



COLEGIO ODONTOLÓGICO
COLOMBIANO

No. Acceso

Ed. Top. M 081 1987

Compra Canje Donación

Editorial

Solicitado por

Fecha

Precio

M
081
1987

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO

ELIMINACION DE ANTIBIOTICOS EN SALIVA

GLORIA MARCELA QUIROGA CASTRO

Bogotá, D.E. 27 de noviembre de 1987

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO

BOGOTA - COLOMBIA

ELIMINACION DE ANTIBIOTICOS EN SALIVA

Monografía presentada en cumplimiento parcial de los
requisitos exigidos para optar por el título de
Odontólogo

Director: Doctora Liliana D'Aquiardi

Bogotá, 27 de noviembre de 1987

Rector : Doctor Jorge Arango Tamayo

Decano : Doctora Marisol Arango de León

Secretario Académico: Doctor Felipe Falla

Director de Curso: Doctor Roberto Arciniegas

Director de Monografía Doctora Liliana D'Aquiardi

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Bogotá, D.E. noviembre 27 de 1987

Agradecimientos a mi gran
docente y amiga Doctora
Liliana D'Aquiardi.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION

CAPITULO I

1. ANTIBIOTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL
- 1.2. ASPECTO MICROBIOLOGICO
- 1.3. INVESTIGACIONES CIENTIFICAS
- 1.4. USO DE MINOCICLINA
- 1.5. USO DE METRONIDAZOL
- 1.6. USO DE ESPIRAMICINA
- 1.7. USO DE ANTIBIOTICO EN EL TRATAMIENTO DE PERIODONTITIS JUVENIL

CAPITULO II

2. PAUTAS EN EL USO DE ANTIBIOTICOS

CAPITULO III

3. ACTIVIDADES TERAPEUTICAS
SOBRE LA ELIMINACION DE ALGUNOS ANTIBIOTICOS
- 3.2. PENICILINA
- 3.3. TETRACICLINA Y SUS DERIVADOS
- 3.4. ERITROMICINA
- 3.5. SPIRAMICINA
- 3.6. DISCUSION
- 3.7. CONCLUSIONES

CAPITULO IV

4. TRABAJOS EXPERIMENTALES

4.2. CLORANFENICOL

4.2.1. Procedimientos

4.2.1.1. Croquis de procedimiento

4.2.1.2. Discusión de procedimientos

4.2.2. Resultados

4.2.3. Sumario y conclusiones

4.2.3.1. En administración intravenosa diluida.

4.2.3.2. Efecto inhibitorio de especímenes en saliva

4.2.3.3. *Stafilococo aureus* 209, organismo de prueba

4.2.3.4. Inyección seguida de excreción salival

4.2.3.5. Concentración y tiempo de eliminación

4.2.3.6. Concentración y tiempo de eliminación cloranfenicol

4.2.3.7. Concentración en suero sanguíneo y saliva

4.2.3.8. Penicilina y cloranfenicol en suero sanguíneo y saliva

4.3. CONCENTRACION DE TETRACICLINA EN FLUIDO GINGIVAL CON DOSIS UNICAS Y MULTIPLES.

4.3.1 Surco del pilar en implantes y paso de tetraciclina

4.3.1.1. Resultados

4.3.1.2. Discusión de adherencia epitelial

4.3.2 TETRACICLINA EN FLUIDO GINGIVAL DE ADMINISTRACION SISTEMICA

4.4. TERAPIA CON METRONIDAZOL EN EFERMEDAD PERIODONTAL HUMANA

4.5. ELIMINACION DE ESPIRAMICINA EN CAVIDAD ORAL

CAPITULO V

ANEXOS (FILMINAS

BIBLIOGRAFIA



INTRODUCCION

El estudio de la eliminación salival de antibióticos presenta no solamente un interés farmacológico sino también un interés práctico puesto que en definitiva la actividad anti-infecciosa de un antibiótico dentro del medio bucal está condicionada por la presencia del producto de una tasa bacteriostática en la saliva.

