ser las óptimas para obtener la curación clínica y la erradicación de las bacterias odontopatógenas. La farmacocinética se ocupa del estudio del proceso que sufre en el organismo el fármaco administrado (absorción, unión a proteínas, distribución, vida media, metabolismo, excreción, etc). Describe la relación cuantitativa entre la dosis administrada, su intervalo de dosificación y las concentraciones plasmáticas y/o tisulares alcanzadas.

La farmacodinámica estudia la magnitud del efecto farmacológico y antimicrobiano generado por la interrelación entre las concentraciones del antimicrobiano activo (en plasma o en tejidos) y la bacteria en estudio. Utiliza la CMI (concentración mínima inhibitoria) como medida de actividad antimicrobiana.

Según su actividad, los antimicrobianos se clasifican en:

- Concentración dependiente: aquellos en los que se observa una relación directa entre la intensidad del efecto antimicrobiano y la concentración, por ejemplo aminoglucósidos y quinolonas.
- Tiempo dependientes: aquellos en los que el efecto antimicrobiano depende del mantenimiento de concentraciones activas del fármaco en tejidos, al menos iguales o superiores a la CMI de la bacteria causal, durante el mayor tiempo posible, por ejemplo, betalactámicos, macrólidos y lincosamidas (clindamicina). Estos últimos son de los antibióticos más utilizados en infecciones odontógenas y, por ello, el conocimiento de sus parámetros farmacocinéticos resulta relevante para su correcta dosificación.

Los estudios en modelos animales han resultado muy útiles para determinar las relaciones entre la concentración de antimicrobiano en el plasma y en los tejidos, la actividad in vivo del antimicrobiano a lo largo del tiempo, la correlación de los índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) con la eficacia del tratamiento antimicrobiano y la magnitud que deben tener dichos índices para asociarse a la eficacia.

Aunque en los modelos animales se han observado que los índices FC/FD pueden variar para diferentes antimicrobianos, la magnitud requerida es relativamente similar para varios microorganismos patógenos, varios sitios de infección y varios fármacos de la misma clase, con tal que se usen los niveles de fármaco libre (no unido a proteínas).

Los estudios que relacionan farmacocinética (FC) con farmacodinámica (FD) desempeñan un importante papel en el desarrollo y evaluación de los antimicrobianos. El modelo FC/FD es un concepto matemático que liga la farmacocinética con la farmacodinámica del antimicrobiano, y describe el efecto farmacológico de una dosis de antimicrobiano a lo largo del tiempo, lo que puede resultar de gran ayuda para determinar la elección de antibiótico y el régimen de dosificación apropiado en cada situación. El clínico necesita contar con parámetros farmacodinámicos que puedan ser utilizados como predictores

de éxito o de fracaso terapéutico y que le faciliten la toma de decisiones respecto a la elección del antimicrobiano en cada caso concreto. Además de la elección, la dosificación óptima del fármaco, su intervalo y la eficacia en la erradicación del microorganismo patógeno, pueden ayudar a reducir la aparición de resistencias. Normalmente, los índices FC/FD más estudiados son los que relacionan la concentración del fármaco en suero con la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Eficacia clínica

Atendiendo a la actividad de los antimicrobianos y a su mayor o menor efecto persistente, se han propuesto tres índices para valorar la eficacia clínica: T >CMI (tiempo durante el cual la concentración del fármaco se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria), Cmax/CMI (cociente entre la concentración pico y la concentración mínima inhibitoria) y ABC/CMI (cociente entre el área bajo la curva y la concentración mínima inhibitoria). Así, el efecto antibacteriano de los aminoglucósidos se relaciona con el pico máximo de concentración y el Cmax/CMI (cociente inhibitorio) es el índice predictor de eficacia más apropiado; las fluorquinolonas se correlacionan mejor con la razón 24 h ABC/CMI; y para los betalactámicos, el índice que mejor se relaciona con la eficacia (clínica o erradicación bacteriológica) es el T >CMI (Figura 1).

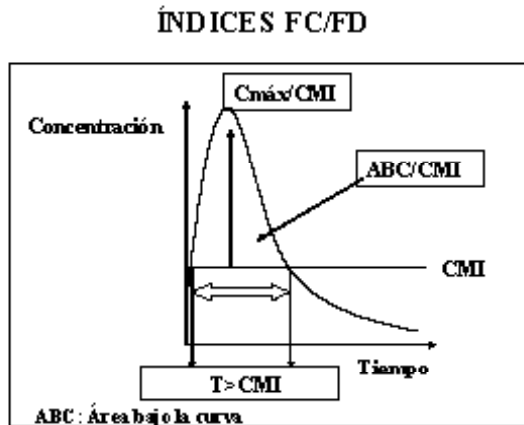


Fig. 1. Índices FC/FD

Tan importante es la selección del antibiótico correcto como la de su posología. Los índices FC/FD predicen la eficacia clínica de un antimicrobiano, sirven para elegir las pautas posológicas óptimas en cada situación clínica y permiten comparar la actividad antimicrobiana entre antibióticos (45). Basándose en estos conocimientos, se ha propuesto que la dosificación óptima de los antibióticos betalactámicos debe ser aquella capaz de mantener una concentración en suero, por encima de la CMI del patógeno (T >CMI), al menos de un 40% del intervalo entre dosis para penicilinas y de un 40-50% para cefalosporinas (46-50). Amoxicilina/clavulánico es uno de los antibióticos recomendados para el tratamiento de la infección odontógena (29,34): por su espectro en infecciones mixtas, por la escasez de resistencias entre bacterias odontopatógenas, por su perfil farmacocinético,

