

Universidad de Antioquía-Colombia

Facultad de Odontología

EFICACIA DEL MOXIFLOXACINO EN PERIODONTITIS *

Efficacy of Moxifloxacin on periodontitis

*Trabajo derivado de investigación financiada por el Centro de Investigaciones de la Facultad Nacional de Salud Pública y el Grupo de Investigación en Epidemiología de la Universidad de Antioquía.

*Dr. Carlos Martín Ardila Medina.

**Isabel Cristina Guzmán Zuluaga.

***María Patricia Arbeláez Montoya.

* Asistente. Candidato a Ph.D en Epidemiología Universidad de Antioquia.
Miembro Junta Directiva Asociación Colombiana de Periodoncia y Oseointegración.

**Periodoncista Universidad de Chile. Profesora Ocasional Facultad de Odontología. Universidad de Antioquía

***Médico PhD. en Epidemiología. Coordinadora Doctorado en Epidemiología. Universidad de Antioquía.

Carrera 47 Núm. 20 sur 46 Envigado Antioquía Colombia 57(4) 3348122
martnardila@gmail.com.

RESUMEN

Un grupo de bacterias predominantemente Gram.-negativas anaerobias están asociadas con el inicio y progreso de la enfermedad periodontal. *Porphyromonas Gingivalis*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* y *Tannerella forsythensis* son los microorganismos fuertemente implicados como agentes etiológicos de la periodontitis. El propósito principal del tratamiento periodontal es reducir la infección, resolver la inflamación y prevenir un deterioro posterior. La terapia antibiótica adjunta puede usarse para mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con periodontitis crónica avanzada y periodontitis agresiva. Es muy extenso el rango de antibióticos empleados para tratar las infecciones periodontales: tetraciclinas, metronidazol solo o combinado con amoxicilina, azitromicina, clindamicina etcétera. La presencia de resistencias bacterianas sugiere alternativas como el moxifloxacino, el cual ha mostrado efectividad contra Gram.-positivos, anaerobios, microorganismos plantónicos, y bacterias localizadas en biopelículas e intracelularmente.

Palabras clave: Periodontitis, antibióticos, moxifloxacina, microbiología, terapia.

ABSTRACT

A group of predominantly gram-negative , anaerobic bacterias are associated with initiation and progression of periodontal disease. Microorganism strongly implicated as etiologic agents of periodontitis include *Porphyromonas Gingivalis*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* and *Tannerella forsythensis*. The primary aim of periodontal treatment is to reduce the infection, resolve inflammation and prevent any further destruction. Antibiotics adjunctive can be used to improve treatment outcomes in patients with severe chronic periodontitis and aggressive periodontitis. The range of antibiotics used to treat periodontal infections is quite extensive including the tetracyclines,

metronidazole and the combination with amoxicillin, azythromycin, clindamycin etc. Problems of bacterial resistance suggest alternatives as moxifloxacin that showed activity against gram-positives, anaerobes, planktonic microorganism as well as bacteria located within a biofilm or intracellularly.

Key words: periodontitis, antibiotics, moxifloxacin, microbiology, therapy.

INTRODUCCION

Existen una gran cantidad de estudios orientados a examinar el efecto de diferentes terapias periodontales sobre los parámetros microbiológicos y clínicos de la periodontitis. En general, estas investigaciones indican que el tratamiento periodontal proporciona una mejoría inmediatamente después de realizado y por períodos extendidos. Varias revisiones sistemáticas han demostrado los beneficios de la terapia antimicrobiana sistémica como tratamiento adjunto de la periodontitis.¹⁻³ Herrera y colaboradores¹ concluyeron que los antibióticos indicados deben utilizarse solamente como terapia adjunta a la terapia mecánica, siendo relevante en sujetos con estados avanzados de periodontitis o cuando presentan perfiles microbiológicos específicos.³ Sin embargo, Haffajee y colaboradores² señalaron que aunque existe suficiente información para sugerir la utilidad de los antibióticos, no se ha definido claramente el protocolo óptimo. La carencia de protocolos puede deberse en parte a las propiedades específicas de la biopelícula, dificultando el tratamiento de los patógenos periodontales. Esto origina un incremento en la resistencia bacteriana con enormes implicaciones en la salud pública.¹ Este problema de resistencia bacteriana sugiere la necesidad de nuevas alternativas a los antibióticos utilizados actualmente. El moxifloxacino, una fluoroquinolona, se usa exitosamente en el tratamiento de infecciones respiratorias superiores, sinusitis, infecciones abdominales mixtas e infecciones de los tejidos blandos.⁴ Además de su buena penetración tisular, ha demostrado grandes ventajas en el tratamiento de infecciones odontogénicas^{5,6} y su perfil de eficacia es comparable con amoxicilina/ácido clavulánico. El moxifloxacino es una⁸ metoxiquinolona con actividad contra patógenos respiratorios intracelulares,