La enfermedad periodontal, ha sido un problema para el hombre a través de años; se han buscado muchos métodos de tratamiento, y se han ido eligiendo los de mayor eficacia; hasta el momento el tratamiento convencional mecánico ha dado muy buenos resultados como terapia periodontal. Sin embargo, existe un tipo de pacientes que no responden al tratamiento convencional, y por lo tanto se ha recurrido a otros tipos de terapia: Especialmente de mi interés la farmacoterapia.

Considero importante tener en cuenta que dichos pacientes refractarios, han presentado como característica común, la presencia de dos microorganismos específicos en la bolsa periodontal que son el Actinobacillus Actinomycetemcomitans, y la Capnocytophaga; teniendo en cuenta la posible eliminación de antibióticos por saliva o fluido gingival y la selectividad antimicrobiana, este hecho nos ayuda a determinar cuál será el antibiótico de elección para el paciente refractario.

Realizaré un estudio comparativo entre los antibióticos más estudiados hasta el momento, teniendo en cuenta el mejor coeficiente de partición, riesgo-beneficio de la droga para nuestro paciente.

CAPITULO I

1. ANTIBIOTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

1.2. ASPECTO MICROBIOLOGICO

Estudios de microscopia de campo oscuro, realizados por Liljenberg y Lindhe, 1987 muestran la composición de la flora microbiana existente en las bolsas periodontales de 8 pacientes con periodontitis juvenil localizada, comparada con la flora de la periodontitis posjuvenil y adulta. Se puede ver que mientras en la periodontitis posjuvenil y la adulta predominan grandes cantidades de espiroquetas y bacilos móviles y/o curvados, en la periodontitis juvenil predominan las células cocoides y los bacilos rectos sin movilidad.

Slots (1976) y Newman y Socransky (1977) estudiaron la flora predominante en la periodontitis juvenil localizada.

En ambos estudios, los organismos gram(+) comprendieron aproximadamente 2/3 de las bolsas profundas, mientras que en los sitios de control con encia sana, estos organismos predominan sólo alrededor de 1/3 de las tomas.

Las bacterias gram(-) dominantes en especie *Capnocytophaga*, *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*. y bacilos Anaeróbicos móviles.

Estudios microscópicos; Saglie y Cols (1982) identificaron al *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* como la especie invasora predominante.

1.3. INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Lisgarten y Colab trataron 12 pacientes adultos con periodontitis por 25 semanas. La mitad de los sujetos recibieron tetraciclina durante

la primera y segunda semana, y de nuevo durante la séptima y octava semana mientras que los demás no. Todos los sujetos fueron examinados en sólo un lado de su dentición, y todos fueron instruidos en la higiene oral. Los sitios de control, mostraron un pequeño cambio en las observaciones clínicas, microbiológicas o histológicas. Los sitios que tenían únicamente exfoliación, mostraron mejoramiento clínico marcado con reducción de placa y marcas de gingivitis y sondaje reducido. La flora microbiana en éstas áreas mostró incremento en la proporción de células coco y una disminución en espiroquetas. En los pacientes tratados con tetraciclina, los sitios que no fueron exfoliados mostraron mejora en los parámetros clínicos y microbiológicos a las 8 semanas, pero en la semana 25 la composición microbiológica y los tejidos mostraron rechazo hacia los valores de la base. En estos pacientes tratados con tetraciclina los sitios que fueron exfoliados mostraron cambios en las características clínicas microbiológicas y tisulares similares a los cambios vistos en los controles.

Sin embargo, en presencia de antibióticos hubo tendencia de espiroquetas a los tres niveles más bajos.

Hellden y Colab. en el mismo grupo de pacientes estudiaron los parámetros clínicos en detalle y mostraron que hubo disminución más grande en la profundidad de sondaje en las áreas exfoliadas que en otras áreas.