por su tolerancia y por su posología. Con la nueva formulación de liberación prolongada (562,5 mg de amoxicilina trihidrato y 62,5 mg de clavulonato potásico de liberación inmediata, más 437,5 mg de amoxicilina sódica cristalina de liberación sostenida), administrada en dosis de 2000/125 mg cada 12 horas, se mantienen concentraciones activas en suero por encima de la CMI, muy próximas al 50% del intervalo de dosificación de 12 horas (Figura 2). El T >CMI predice la eficacia y su cómoda posología (cada doce horas) mejora el cumplimiento terapéutico.

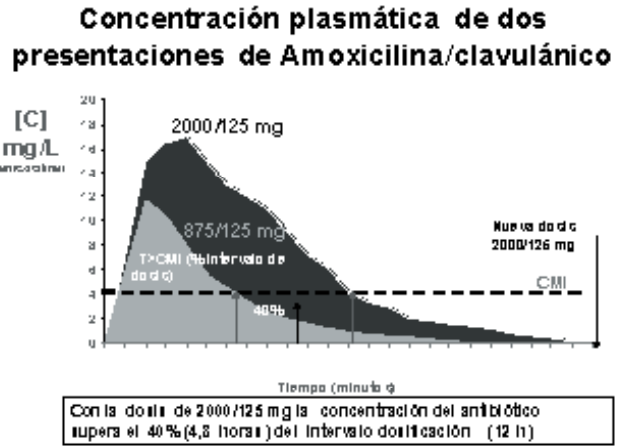


Fig. 2. Concentraciones plasmáticas de dos presentaciones de Amoxicilina/clavulánico

La dosificación inadecuada de antibióticos es, probablemente, una de las razones de peso para que aumente el riesgo de aparición de resistencias bacteriana en la comunidad (44). La exposición a concentraciones subletales de antibióticos (relacionada con la administración de dosis-intervalo-tiempo inadecuada), ejerce una presión selectiva de bacterias mutantes resistentes. Las recomendaciones de revisar y ajustar los regímenes de dosificación, basándose en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, deben ser un factor importante en la estrategia de contención de las resistencias. Los parámetros FC/FD, además de ser una herramienta útil en la predicción de la eficacia terapéutica con antimicrobianos, probablemente, al fomentar el ajuste del régimen de dosificación en cada situación clínica concreta y al revisar los puntos de corte para cada patógeno, también permitan contener la resistencia (49).

Treatment options in odontogenic infection

MAESTRE VERA JR. TREATMENT OPTIONS IN ODONTOGENIC INFECTION.
MED ORAL PATOL ORAL CIR BUCAL 2004;9 SUPPL:S19-31

ABSTRACT

Most infections of the oral cavity are primary, odontogenic infections, with dental caries, gingivitis, and periodontitis the most common. Treating these infections will encompass odontologic, antimicrobial, surgical or combined treatment. Antimicrobial treatment includes the use of betalactams, macrolides, tetracyclins, metronidazole, clindamycin, or combined treatment. The most commonly used ones are administered orally. PK/ PD parameters predict THE clinical and microbiological efficacy of the antibiotic.

The three indices that are generally used to measure clinical efficacy are: T > MIC (time during which the concentration is above the minimum inhibitory concentration), C_{max}/ MIC (ratio between peak concentration and the minimum inhibitory concentration) and AUC/ MIC (ratio between the area under the curve and the minimum inhibitory concentration).

Amoxicillin/ clavulanic acid is one of the antibiotics recommended for the treatment of odontogenic infections due to its wide spectrum, low incidence of resistance, pharmacokinetic profile, tolerance and dosage.

Keywords: *Odontogenic infections, treatment, antibiotics, efficacy predictors.*

INTRODUCTION

Infections of the oral cavity are characterized as: polymicrobial, endogenous, opportunistic, dynamic and mixed (since both aerobic and particularly anaerobic bacteria are involved) (1-8). Pathogenicity is due to the synergistic action of two or more bacteria that dominate in each of the processes, the production of multiple enzymes, toxins and other virulence factors (4, 7-10).

They can be classified into two large groups:

- Odontogenic infections (OI): caries, periodontitis, periapical abscess, periodontal abscess, pericoronitis, pulpitis, osteitis and infection of the aponeurotic spaces, among others.
- Non-odontogenic infections (NOI): affecting the mucosa, salivary glands, etc.

Odontogenic infections (OI) may, in turn, be:

- Primary: usually related to the progression of dental caries.
- Secondary to traumatic injury to the face, dental extractions or surgery.

Most infections of the oral cavity are both odontogenic and primary. The micro-organisms involved in each process vary (Tables 1 and 2), but the dominant ones are facultative anaerobic and anaerobic bacteria belonging to the genera: *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Actinobacillus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* and *Capnocytophaga* (1-13).

