

## ANTIBIÓTICOS EN ODONTOLOGÍA (PRIMERA PARTE)

DR. CÉSAR SANGAY CALLIRGOS\*; DRA. VERÓNICA CARDERÍAS TALAVERA\*

Los antibióticos son fármacos de diversos orígenes que se encargan de reducir o suprimir la proliferación de gérmenes (bacterias, hongos, virus) llegando a ocasionar la disminución de los mismos (efecto bactivestático) o destrucción total (efecto bactericida).

Los antibióticos son de gran valor en el manejo de Infecciones Orofaciales. En términos generales las infecciones odontogénicas son polimicrobianas a predominio de infección por anaerobios, y gran parte de ellas provenientes de la flora bacteriana oral. Aunque los antibióticos no son un sustituto para el tratamiento definitivo, su uso juicioso puede acortar los periodos de infección y minimizar los riesgos asociados, como son la extensión de la infección a otras áreas anatómicas adyacentes o compromiso sistémico.

### PRINCIPIOS GENERALES DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA

#### Factores que intervienen en la selección de los antimicrobianos

- Microorganismo causal
- Sitio de la infección
- Características del huésped
- Espectro de actividad in vitro
- MIC Y MBC
- Patrón de resistencia en la localidad
- Características farmacocinéticas y farmacodinámicas
- Seguridad
- Costo

■ Los antibióticos deben ser utilizados si existen evidencias científicas suficientes sobre eficacia en base a ensayos clínicos, y sobre seguridad, teniendo en cuenta que los estudios de fase III no garantizan seguridad completa de los nuevos antibióticos.

■ Los antibióticos pueden ser utilizados a) Como terapia empírica inicial, cuando no se conoce todavía el germen infectante y para cierto tipo de infecciones. b) Como terapia definitiva cuando ya se conoce el germen infectante y sus patrones de sensibilidad y resistencia y c) Como profilaxis en Odontología para prevenir Endocarditis en pacientes con riesgo.

■ La selección de un antimicrobiano se hace en base:

IV. Al germen productor de la infección

V. A las características del huésped

VI. A la Farmacocinética y Farmacodinamia de los antibióticos.

En este contexto vamos a hacer una revisión de los antibióticos en general, haciendo énfasis en los de uso frecuente en odontología, pero antes hay que tener en cuenta algunos aspectos como:

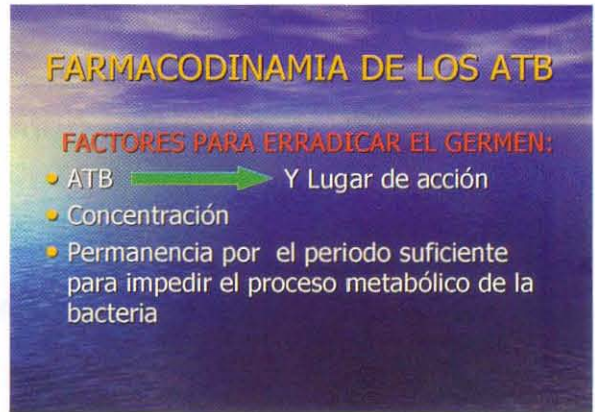
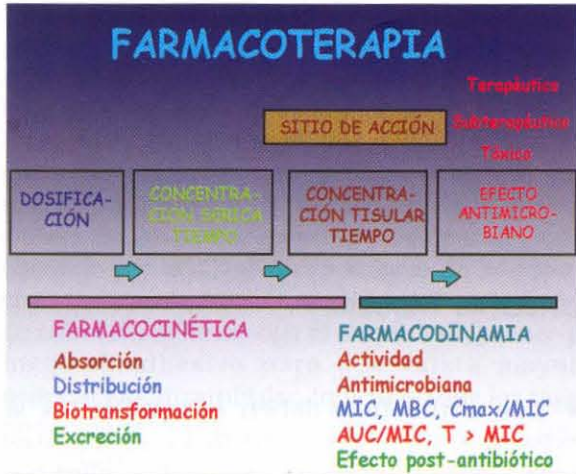
#### Farmacocinética de los antimicrobianos:

Además de conocer los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los antibióticos que van a ser utilizados en los diferentes procesos infecciosos orofaciales, también existe la necesidad de conocer los siguientes parámetros farmacocinéticos:

■ Biodisponibilidad: Los siguientes antimicrobianos tienen una biodisponibilidad mayor al 90%, por lo que son de elección para administración oral: Cefalexina, Cefadroxil, Clindamicina, Doxiciclina, Linezolid, las nuevas Fluroquinolonas, Rifampicina, Cotrimoxazol, Fluconazol.