En otro estudio Slots y Colaboradores evaluaron los efectos microbiológicos y clínicos, en 6 meses de un curso simple de raspado yalisado radicular, y en algunos pacientes se adjuntó la terapia sistemática, que tomó lugar durante las primeras dos (2) semanas del estudio. La flora subgingival fue cultivada y también observada por un microscopio

a base de contraste. Los parámetros clínicos medidos incluyeron sondaje periodontal, nivel de fluido gingival e índices de placa y medidas RX de hueso usando RX estandarizadas. 18 bolsas en 6 pacientes examinados extensivamente por unos parámetros todas las bolsas inicialmente mostraron evidencias de pérdida ósea vertical y/o horizontal, promediando entre 25 y 75% de una posible unión. La flora pretratada, fue estudiada por microscopio a base de microscopía, comprometió aproximadamente iguales porporciones de organismos móviles y no móviles. El mayor número de tipo de células encontradas en el pretratamiento fueron espiroquetas y motivos. Estudios de cultivos mostraron que organismos gram(-) y organismos anaeróbicos, comprometían cerca del 45% de las pruebas pre-tratamiento. Después del curso de raspado, hubo una dramática reducción en el número total de organismos recogidos subgingivalmente y en la proporción de espiroquetas. Las reducciones persistieron por más de (6) meses, en ese tiempo el número total de organismos y espiroquetas fueron registrados solamente mitad de los niveles básicos. Una marcada reducción en el porcentaje de anaeróbicos gram(-) y organismos específicos tales como especies de bacteroides fue también notado dentro de la segunda a cuarta semana después de la terapia hubo un rápido incremento en la proporción de formas "coco" y en organismos tales como actinomices viscoso en las primeras dos semanas después de la terapia, pero en las siguientes cuatro a ocho semanas el porcentaje de estos organismos retornó a los niveles bajos observados al principio del experimento. Estos cambios fueron los mismos en las bolsas o pacientes a quienes de les dió tratamiento y a los que se les dió placebo. Hubo tendencia, sinembargo, a una reducción más rápida y prolongada de espiroquetas en los pacientes que se les dió tetraciclina pero esto no tuvo significancia estadística de interés en estos estudios fueron dos (2)

pacientes que no respondieron ni microbiológica ni clínicamente al curso de raspado. Estos pacientes refractarios se le dió tetraciclina sistémica por dos (2) semanas y cambios dramáticos en los parámetros clínicos y microbiológicos ocurrieron.

En uno de estos pacientes, una evidencia RX pronosticada de regeneramiento de hueso fue también observada. No está claro si esto fue necesario, asociado con la administración de antibiótico, ya que la regeneración de hueso pudo haber empezado a ocurrir antes que el antibiótico fuese administrado. Estos reportes de casos ilustran que (a) había marcada diferencias en los parámetros clínicos y microbiológicos medios en los pacientes no tratados con tetraciclina en los primeros 6 meses es, (b) cambios comparables fueron observados en los pacientes tratados con tetraciclina, y (c) en pacientes "refractarios" que no respondieron a la terapia mecánica, la tetraciclina pudo ser benéfica en la reducción de inflamación y conversión de la flora subgingival en una población rica en espiroquetas gram(-) a una rica en flora gram(+).

Scopp y colaboradores compararon un equipo de pacientes tratados con terapia convencional en un período de tres (3) meses. Ambos, el grupo de tetraciclina y el de placebo mostraron reducción significativa en el sangrado papilar y desechos orales. Estos datos sugieren que la terapia con tetraciclina no reduce apreciablemente la inflamación gingival a la acumulación supragingival de placa sobre aquella logrando con solo el tratamiento convencional. Este estudio confirma hallazgos previos en los que no marcadas evidencias son vistas rápidamente en el tratamiento de adultos con periodontitis cuando la tetraciclina es usada adjunta con la terapia convencional.