Within the context of a mixed, dynamic infection such as that with which we are concerned, it is difficult to identify the pathogenic relevance of each of the bacteria involved in the onset and during the course of the patients' clinical condition. Nonetheless, these key players will exert a decisive influence on the antimicrobial chosen and its success or failure to resolve the infection.

CLINICAL FORMS

Odontogenic infections (OI) affect all populational cohorts and present a wide variety of clinical manifestations, the most frequent of which are: dental caries, gingivitis and periodontitis (4-6). Caries is the world's most common chronic disease and periodontitis is perhaps the most frequent chronic infection in adults (3-7).

In addition to pain, bleeding gums, inflammation and aesthetic defects, the localized infection is also likely to progress in these patients, with bacterial invasion of the deep planes and aponeurotic spaces of the neck (Ludwig's angina, retropharyngeal abscesses, etc.). When the situation is not controlled in time, it may lead to a life-threatening septic condition; this risk is greater in children, in whom the infection progresses very rapidly and aggressively (14).

On the other hand, if periodontal disease is demonstrated to be a modifiable risk factor in cardiovascular disease, as indicated in some studies (14-16), then the treatment of odontogenic infections with antimicrobial agents to improve the patient's periodontal condition might reduce or delay future adverse cardiovascular events.

TREATMENT

Treatment management will consist of one or more of the following interventions (Table 2):

- Odontological treatment
 - Antimicrobial treatment
- Topical
Oral
Parenteral
- Surgical treatment
 - Combined treatment

Odontological Treatment

Depending on the situation, odontological treatment will be comprised of: root planing, abscess drainage, removal of necrotic tissue, root canal drainage and dental extraction or removal of the root remains. Extractions are to be avoided during the acute stages of infection.

Antimicrobial Treatment

In order to limit untoward side effects and resistance, antimicrobials should be reserved for only those clinical situations in which they have been shown to be effective.

Antimicrobial treatment is not always required; however, certain processes such as acute periapical and periodontal abscesses, aggressive non-responding periodontitis, pericoronaritis and deep infection of the cervical aponeurotic spaces may necessi-

tate it (17-22). Furthermore, antibiotics will be indicated whenever there is systemic involvement or evidence of the infection spreading (fever, alteration of general health, trismus, cellulitis, etc.)(19). Treatment is empirical, with the dosage adapted to the patient (age, underlying pathology, severity of clinical situation, etc.); generally speaking, it will be given orally on an out-patient basis, unless admission into the hospital is warranted (immuno-depressed patients and severe infections such as those involving aponeurotic spaces of the neck).

Pharmacokinetic parameters are useful when choosing antimicrobial agents. We are interested in knowing their degree of absorption through the mouth, bioavailability, volume of distribution in tissues, protein binding, half-life, capacity to reach the site of the infection, drug concentration in plasma and tissues (drug levels in crevicular flow will be of greater interest than in saliva). We will also have to determine their spectrum of action against odontopathogenic bacteria.

Coadjuvant treatment with topical antimicrobial agents (irrigations, rinses, controlled-release antibiotics, gels, etc.) is not recommended in odontogenic infections, or at least have not been clearly shown to be of interest, except perhaps for tetracycline (minocycline) in aggressive periodontitis (23, 24).

Surgical Treatment

Surgery will be inevitable in complicated cases accompanied by invasion of the deep planes of the head and neck; abscesses causing obstruction of the airways will need to be drained; tissue will have to be excised in diffuse cellulitis, multiple debridement will be performed and drainage tubes inserted in cases of Ludwig’s angina, etc.

EMPIRICAL ANTIMICROBIAL TREATMENT. CHARACTERISTICS AND OBJECTIVES

The ideal antibiotic must fulfill the following characteristics:

- It must be active against the odontopathogenic bacteria potentially responsible (particularly anaerobic bacteria, including betalactamase producers)
- It should be bactericidal as opposed to bacteriostatic (to ensure bacterial eradication)
- Have a favorable pharmacokinetic profile
- Capable of achieving a high concentration of active drug substance in tissues
- It must be well tolerated
- Easy and convenient to administer orally
- In a small number of doses (to avoid treatment dropouts)
- Have few side effects

Betalactams

Betalactams are bactericidal drugs that are active during the bacteria’s growth phase, useful in treating the acute phase of odontogenic processes and for the prevention of complications. Penicillin G (parenteral) or phenoxymethylpenicillin (oral), albeit reduced in spectrum, continues to be a drug of choice because many aerobic and anaerobic bacteria on the oral cavity are sensitive to it (25). However, there is an ever-growing number of bacterial strains pertaining to the *Bacteroides*, *Prevotella* or other genera that, because they produce betalactamases, are resistant to penicillin, leading to treatment failure (26-28). For this reason, other betalactam antibiotics capable of resisting

the action of betalactamases, such as the association of amoxicillin + clavulanic acid, have become the drugs of choice in these processes (29). Bascones and Manso (19) obtained significantly greater clinical efficacy when they used amoxicillin + clavulanic acid in pericoronaritis of the third mandibular molar and infections of the submandibular space, than when they used spiramycine + metronidazole.