bacterias Gram-negativas, Gram-positivos atípicos y muchas bacterias anaeróbicas obligadas.⁷ Su mecanismo de acción se realiza a través de la ADN girasa y la topoisomerasa IV; tiene una absorción rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal. Después de su administración oral, alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 a 4 horas.⁸ Tiene una biodisponibilidad oral de 90% y su vida media de 12 horas permite su dosificación cada 24 horas. La distribución es mayor en muchos tejidos que en el suero, particularmente en la mucosa bronquial, parénquima pulmonar y mucosa sinusal.⁵ El esquema de dosificación del moxifloxacino (400 mg/diarios) podría garantizar un mayor cumplimiento con las prescripciones. Su mecanismo de acción, los niveles logrados en el fluido crevicular y los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) convierten este antimicrobiano en una alternativa promisorio como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en la infección periodontal.^{9, 10} El objetivo de este artículo es presentar la eficacia microbiológica y clínica del moxifloxacino como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en el tratamiento de la periodontitis.

MATERIAL Y METODO

Se realizó una revisión de la literatura de investigaciones, dirigidas al uso de moxifloxacino como terapia adjunta al tratamiento de la periodontitis. La búsqueda se efectuó en MEDLINE y PubMed, entre enero de 2000 y diciembre de 2008, incluyendo los siguientes términos en lengua inglesa: periodontitis, antibiotics, moxifloxacin, microbiology, therapy. Se practicó una búsqueda cruzada de las palabras clave con el fin de depurar la selección bibliográfica. Los títulos y resúmenes de los resultados de la indagación preliminar fueron evaluados por dos revisores independientemente [Carlos Ardila (CA), Isabel Guzmán (IG)]. Se revisó el texto completo de todos los estudios de posible relevancia (CA e IG).

RESULTADOS

La exploración arrojó 13 publicaciones pero se excluyeron 6, relacionadas con infecciones endodónticas y odontogénicas. Los 7 estudios seleccionados incluyeron 6 estudios *in vitro*, dirigidos a evaluar la eficacia microbiológica y un ensayo clínico controlado que valoró la eficacia clínica.

Eficacia Microbiológica

La evidencia científica ha recomendado ampliamente la terapia antibiótica como tratamiento adjunto a la terapia mecánica con base en diferentes estudios *in vitro* que han investigado la sensibilidad microbiana de los periodontopatógenos; sin embargo, solo algunos han evaluado la eficacia del moxifloxacino.¹¹⁻¹⁶ (Tabla 1). Mosca y colaboradores,¹¹ en vista de la resistencia incrementada que han presentado recientemente los microorganismos a los antibióticos, determinaron el perfil antimicrobiano de 55 bacterias Gram-negativas anaerobias periodontales correlacionadas con infecciones humanas. Se estudiaron 16 cepas de *Fusobacterium nucleatum* y 39 de *Prevotella* spp., aisladas de bolsas periodontales de 26 adultos diagnosticados con periodontitis crónica. *F. nucleatum* fue 100% sensible a moxifloxacino y a amoxicilina/clavulánico. El 12.5% y 18% de las cepas de *F. nucleatum* y *Prevotella* spp., respectivamente, experimentaron resistencia a amoxicilina y betalactámicos positivos. El 8% de *Prevotella* spp. fue resistente a moxifloxacino y levofloxacina. Además, todas las cepas de *Prevotella* spp. mostraron sensibilidad a amoxicilina/clavulánico. Los autores concluyeron que en consideración a su actividad *in Vitro*, el moxifloxacino podría ser una buena alternativa a antimicrobianos empleados usualmente contra bacterias anaeróbicas. Milazzo y colaboradores¹² compararon la actividad antibacteriana *in vitro* de moxifloxacino con otros 6 antibióticos, en 158 cepas de patógenos anaerobios, presentes en infecciones periodontales. Se examinaron los siguientes microorganismos: *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Actinomyces* spp. y *Peptostreptococcus* spp. Todas las cepas aisladas se inhibieron por una concentración de moxifloxacino ≤ 0.5 mg/l. La mayoría de *Actinomyces* spp. y *Peptostreptococcus* spp. se erradicaron con amoxicilina/clavulánico y cefoxitin