Levine y colaboradores evaluaron el uso de tetraciclina como una ayuda en el tratamiento de periodontitis en adultos en dos períodos de 2 y 4 años. Dos estudios son descritos; en el primer estudio los pacientes en el grupo de tetraciclina se les dió hidrocóloruro de tetraciclina, 1 gr. por día en cuatro dosis para las dos primeras semanas, luego 500 miligramos al día, dividido en dos dosis para las siguientes seis semanas. En la 8, 11 y 14 meses se les volvió a dar 1 miligramo de tetraciclina en cuatro dosis divididas por día por dos semana, los pacientes en el grupo control recibieron un placebo de lactosa en los mismos tiempos y dosis. Todos los pacientes fueron instruidos en la higiene oral y fueron sujetos a un raspado y alisado radicular regular durante la fase pre-quirúrgica, que se extendió por 15 meses. De 15 a 18 meses, la cirugía periodontal fue diseñada y saneados los defectos infra-óseos que serían tratados con injertos autógenos de médulas óseas de sitios extra-orales. Después de la fase quirúrgica todos los pacientes fueron vistos en intervalos de tres meses para la limpieza y revisar los procedimientos de higiene infra-radicular por un total de 4 años. En el segundo estudio a los pacientes se les dió tetraciclina durante la fase pre-quirúrgica de acuerdo a un régimen diferente el cual consistía en 1 gramo al día dado en cuatro dosis divididas durante la 1ª y 2ª - 8ª y 10ª y 20ª y 22ª semanas. Al grupo control se les estaba dando placebo al mismo tiempo y dosis. Al igual que en el primer estudio, todos los pacientes instruidos en los procedimientos de limpieza subgingival y fueron tratados con raspado y alisado radicular durante la fase pre-quirúrgica de 6 meses. Entre el 6º y el 9º mes los procedimientos quirúrgicos indujeron el tratamiento de los defectos infraóseos hechos con médulas intraoral injertada. Después de la cirugía los pacientes fueron vistos en intervalos de tres meses para un mantenimiento periodontal por un total de

dos años. Las medidas clínicas y RX estandarizadas de los defectos infra-óseos seleccionados fueron hechos en frecuentes intervalos en pacientes de ambos estudios. Hubo reducción en los índices gingivales y de placas en los 2 y 4 años del estudio. En ambos estudios hubo una reducción en placa e inflamación gingival en el grupo de tetraciclina que en el grupo de placebo durante los primeros tres meses, para ambos grupos mostraron reducción comparable de placa y gingivitis en todos los intervalos. En los grupos de placebo, la supuración fue frecuentemente reducida. Diferencias en tetraciclina y otros antibióticos como una ayuda en la terapia podrán volverse aparentes; sin embargo, aparece que para la mayoría de las partes con periodontitis adulta, la tetraciclina ofrece una pequeña ventaja cuando es usada en unión con la terapia convencional. La utilización de otros antibióticos o de antibióticos para suplementar una terapia moderna puede mostrar beneficios no vistos con la tetraciclina.

El uso de tetraciclina u otros antibióticos en el número de pacientes adultos que son refractarios a la terapia convencional o padecientes de periodontitis recurrente después de dicha terapia, puede ser de utilidad; sin embargo, estudios cuidadosos son necesarios para proporcionar una guía para el uso del antibiótico en la enfermedad periodontal refractaria y recurrente. Estudios longitudinales de terapia convencional son también necesarios en grandes grupos de adultos para determinar el porcentaje que indique quien es realmente un sujeto refractario u/o recurrente. Esto debe ser un pequeño porcentaje, pero dado el gran número total de adultos afectados por enfermedad periodontal, el número absoluto de casos de refractario o recurrente puede ser sustancialmente.

La flora subgingival de pacientes periodontales que han sido tratados

con tetraciclina sistémica ha sido descrita por Williams y colaboradores. La resistencia a la tetraciclina fue mostrada por una variedad gram(-) aislada al grupo de dosis baja y no fue encontrada en el grupo de dosis alta desde que los organismos gram(-) han sido implicados en la etiología de la enfermedad periodontal, la selección de gram(-) resistentes en el grupo de dosis baja de tetraciclina puede ser de importante consideración.

1.4. USO DE MINOCICLINA:

Ciancio y colaboradores recientemente que concentraciones de minociclina en el fluido gingival, y resultados en una reducción de placa subgingival o inflamación gingival por un período de 8 días. Esta droga representa una alternativa interesante a la tradicional ya que se puede dar en dosis menores. Sin embargo, estudios siguientes en los efectos de la minociclina en los niveles de unión y salud ósea son necesarios para completar las pruebas de su potencial en el tratamiento de enfermedades periodontales.