Oral cephalosporins have scant activity on anaerobic gram-negative bacteria and do not provide any advantage over penicillin and its derivatives in the treatment of odontogenic infections. Orally, a 2,000-mg dose is used for endocarditis prophylaxis associated with dental processes (30). Amoxicillin-clavulanic acid (2,000/ 125 mg every 12 hours) has been shown to be effective in reducing infection after extraction of the third molar and as treatment for cases requiring osteotomy (31).

Macrolides

Erythromycin, spiramycine, claritromycine and azitromycine are bacteriostatic antibiotics, with hardly any activity against anaerobic bacteria belonging to the *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* and *Prevotella* genera, presenting a high rate of resistance among aerobic streptococci, facultative anaerobics, particularly those encountered in the oropharyngeal

GRAM-POSITIVE BACTERIA	COCCUS	AEROBIC <i>Streptococcus spp</i> <i>Streptococcus mutans</i> <i>Staphylococcus spp</i>	ANAEROBIC <i>Peptococcus spp</i> <i>Peptostreptococcus spp</i> <i>Peptostreptococcus micros</i>
	BACILLI	AEROBIC <i>Actinomyces spp*</i> <i>Rothia dentocariosa</i> <i>Lactobacillus spp</i> <i>Eubacterium spp</i>	ANAEROBIC <i>Propionibacterium spp</i> <i>Clostridium spp</i>
GRAM-NEGATIVE BACTERIA	COCCUS	AEROBIC <i>Moraxella spp</i> <i>A. actinomycetem-comitans</i> (difficult to grow coccobacillus)	ANAEROBIC <i>Veillonella spp</i>
	BACILLI	AEROBIC <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Capnocytophaga spp</i>	ANAEROBIC <i>Bacteroides forsythus</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Fusobacterium spp</i>

Table 1. Bacteria involved in oral infection of odontogenic origin (* Some species are anaerobic)

CONDITION	LOCATION	BACTERIA	TREATMENT OPTIONS
Periapical abscess	Periapical tissue	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Prevotella oralis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Streptococcus anginosus (g. milleri)</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Surgical drainage Oral antibiotic therapy* <ul style="list-style-type: none"> • Amox + clav. ac. • Clindamycin • Penic. + Metronida
Tooth decay	Enamel, dentin, cement and dental pulp.	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Actinomyces spp</i> <i>Lactobacillus spp</i>	Mechanical removal Tooth extraction
Endodontitis	Dental pulp tissue	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>P. endodontalis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>	Mechanical removal, drainage Biopulpectomy Oral antibiotic therapy* (not always indicated) <ul style="list-style-type: none"> • Amox + clavulanic acid • Clindamycin
Gingivitis	Gums: soft tissue in the tooth proximity	<i>Campylobacter rectus</i> <i>Actinomyces spp</i> <i>Treponema socranskii</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>E. corrodens</i> <i>Capnocytophaga spp</i> <i>Streptococcus anginosus</i>	Marginal: chlorhexidine gel 0,2% Clindamycin gel ANUG: chlorhexidine gel 0,2% Oral antibiotic therapy* <ul style="list-style-type: none"> • Amox + clavulanic • Metronidazol
Pericoronitis	Partially erupted tooth surrounding tissue. Specially third inferior molars.	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Fusobacterium spp</i> <i>Eubacterium spp</i> <i>Bifidobacterium spp</i> <i>Actinomyces spp</i>	Drainage, debridement Oral antibiotic therapy* <ul style="list-style-type: none"> • Amox + clavulanic acid • Clindamycin • Clarithromycin • Azithromycin
Peri-implantitis	Implant surrounding tissue.	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus spp</i>	Debridement, occlusal adjustment, prosthesis removal, set the implant at rest Oral antibiotic therapy* <ul style="list-style-type: none"> • Amox + clav. ac. • Ciprofloxacin
Periodontitis	Tooth supporting tissue (periodontal)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Bacteroides forsythus</i> <i>A.actinomycetemcomitans</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Fusobacterium spp</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella nigrescens</i>	Localized juvenile: chlorhexidine gel 0,2% Oral antibiotic therapy* <ul style="list-style-type: none"> • Doxycyclin • Minocyclin Acute phase in adult Chlorhexidin gel 0,2% Clindamycin or minocyclin gel Oral antibiotic therapy (not always indicated) <ul style="list-style-type: none"> • Amox + clav. ac. • Metronidazol • Clindamycin

Table 2. Treatment options of odontogenic infection (OI).

area (32, 33). Of these, azitromycine has the highest degree of oral absorption, with good pharmacokinetics and is the most active against gram-negatives. They are not considered to be the treatment of choice for odontogenic infections (17, 34).

Tetracyclines

Tetracyclines are wide-spectrum, bacteriostatic antibiotics, with good pharmacokinetic properties and tissue penetration; minocycline and doxycycline are the most active against anaerobic bacteria, but none should be considered as a frontline drug treatment in odontogenic infections (35). Doxycycline is

the most widely used tetracycline in odontology; it is a drug for alternative use in adult periodontitis and is more effective in cases of localized pediatric periodontitis, in which the *A. actinomycetemcomitans* bacterial species appear to dominate. Its use is counterindicated in pregnant women and in children under the age of 13 (17, 24, 34).