(\*): Médicos Cirujanos. Profesores de Farmacología FOUSMP





- Volumen de distribución: Que nos indica el grado de penetración a través de barreras.
- Porcentaje de unión proteica.
- Interacciones con otros fármacos: Inductores e Inhibidores Enzimáticos. Los fármacos que son inductores de otros incrementan el metabolismo de los inducidos, dando por resultado la disminución de las concentraciones séricas y el aumento de metabolitos de estos. Ejemplo de Inductores: Rifampicina, Griseofulvina. Los fármacos que son inhibidores de enzimas microsomales disminuyen el metabolismo de los inhibidos por lo tanto incrementan las concentraciones séricas y los efectos de éstos. Ejemplo de inhibidores: Ketoconazol, Eritromicina, Claritromicina.
- Clearance hepático y renal
- Farmacocinética en situaciones especiales: Gestación, edades extremas, etc.

**Farmacodinamia de los antimicrobianos**

La farmacodinamia correlaciona la concentración de la droga con sus efectos farmacológicos o clínicos. El antibiótico ejerce su actividad contra la bacteria por unión a estructuras o proteínas específicas en el microorganismo.

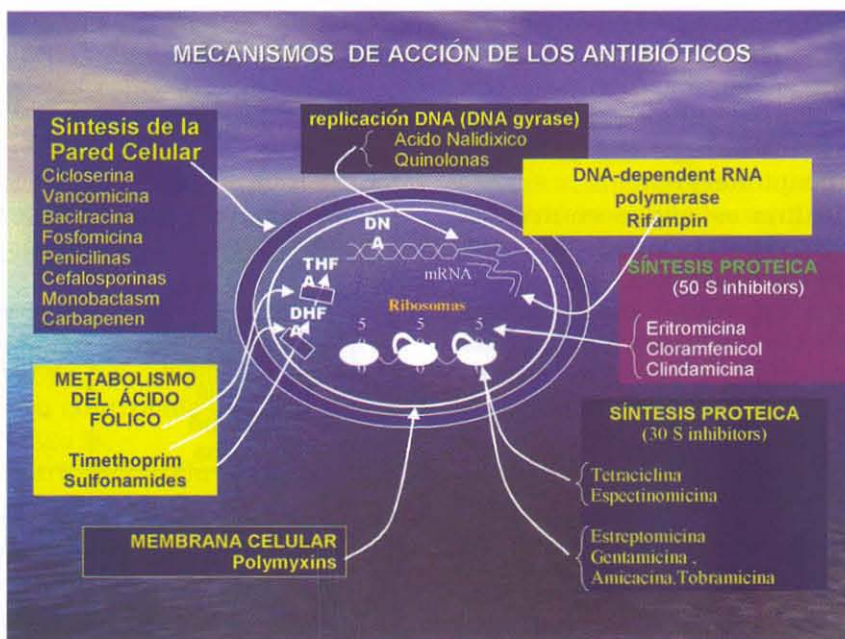
Para que un antibiótico erradique el germen debe ocurrir lo siguiente:

- a) El antibiótico debe unirse a su lugar de acción en la bacteria.
- b) El antibiótico debe ocupar un adecuado número de sitios de unión para alcanzar una concentración adecuada dentro del microorganismo.
- c) Para que el antibiótico trabaje eficientemente debería permanecer en el lugar de acción por tiempo suficiente para inhibir el proceso metabólico de la bacteria, entonces los mayores determinantes de la muerte bacteriana incluyen la concentración y el tiempo que permanece el antibiótico en su lugar de acción.

**CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS POR SU MECANISMO DE ACCIÓN**

ANTAGONISTAS DEL FOLATO	INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS	INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR
<p><b>Inhibidores de la síntesis de folato:</b> Sulfadiazina de plata Sulfacetamida Sulfametoxazol Sulfasalazina</p> <p><b>Inhibidores de la reducción de folato:</b> Trimetoprim Pirimetamina</p> <p><b>Inhibidores de la síntesis y reducción de folato:</b> sulfametoxazol+trimetoprim</p>	<p><b>Tetraciclinas:</b> Tetraciclina Doxiciclina</p> <p><b>Aminoglicosidos:</b> Amikacina Gentamicina Neomicina</p> <p><b>Macrolidos:</b> Eritromicina Azitromicina Claritromicina</p> <p><b>Otros:</b> Cloranfenicol Clindamicina</p>	<p><b>β-Lactámicos:</b> Penicilinas Cefalosporinas Glicopeptidos Carbapenems (Imipenen + cilastatina) Monobactams (Aztreonam)</p>
		<p><b>INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS:</b> Quinolonas Rifampicina</p>





## PENICILINAS

### MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS PENICILINAS:

Los antibióticos  $\beta$ -Lactámicos producen su acción letal por inactivación a múltiples tipos de proteínas fijadoras de penicilinas simultáneamente, inhiben la síntesis de la pared celular.