en concentraciones ≤ 4 mg/l. La mayoría de las especies estudiadas se inhibieron con metronidazol (CIM ≤ 8 mg/l), excepto *Actinomyces* spp. (Rango CIM 8 a > 64 mg/l). Los autores concluyeron que moxifloxacino, amoxicilina/clavulánico y cefoxitina tienen buena actividad antibacteriana contra los patógenos periodontales, la cual es superior a la presentada por clindamicina, metronidazol y penicilina. Se realizó una investigación para evaluar la susceptibilidad *in vitro* de un panel de 7 antibióticos administrados oralmente, debido a que las infecciones periodontales con *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) parecen ser refractarias a la terapia convencional.¹³ Se examinaron 60 A.a. aislados de 43 individuos con periodontitis o gingivitis. Se encontró sensibilidad elevada a moxifloxacino (CIM₅₀ 0.023 mg/l, CIM₉₀ 0.032 mg/l) y ciprofloxacino (CIM₅₀ 0.003 mg/l, CIM₉₀ 0.06 mg/l), sensibilidad moderada a azitromicina (CIM₅₀ 1.5 mg/l, CIM₉₀ 3 mg/l) y resistencia a metronidazol (CIM₅₀ 6 mg/l, CIM₉₀ > 256 mg/l). Los investigadores concluyeron que debido a la favorable farmacocinética presentada, moxifloxacino podría ser una opción promisoriosa para la terapia sistémica adjunta en infecciones periodontales con A.a.

Tabla 1. Eficacia *in vitro* de antimicrobianos contra periodontopatógenos

Periodontopatógeno	Antimicrobiano	Sensible	Resistente
<i>Fusobacterium Nucleatum</i>	Moxifloxacino	X (11)	
	Amoxi/clavulánico	X (11)	
	Amoxicilina		X (11)
	Betalactámicos		X (11)
<i>Prevotella</i> spp.	Moxifloxacino	X (12)	X (11)
	Amoxi/clavulánico	X (11, 12)	
	Amoxicilina		X (11)
	Betalactámicos		X (11)
<i>Tannerella forsythia</i>	Moxifloxacino	X (12)	
<i>Campilobacter rectus</i>	Moxifloxacino	X (12)	

<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Moxifloxacino	X (12,14-16)	
	Gatifloxacino	X (14)	
	Ciprofloxacino	X (14)	
<i>Actinomyces</i> spp.	Moxifloxacino	X (12)	
	Amoxi/clavulánico	X (12)	
	Cefotoxin	X (12)	
	Metronidazol		X (12)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Moxifloxacino	X (12)	
	Amoxi/clavulánico	X (12)	
	Cefotoxin	X (12)	
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Moxifloxacino	X(13,15, 16)	
	Ciprofloxacino	X (13)	
	Azitromicina *	X (13)	
	Metronidazol		X (13)
<i>Streptococcus constellatus</i>	Moxifloxacino	X (15, 16)	