Van Winkelhoff et al. (36) revised subgingival bacterial flora susceptibility in adult patients (in Holland and Spain) suffering from periodontitis and found significant differences in the levels of resistance presented by microflora in both populations. In Spanish patients, they found a high level of resistance

to penicillin, amoxicillin, clindamycin and, particularly, tetracycline; in contrast periodontopathogenic bacteria resistance to tetracycline was not observed in Dutch patients. The authors concluded that antibiotic use amongst the Spanish population is reflected in the levels of resistance of the subgingival microflora of adult patients with periodontitis.

Umeda et al. (24) found that the periodontopathogenic bacteria *Bacteroides forsythus* and *Porphyromonas gingivalis* dominate during the acute phase of periodontitis and that the topical application of minocycline gel significantly reduces their isolation, improves clinical symptoms and may be effective as an alternate treatment model for this inflammatory disease.

Metronidazole

Metronidazole is a synthetic bactericidal drug pertaining to the group of Nitroimidazoles; it is highly active against gram-negative anaerobic bacteria and spirochetes, but exerts little or no activity on gram-positive anaerobic and aerobic cocci of the oral cavity. It is effective in reaching the site of odontogenic infections and may be a drug of choice in acute necrotising ulcerative gingivitis (ANUG) and in adult periodontal disease (34). It shows good levels of activity against spirochetes and has therefore been used successfully in treating Vincent's angina. Its use is not recommended during pregnancy. The development of odontopathogenic bacterial resistance is uncommon (17). It is usually administered in association with other antibiotics that are active against gram-positive aerobic bacteria such as: penicillin, amoxicillin and amoxicillin + clavulanic acid. The association of spiramycine + metronidazole has been shown to have a clinical efficacy similar to that of claritromycine in the treatment of acute odontogenic infections, although the latter antibiotic is better tolerated (19).

Clindamycin

Clindamycin is particularly active against aerobic and anaerobic gram-positive organisms, including betalactamase-producing germs (17). It is still the treatment of choice in patients who are allergic to betalactams. At low concentrations, the drug is bacteriostatic, but it acquires bactericidal potency at therapeutic concentrations using the dosage recommended for clinical practice. This antibiotic is capable of obtaining very low minimum inhibitory concentrations (MIC) against anaerobic bacteria from the *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Fusobacterium nucleatum species*, whereas *Actinobacillus actinomycetemcomitans* is resistant (37). Various clinical trials have shown that clindamycin is an effective drug against odontogenic infections (17, 37, 38). Furthermore, clindamycin has a positive immunomodulator effect and in vitro studies have demonstrated that when neutrophils are exposed to this antibiotic, the number of phagocytic cells increases significantly in cases of periodontitis (38-43). Clindamycin gel (topical application) is beneficial in treating periodontitis during the acute phase and prevents recolonization by periodontopathogenic species (40). Moreover, topical application prevents the emergence of the adverse effects associated with oral administration and affords the drug good access to the infection site.

Antibiotic therapy pursues the following objectives:

- To decrease bacterial inoculum in lesions
- To eradicate odontopathogenic bacteria
- To serve as a clinical cure as an aid to odontological intervention
- To avoid recurrence of the infection and its complications
- To reduce bacterial resistance and dissemination

WHAT ANTIBIOTIC TO CHOOSE? AT WHAT DOSAGE?

The antibiotic will be chosen on the basis of the spectrum of bacteria we wish to cover in each of the different types of infection and bearing in mind that we aim to break the synergy established between the odontopathogenic bacteria, rather than select an antibiotic that conforms to the pattern of sensitivity of each and every one of the bacteria that might possibly be involved in the infection.

Various types of odontopathogenic bacteria produce betalactamases (especially those of the *Prevotella* genus) and their proportion is on the rise inside the oral cavity. Since there is an ever-growing increase in bacterial resistance in general, the use a combination of antibiotics has been suggested that can exert a synergistic effect on the diverse odontopathogenic flora; examples of such combinations are: amoxicillin + clavulanic acid, spiramycine + metronidazole, penicillin + metronidazole, ampicillin + sulbactam or piperacillin + tazobactam; these latter cocktails are particularly indicated for use in severely-ill in-patients who require high doses of IV-administered antibiotics.

In odontogenic infections requiring antimicrobial treatment, the most widely used antibiotics are those that are administered orally. Amongst others, the following are routinely used: penicillin V 500 mg every 6 h, amoxicillin 500 mg every 8 h, amoxicillin/clavulanic acid 875/ 125 mg every 8 h, claritromycine 250-500 mg every 12 h, doxycycline 100 mg every 12 h, tetracycline 250 mg every 6 h, metronidazole 500 mg every 12 h or clindamycin 300 mg every 8 h.

The Spanish edition of The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2003(29) recommends broad-spectrum antibiotics for odontogenic infection, such as clindamycin 300-450 mg orally every 6 h or amoxicillin + clavulanic acid orally 2000/ 125 mg every 12 h in the form of 2 tablets of the new 1,000/ 62.5 mg presentation.