### CLASIFICACIÓN DE LAS PENICILINAS

Penicilinas Naturales	Aminopenicilinas de espectro ampliado	Penicilinas resistentes (antiestafilocócicas)	Antipseudomonas	Inhibidores de $\beta$ -lactamasa
Penicilina G Penicilina V	Amoxicilina Ampicilina	Cloxacilina Dicloxacilina Meticilina Nafcilina Oxacilina	Carbenicilina Piperacilina Ticarcilina mezlocilina	Acido clavulanico (asociado de amoxicilina o ticarcilina) Sulbactam (asociado a ampicilina) Tazobactam (asociado a piperacilina)

### REACCIONES ADVERSAS:

**Anemia:** hay varios reportes de anemia hemolítica atribuidos a Penicilina G.

**Eosinofilia:** asociada a reacciones de hipersensibilidad moderadas como rash, fiebre, edema de manos o cara.

**Transtornos de coagulación:** se ha notado aumento del tiempo de sangrado inmediatamente después de la administración más frecuente con altas dosis de Penicilina G.

**Hipersensibilidad:** Se debe tener en cuenta que existe inmunogenicidad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas según estudios de laboratorio, pero en general se pueden administrar cefalosporinas si la reacción a

la penicilina no fue anafiláctica, sin embargo debe ser monitorizado. Se recomienda en general que los pacientes con antecedentes de shock anafiláctico por penicilina no deben recibir ningún  $\beta$ -Lactámico; incluyendo Cefalosporinas y Carbapenems. La Excepción es el Monobactámico Aztreonam que no tiene poder inmunogénico, por lo que en pacientes alérgicos a la penicilina y con infecciones con bacilos Gram-negativos anaeróbicos es una de las alternativas de elección.

### Interacciones medicamentosas:

A pesar de que se ha señalado que los aminoglucósidos se inactivan al ser administrados concomitantemente con penicilinas, la amikacina (aminoglucósido) posee una gran estabilidad en presencia de las penicilinas. Las penicilinas y los aminoglucósidos son usados a menudo en combinación por sus efectos sinérgicos.

La administración concomitante de **probenecid** eleva los niveles séricos de penicilina debido a la capacidad del probenecid para inhibir la excreción renal

### USOS TERAPÉUTICOS:

La penicilina G es frecuentemente usada para infecciones estreptocócicas, las cuales incluyen neumonía, otitis media, meningitis y artritis séptica. Es efectiva contra *Neisseria meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Treponema pallidum* y *Lysteria monocytogenes*.



La Penicilina ha sido por mucho tiempo una de las principales armas terapéuticas en el tratamiento de infecciones dentales. Las carboxi y ureido penicilinas son activos contra *Pseudomona aeruginosa* y Gram-negativos intrahospitalarios.

Aunque la penicilina es activa contra los estreptococos y todos los anaerobios no productores de  $\beta$ -Lactamasas, no provee buena cobertura para anaerobios gram-negativos productores de b-Lactamasas. Más de la mitad de bacilos anaerobios gram-negativos que son prevalentes en infecciones orofaciales han demostrado incremento de resistencia a la penicilina por producción de b-Lactamasas. Estos incluyen *Fusobacterium spp*, *Prevotella* y *Porphyromonas spp*.

La terapia antimicrobiana para bacterias resistentes a la penicilinas incluyen: Clindamicina, Aminopenicilinas asociadas a inhibidores de  $\beta$ -Lactamasas, la combinación de Metronidazol más penicilina, cefoxitina y carbapenems.

La penicilina G continua siendo el antibiótico de elección para el tratamiento de la actinomicosis, gérmenes anaeróbicos mas no en aquellos bacteroides productores de b-Lactamasas, tales como *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides melaninogenicus*, así como algunas cepas de *Fusobacterium varium*.

**Profilaxis en cirugía dental:** Luego de limpieza o cirugía dental se produce frecuentemente bacteremia, la administración profiláctica de penicilina reduce este riesgo y es muy necesario en **pacientes que tienen prótesis valvulares para prevenir la endocarditis**. También se recomienda en pacientes con **prótesis articulares** previamente a ser sometidos a exodoncias u otros procedimientos de cirugía dental.