*sensibilidad moderada

Eick y colaboradores ¹⁴⁻¹⁶ han realizado varias investigaciones con el fin de comparar la actividad *in vitro* de moxifloxacino con algunos antimicrobianos, empleados en microorganismos presentes en infecciones periodontales. De esta manera, en un estudio, ¹⁴ se evaluó la efectividad de moxifloxacino y otras quinolonas en 16 cepas de *P. gingivalis*. Se determinó CIM mediante Etest y la técnica de dilución del agar. Su experimento se enfocó principalmente en establecer la tasa de mutación espontánea y la inducción de cepas resistentes. Moxifloxacino y gatifloxacino presentaron las CIM_s más bajas, y fueron más activas cuando se compararon con ciprofloxacino. En términos generales, los valores CIM determinados por Etest fueron menores a los encontrados por

dilución. Los investigadores también observaron que las fluoroquinolonas inducen rápidamente mutaciones, las cuales son dependientes de la cepa y la quinolona. Eick y colaboradores concluyeron que moxifloxacino puede prevenir el desarrollo de resistencias, debido a los niveles logrados en el fluido crevicular y a los valores CIM, y se convirtieron en una alternativa adjunta en el tratamiento antibiótico de *P. gingivalis* asociada a periodontitis. Eick y Pfister,¹⁵ investigaron con base a la evidencia que demuestra la capacidad de algunos periodontopatógenos para invadir y sobrevivir en células epiteliales, su sensibilidad a algunos antimicrobianos usados en el tratamiento de la periodontitis. Células KB se infectaron con *A.a.*, *P. gingivalis* o *Streptococcus constellatus*. Los investigadores evaluaron el efecto bactericida de varios antibióticos sobre microorganismos intracelulares después de 2, 4 y 12 horas. Emplearon una concentración 100 veces superior a CIM_s, determinada separadamente sobre bacterias planctónicas. Los valores CIM_s para las bacterias planctónicas evaluadas por Etest (*A.a.*, *S. constellatus*, *P. gingivalis*) fueron en promedio menores para moxifloxacino. Después de dos horas de tratamiento, todos los *A.a.* viables intracelularmente se eliminaron con moxifloxacino en una concentración de cinco CIM_s. Por su parte, *S. constellatus* se erradicó completamente solo cuando las células se trataron durante 12 horas en una concentración equivalente a 50 CIM_s. El conteo viable de *P. gingivalis* se disminuyó después de 2 y 4 horas de tratamiento con moxifloxacino. Posterior a 12 horas de tratamiento, la cepa ATCC se eliminó completamente con moxifloxacino a 100 CIM_s; sin embargo, la cepa clínica fue más resistente. En estas condiciones, el conteo viable se redujo cerca de 7% de los controles. Después de 4 y 12 horas, el número de *S. constellatus* intracelular se disminuyó por 10 CIM_s de clindamicina. Adicionalmente, 10 CIM_s de doxiciclina eliminaron el *A.a.* intracelular. Los autores concluyeron que moxifloxacino fue el antibiótico más eficiente para tratar la infección intracelular. Adicionalmente, indicaron que debido a la capacidad de organización de los periodontopatógenos en la biopelícula, los valores CIM y los niveles de antimicrobianos presentes en el fluido gingival, no es posible eliminar las bacterias provenientes de la infección periodontal solo por el efecto de los antibióticos. Nuevamente, Eick y colaboradores¹⁶ realizaron una investigación que estableció una biopelícula artificial constituida por *A.a.*, *S. constellatus* y *P.*

gingivalis, con el fin de valorar diferencias en la eficacia de algunos antibióticos contra tres patógenos periodontales. La habilidad de las bacterias para formar una biopelícula fue variable. La biopelícula de *S. constellatus* y *A.a.* contenían más bacterias viables y mostraba mayor espesor, cuando se comparaba con las de *P. gingivalis*. Los antibióticos evaluados presentaron diferente eficacia para las distintas especies. Moxifloxacino redujo el número de bacterias viables en todas las concentraciones examinadas y erradicó completamente y antes de 48 horas las bacterias evaluadas. Con excepción del moxifloxacino, se necesitaron concentraciones elevadas de todos los antibióticos (clindamicina, doxiciclina y metronidazol) para eliminar a *S. constellatus* y el *A.a.* Además, los autores resaltaron que las CIM_s para bacterias plantónicas, no pueden transferirse fácilmente a las bacterias que componen una biopelícula. Estos resultados son corroborados por otros investigadores que demostraron una mayor resistencia contra las bacterias presentes en la placa subgingival *in vivo*, comparado con estudios *in Vitro*.^{17,18}