Treatment duration has not been established for each type of infection, but it is generally administered over a period of 7 to 10 days. The dosage regimen must be adjusted to each patient and his/ her clinical situation. Some authors have considered the appropriateness of administering an additional load of antibiotic with the first dose (in order to reach the desired concentration of the drug and steady-state concentration at the onset more quickly) and continue thereafter with the regular dosage until the end of treatment.

Treatment must be monitored in all cases, since noncompliance would lead to failure in resolving the processes and unnecessarily prolonging their administration would in turn lead to the selection of bacterial resistance and onset of side effects.

PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC CONSIDERATIONS. EFFICACY PREDICTORS. PK/PD INDICES

The pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the antimicrobial agent selected must be optimal if a clinical cure is to be achieved and the odontopathogenic bacteria eradicated. Pharmacokinetics is concerned with studying the process the drug undergoes once it is inside the body (absorption, protein binding, distribution, half-life, metabolism, excretion, etc.). It describes the quantitative relationship between the dose administered, the interval between doses and the concentrations achieved in plasma and/ or tissue.

Pharmacodynamics studies the magnitude of the pharmacological and antimicrobial effect generated by the inter-relationship between the concentrations of the active antimicrobial drug (in plasma or in tissues) and the bacteria under study. It uses the MIC (minimum inhibitory concentration) as a measure of antimicrobial activity.

Depending on their activity, antimicrobials are classified as:

- Concentration-dependent: those in which a direct relationship is observed between the intensity of the antimicrobial effect and [drug] concentration, for example aminoglycosides and quinolones.

- Time-dependent: those in which the antimicrobial effect depends on maintaining active tissue concentrations of the drug greater than or equal to the MIC of the causative bacteria for as long as possible, for instance, betalactams, macrolides and lincosamides (clindamycin). The latter are the most widely used antibiotics for odontogenic infections and, as a result, an awareness of their pharmacokinetic parameters is pertinent for correct dosage.

Animal model studies have been very useful in determining the relationships between the antimicrobial concentration in plasma and tissue, the drug's activity in vivo over time, the correlation of the pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/ PD) indices with the efficacy of the antimicrobial treatment and the magnitude these indices must attain in order to be associated with efficacy.

Although animal models have shown that PK/ PD indices may vary for different antimicrobial drugs, the magnitude required is relatively similar for several different pathogenic microorganisms, various infection sites and several drugs within the same class, providing that the levels of free drug (not bound to protein) are used.

The studies that link pharmacokinetics (PK) with pharmacodynamics (PD) play an important role in the development and assessment of antimicrobial drugs. The PK/ PD model is a mathematical concept that related the antimicrobial's pharmacokinetics with its pharmacodynamics and describes the pharmacological effect a dose of antimicrobial drug will have over time. This can be very useful in selecting the antibiotic and appropriate dosage regimen in each situation. Physicians need to have pharmacodynamic parameters that can serve as predictors for treatment success or failure and to enable us to make decisions regarding the choice of antimicrobial agent for use in each specific case. Apart from the choice of the drug

itself, information regarding its optimal dosage, administration interval and efficacy in eradicating the pathogenic microorganism can all aid in reducing the emergence of resistance. The PK/ PD indices most widely studied tend to be those that relate serum drug concentrations with minimum inhibitory concentrations (MIC).

Clinical Efficacy

Three indices have been proposed for the evaluation of clinical efficacy on the basis of antimicrobial activity and the duration of effect: $T > MIC$ (the time during which the drug's concentration is above the minimum inhibitory concentration), C_{max}/MIC (ratio between peak concentration and minimum inhibitory concentration) and AUC/MIC (ratio between the area under the curve and the minimum inhibitory concentration). Thus, the antibacterial effect of aminoglycosides is related to the peak concentration and the C_{max}/MIC (inhibitory coefficient) is therefore the most appropriate index for predicting efficacy; fluorquinolones correlate better with the 24-hour AUC/MIC ratio, whereas in the case of betalactams, the index that best reflects efficacy (clinical efficacy or bacteriological eradication) is $T > MIC$ (Figure 1).