## CEFALOSPORINAS

Son antibióticos  $\beta$ -lactámicos relacionados estructuralmente a las penicilinas, su mecanismo de acción y toxicidad es similar. La mayoría presenta mayor estabilidad frente a gérmenes productores de  $\beta$ -lactamasa. Las cefalosporinas tienen una eficacia variable en el tratamiento de infecciones odontogénicas.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALOSPORINAS

1era. Generación	2da. Generación
Cefazolina	Cefaclor
Cefalexina	Cefoxitina
Cefalotina	Cefuroxima
Cefradina	

3ra. Generación	4ta. Generación
Cefoperazone	Cefepime
Cefotaxima	
Ceftazidima	
Ceftriaxona	

### Las Cefalosporinas de Primera Generación

son más efectivas contra bacterias gram positivas aeróbicas, su cobertura a Gram-negativos se circunscribe a *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella*. No atraviesan eficientemente la BHE.

### Las Cefalosporinas de Segunda Generación

son similares a las de primera en su cobertura a Gram-positivos pero son más efectivos contra organismos Gram-negativos (*H. influenzae*, *enterobacter aerogenes*, *Moraxella*) Cefoxitina y Cefotetán tienen actividad contra anaerobios, incluyendo el grupo de *Bacteroides fragilis*.

### Las Cefalosporinas de Tercera Generación

son activos contra bacterias aerobias Gram-negativas incluyendo enterobacteriaceae, pero no son efectivos contra el estafilococo, resistente a la meticilina y estreptococos resistente a la penicilina, haciendo menos indicados para el tratamiento de infecciones dentales.

Ceftazidime es una cefalosporina de tercera generación que se administra para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomona aeruginosa*. La ceftriaxona no tiene actividad antipseudomónica, los tres grupos de cefalosporinas carecen de actividad contra anaerobios productores de b-Lactamasas.

### Las Cefalosporinas de Cuarta Generación:

El cefepime es una cefalosporina de cuarta generación (última generación de las cefalosporinas), guarda mucha similitud a las cefalosporinas de tercera generación pero es más resistente a la acción de b-Lactamasas. Tiene actividad frente a *P. aeruginosa*, enterobacterias, *S aerius* y *S pneumoniae*, *Haemophilus* y *Neisseria*.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a cefalosporinas, excepto bajo circunstancias especiales no debe ser usada cuando exista el antecedente de reacción alérgica severa (choque anafiláctico, broncoespasmo, edema angioneurótico, reacción sistémica o mucocutánea severa) a penicilina y sus derivados.

**Precauciones:**

- Embarazo: cruza la barrera placentaria, sin embargo no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Categoría de riesgo B.
- Lactancia: distribuido en la leche materna usualmente en bajas concentraciones, pero no se ha documentado problemas en humanos.
- Geriátrica: no se ha reportado problemas específicos. Debe considerarse la dosis de acuerdo a la función renal.
- Insuficiencia renal: se debe reajustar la dosis especialmente si la depuración de creatinina es menor o igual a 50 ml/min.
- Insuficiencia hepática: no se requiere modificar la dosis habitual (solo un 12% se elimina normalmente por el sistema hepatobiliar)
- Hipersensibilidad cruzada: con penicilina y sus derivados.

**Reacciones Adversas:**

- Frecuentemente: náusea y vómito.
- Infrecuentemente: hipoprotrombinemia, colitis relacionada a uso de antibiótico.
- Raramente: hipersensibilidad (anafilaxia, dérmica, anemia hemolítica, fiebre, reacción tipo enfermedad del suero), disfunción renal, convulsiones.
- Otras: candidiasis genital, colestasis, pancitopenia.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. British National Formulary N°35 (March 1998). British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
2. Drug Evaluatons. Micromedex Healthcare Series. Vol 99. 1999.
3. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Micromedex Healthcare Series. Vol 99. 1999.
4. Drug Information for the Health Care Professional. USP-DI 1998. 18th. Edition. Vol I.
5. Schrier RW, Gambertoglio JG. Handbook of Drug Therapy in Liver and Kidney Disease. 1991
6. Chamber H. Beta-Lactam Antibiotics & Other inhibitors of Cell Wall Synthesis en Katzung B. Basic & Clinic Pharmacology. Eighth edition. McGraw-hill. 2001:764-773
7. Scholar E. & Pratt W.. The Antimicrobial Drugs. 2nd Edition Oxfor University Press. 2000.:51-80