Eficacia Clínica

Solamente un ensayo clínico controlado ha evaluado la eficacia de moxifloxacino como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en periodontitis crónica. Guentsch y colaboradores¹⁹ realizaron un estudio experimental en 92 pacientes con periodontitis crónica avanzada con el fin de comparar el uso de moxifloxacino y doxiciclina adjuntos a la terapia mecánica. Se seleccionaron muestras de placa subgingival antes y después de realizada la terapia mecánica, en tres sitios con pérdida de inserción \geq a 5 mm. Se determinaron *Aggregatibacter actinomy-cetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* por PCR en tiempo real. En el grupo intervenido con moxifloxacino, fue superior la reducción en la profundidad de sondaje y la ganancia de inserción clínica. Los autores concluyeron que la aplicación adjunta de antimicrobianos reduce la carga de bacterias periodontopatogénicas en periodontitis crónica avanzada, indicando una mayor eficacia de moxifloxacino sobre doxiciclina, y se convirtió en una alternativa viable para el tratamiento de casos avanzados de periodontitis crónica.

CONCLUSIONES

- 1.- Es aconsejable utilizar pruebas microbiológicas de laboratorio para limitar el riesgo de un enfoque terapéutico errado, se evita el abuso de los agentes antimicrobianos.
- 2.- Debido a su eficacia microbiológica y clínica, es recomendable indicar el moxifloxacino como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en pacientes con periodontitis crónica avanzada.
3. El esquema de dosificación del moxifloxacino puede permitir mayor adherencia cuando se administra conjuntamente a la terapia mecánica periodontal.
4. Es necesario evaluar la efectividad antimicrobiana del moxifloxacino en infecciones periodontales mediante estudios multicéntricos y ensayos clínicos controlados que permitan contrastar los resultados con aquellas poblaciones donde se administra antibióticos indiscriminadamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol.* 35 (Suppl. 8): 45–66; 2008.
2. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.* 8: 115-81; 2003.
3. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán, S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 29 (Suppl. 3): 136-59; 2002.

4. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother.*58: 960-5; 2006.
5. Al-Nawas B, Walter C, Morbach T, Seitner N, Siegel E, Maeurer M, *et al.* Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 28: 75-82; 2009.
6. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents.*20:451-6; 2002.
7. Iannini PB. The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient populations. *Curr Med Res Opin.*23: 1403-13; 2007.
8. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, *et al.* A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs.*62: 13-59; 2002.
9. Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Höffler U. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol.*29: 736-42; 2002.
10. Eick S, Schmitt A, Sachse S, Schmidt KH, Pfister W. In vitro antibacterial activity Of fluoroquinolones against *Porphyromonas gingivalis* strains. *J Antimicrob Chemother.* 54: 553-6; 2004.
- 11 Mosca A, Miragliotta L, Iodice MA, Abbinante A, Miragliotta G. Antimicrobial profiles of *Prevotella* spp. and *Fusobacterium nucleatum* isolated from periodontal infections in a selected area of southern Italy. *Int J Antimicrob Agents.* 30: 521-4; 2007.

12. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents*. 20: 451-6; 2002.
13. Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Höffler U. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol*. 29: 736-42; 2002.
14. Eick S, Schmitt A, Sachse S, Schmidt KH, Pfister W. In vitro antibacterial activity of fluoroquinolones against *Porphyromonas gingivalis* strains. *J Antimicrob Chemother*. 54: 553-6; 2004.
15. Eick S, Pfister W. Efficacy of antibiotics against periodontopathogenic bacteria within epithelial cells: an in vitro study. *J Periodontol*. 75: 1327-34; 2004.
16. Eick S, Seltmann T, Pfister W. Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm- an in vitro study. *J Clin Periodontol*. 31: 376-83; 2004.
17. Goncalves MO, Coutinho-Filho WP, Pimenta FP, Pereira GA, Pereira JA, Mattos-Guaraldi AL, *et al*. Periodontal disease as reservoir for multi-resistant and hydrolytic enterobacterial species. *Lett Appl Microbiol*. 44: 488-94; 2007.
18. Sedlacek MJ, Walter C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol Immunol*. 22: 333-39; 2007.
19. Guentsch A, Jentsch H, Pfister W, Hoffmann T, Eick S. Moxifloxacin as an Adjunctive antibiotic in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol*. 79: 1894-903; 2008.