PhK/PhD indexes

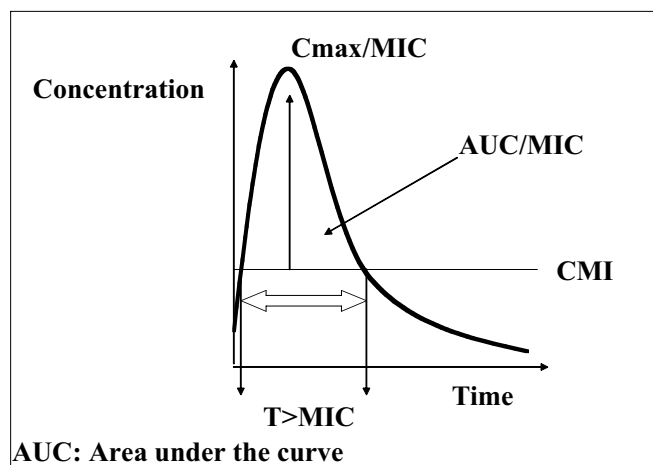


Fig 1. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic indexes

The correct dosage of the antibiotic prescribed is no less important. The PK/ PD indices predict an antimicrobial's clinical efficacy and are used to choose the optimal dosage regimes for each clinical situation; they also make it possible to compare the antimicrobial activity of one antibiotic to that of another (45). In light of this knowledge, it has been proposed that the optimal dosage of betalactam antibiotics must be capable of maintaining a serum concentration greater than the pathogen's MIC ($T > MIC$) for at least 40% of the interval between doses for penicillins and 40-50% for cephalosporins (46-50). Amoxicillin/ clavulanic acid is one of the antibiotics recommended for treating odontogenic infections (29, 34) because of its spectrum in mixed infections, the scant resistance amongst odontopathogenic bacteria, its pharmacokinetic profile, tolerance and dosage schedule. With the new slow-release formulation

(562.5 mg of amoxicillin trihydrate and 62.5 mg of immediate-release potassium clavulonate, plus 437.5 mg of sustained-release crystalline sodium amoxicillin), administered at a dose of 2,000/125 mg every 12 hours, the active serum concentrations are kept above the MIC for very close to 50% of the 12-hour between dose interval (Figure 2). The T > MIC predicts efficacy and the ease of administration (once every twelve hours) improves treatment compliance.

Plasma concentration of two amoxicillin presentations (normal and prolonged release)

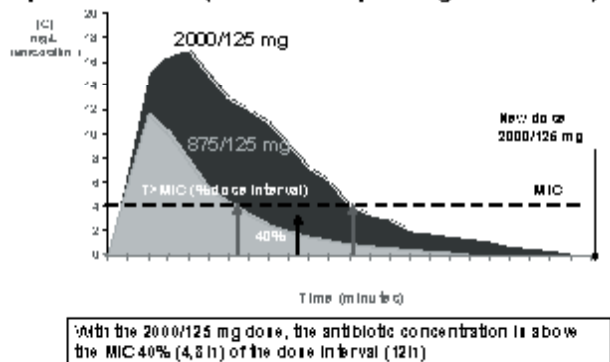


Fig 2. Plasma concentration of two amoxicillin presentations (normal and prolonged release)

The inappropriate dosage of antibiotics is probably one of the main reasons for the increase in bacterial resistance in the community (44). Exposure to sub-lethal concentrations of antibiotics (related to the improper handling of dose-interval-duration) exerts selective pressure favoring resistant mutant bacteria.

The recommendations to review and adjust dosage regimens on the basis of pharmacokinetic and pharmacodynamic studies must be a key factor in the strategy to contain resistance. PK/PD parameters, in addition to being a useful tool in predicting antimicrobial treatment efficacy, in all likelihood, will also allow resistance to be contained (49) by encouraging dose adjustment to adapt to each specific clinical situation and revising the cut off values for each pathogen.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Valle Rodríguez JL, Gómez-Lus Centelles ML, Prieto Prieto J, Liébana Ureña J. Composición y ecología de la microbiota oral. En: Liébana Ureña J. Microbiología oral. Madrid: Interamericana- McGraw-Hill; 1995. p. 402-7.
2. Mouton C, Robert JC. Principales bacterias orales. En: Mouton C, Robert JC, eds. Bacteriología bucodental. Barcelona: Masson; 1995. p. 49-87.
3. Bascones Martínez A, Manso Platero FJ. Infecciones odontogénicas de la cavidad bucal y región maxilofacial. En: García Rodríguez JA, ed. Infecciones por anaerobios 100 años después. Salamanca: SKB; 1994. p. 65-86.
4. Gay Escoda C, Berini Aytés L. La infección odontogénica: concepto, etiopatogenia, bacteriología y clínica. En: Gay Escoda C, Berini Aytés L, eds. Infección odontogénica. Madrid: Ergon; 1997. p. 1-33.
5. Noguero Rodríguez B, Liébana Ureña J, Castillo Pérez AM. Microbiología periodontal y periimplantaria. En: Liébana Ureña J, ed. Microbiología oral. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1995. p. 465-92.
6. Mouton C, Robert JC. Bacteriología de las enfermedades periodontales. En: Mouton C, Robert JC. Bacteriología bucodental. Barcelona: Masson; 1995. p. 129-54.
7. Socransky SS. Criteria for the infectuous agents in dental caries and periodontal

disease. J Clin Periodontol 1979;6:16-21.

8. Kuriyama T, Nakagawa K, Kawashiri S, Yamamoto E, Nakamura S, Karasawa T. The virulence of mixed infection with Streptococcus constellatus and Fusobacterium nucleatum in a murine orofacial infection model. Microbes Infect 2000;2:1425-30.
9. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of periodontal disease: Current concepts. J Periodontol 1992;63:322-31.
10. Van Dalen PJ, van Deutekom-Mulder EC, de Graaff J, van Steenberghe TJ. Pathogenicity of Peptostreptococcus micros and Prevotella species in pure and mixed culture. J Med Microbiol 1998;47:135-40.
11. Hirsch RS, Clarke NG. Infection and periodontal diseases. Rev Infect Dis 1989;11:707-15.
12. Williams RC. Periodontal disease. New Engl J Med 1990;322:373-82.
13. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a Specific, albeit Chronic, Infection: Diagnosis and Treatment. Clin Microbiol Rev 2001;14:727-52.
14. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. Clin Microbiol Rev 2000;13:547-58.
15. Fowler EB, Breault LG, Cuenin MF. Periodontal disease and association with systemic disease. Mil Med 2001;166:85-9.
16. Armitage GC. Periodontal infections and cardiovascular disease-how strong is the association?. Oral Dis 2000;6:335-50.
17. Sandor GKB, Low DE, Judd PL, Davidson RJ. Antimicrobial treatment options in the management of odontogenic infections. J Can Dent Assoc 1998;64:508-14.
18. Walker C, Karpinia K. Rationale for use of antibiotics in periodontics. J Periodontol 2002;73:1188-96.
19. Bascones Martínez A, Manso Platero FJ. Tratamiento de las infecciones orofaciales de origen bacteriano. En: Bascones Martínez A, Manso Platero FJ, eds. Infecciones orofaciales. Diagnóstico y Tratamiento. Madrid: Avances Médico-Dentales; 1994. p. 89-116.
20. Gordon JM, Walker CB. Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. J Periodontol 1993;64:760-71.
21. Slots J. Systemic antibiotics in periodontics. J Periodontol 1996;67:831-8.
22. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. J Periodont Res 2002;37:389-98.
23. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante. Prescription des Antibiotiques en Odontologie et Stomatologie. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2001;41.
24. Umeda M, Tominaga Y, He T, Yano K, Watanabe H, Ishikawa I. Microbial flora in the acute phase of periodontitis and the effect of local administration of minocycline. J Periodontol 1996;67:422-7.
25. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;90:600-8.
26. Murray PR, Rosenblatt JE. Penicillin resistance and penicillinase production in clinical isolates of Bacteroides melaninogenicus. Antimicrob Agents Chemother 1977;11:605-8.
27. Kinder SA, Holt SC, Korman KS. Penicillin resistance in subgingival microbiota associated with adult periodontitis. J Clin Microbiol 1986;23:1127-33.
28. Heimdahl A, Von Konow L, Nord CE. Isolation of betalactamase producing Bacteroides strains associated with clinical failures with penicillin treatment of human orofacial infections. Arch Oral Biol 1980;25:689-92.
29. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Clinical approach to initial choice of antimicrobial therapy. In: Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, eds. The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2003. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy Inc; 2003.
30. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997;277:1794-801.
31. Martínez Lacasa J, Jiménez J, Ferrás V, García-Rey C, Bosom M, Solà-Morales O, et al. A double blind, placebo-controlled, randomised, comparative phase III clinical trial of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate 2000/125, as prophylaxis or as treatment vs placebo for infectious and inflammatory morbidity after third mandibular molar removal (TMR). 43 Annual ICAAC Chicago. EE UU. September 2003. Presentation Number L-1384.
32. Peterson LJ. Microbiology of head and neck infections. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 1991;3:247-57.
33. Pérez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Marimón JM, Piñero L. High proportion of pharyngeal carriers of comensal streptococci resistant to erythromycin

- in Spanish adults. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:225-9.
34. Maestre JR. Infecciones bacterianas mixtas de la cavidad oral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:98-101.
35. Moenneing JE, Nelson CL, Kohler RB. The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:976-85.
36. Van Winkelhoff AJ, Herrera González D, Winkel EG, Dellelijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CM, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2000;27:79-86.
37. Jorgensen MG, Slots J. Responsible use of antimicrobials in periodontics. *J Calif Dent Assoc* 2000;28:185-93.
38. Walker C, Gordon J. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1990;61:692-8.
39. Sauvetre E, Glupczynsky Y, Labbe M, Yourassowsky E, Pourtois M. The effect of clindamycin gel insert in periodontal pockets, as observed on smears and cultures. *Infection* 1993;21:245-51.
40. Golub LM, Ryan ME, Williams RC. Modulation of the host response in the treatment of periodontitis. *Dent Today* 1998;17:102-6.
41. Eick S, Pfister W, Fiedler D, Straube E. Clindamycin promotes phagocytosis and intracellular killing of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes: an in vitro study. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:583-8.
42. Slots J, Jorgensen MG. Efficient antimicrobial treatment in periodontal maintenance care. *J Am Dent Assoc* 2000;131:1293-304.
43. Tonetti MS. Advances in periodontology. *Prim Dent Care* 2000;7:149-52.
44. Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:31-40.
45. MacGowan A, Bowker K. Developments in PK/PD: optimising efficacy and prevention of resistance. A critical review of PK/PD in vitro models. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:291-8.
46. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:255-9.
47. Craig WA. Pharmacodynamics of Antimicrobials: General Concepts and Applications. En: Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG, eds. *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 1-22.
48. Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:349-53.
49. Frimodt-Møller M. How predictive is PK/PD for antibacterial agents?. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:333-9.
50. Maestre Vera JR. Resistencias en atención primaria: medidas correctoras en microbiología. *Rev Esp Quimioterap* 2003;16:103-7.