1.5. USO DE METRONIDAZOL

Losche y colaboradores administraron metronidazon (flagil) a 5 pacientes con periodontitis severa por una semana con y sin raspaje. Ellos encontraron un mejoramiento clínico marcado durante la observación de 6 a 9 meses, con disminución de las profundidades de bolsas e incremento de los niveles de unión. Este mismo grupo también reportó una marcada reducción en bacteroides gingivales que comprendían cerca del 40% de la flora cultivable y de espiroquetas, que comprendían cerca del 30% en la cuenta microscópica en estas partes antes del tratamiento con metronidazol. En los pacientes tratados los bacteroides gingivales

estaban o ausentes o reducidos a menos del 5% de la flora cultivable y espiroquetas estaban eliminadas. Estos reportes de casos son alentadores y puede indicar un lugar para el metronidazol en el manejo de la enfermedad periodontal. Como metronidazol ha sido muy usado clínicamente en el tratamiento de tricomoniasis y específicamente contra infecciones anaeróbicas del hombre y se muestra prometiente como uno de los antibióticos que puede ser útil en la terapia periodontal.

1.6. USO DE ESPIRAMICINA

Un reporte hace poco por Hervey creó un interés considerable en estudio de espiramicina para el tratamiento de la enfermedad periodontal. Rozaino y colaboradores estudiaron los efectos de espiramicina en voluntarios con gingivitis pre-existente, aquellos en el grupo experimental tomaron un miligramo de espiramicina 4 veces al día por 5 días y el grupo contrario se hizo la misma pero con placebo. La reducción de placa que duró por semanas fue visto en el grupo experimental. También en el grupo experimental hubo una disminución significativa en el número de estreptococos mutaris y sanguis en placa, pero una influencia no detectable en los organismos gram(-). El efecto de la droga en los parámetros clínicos no fueron estudiados. En otro estudio con espiramicina por Milic y colaboradores, la droga fue comparada con un placebo dado a pacientes periodontales. Los pacientes tomaron espiramicina por 5 días durante cuatro semanas en las cuales la higiene oral fue practicada, pero no se usó ninguna otra terapia. Los parámetros clínicos incluyendo el índice gingival, profundidad de bolsa y volumen del fluido radicular disminuyeron en el grupo de espiramicina con el peso de placa. Los autores también reportaron en otro estudio de diseño similar donde la espiramicina fue benéfico en el manejo de la inflamación gingival, especialmente en los casos más avanzados. Solamente efectos menores

8

fueron vistos cuando la espiramicina fue usada en el tratamiento de gingivitis; sin embargo, en lesiones periodontales avanzadas, la espiramicina dió una reducción en la profundidad de las bolsas. En estudios futuros la eficacia de la espiramicina como una ayuda a la terapia convencional debe ser estudiada antes que alguna dosificación en el uso de la droga sea hecho .

1.7. USO DE ANTIBIOTICO EN EL TRATAMIENTO DE PERIODONTITIS JUVENIL

Egerhaug (1977), por un estudio retrospectivo de 21 pacientes con periodontitis juvenil vigilados durante 8 a 32 años, informó que el tratamiento consiste en la escisión de la bolsa, profundizada, en cureteado radicular y el control de la placa fue eficaz para **detener** el progreso de afección. Afirmó que la periodontitis responde al control de la placa total tan bien como lo hace la "periodontitis avanzada común" **Bear y Socransky** (1979) presentaron la historia clínica de un paciente con periodontosis seguido por largo tiempo y sugirieron que antibióticos como la tetraciclina y la penicilina "pueden ser un auxilio útil para el manejo de los pacientes" que incluya colgajos de espesor total y cureteado de las zonas afectadas"

Lindhe (1982) Estudió el efecto sobre las lesiones de periodontitis juvenil localizada de un programa de tratamiento que incluyera la administración de tetraciclina, la eliminación quirúrgica de los tejidos inflamados, tartrectomía y alizamiento radicular y un cuidadoso control de la placa durante la curación. El tratamiento de periodontitis juvenil localizada fue llevado a cabo en 16 jovenes entre 14 a 18 años.

Las lesiones en los primeros molares e incisivos con periodontitis adulta fueron tratados de igual manera y sirvieron como controles .

- Se hizo un examen clínico, que incluyó la determinación de la higiene oral, las condiciones gingivales, las profundidades de sondeo y los niveles de inserción.

Se tomaron RX reproducibles periódicas de los primeros molares e incisivos, para estudiar las alteraciones de los defectos óseos tras el tratamiento.

1.7.1 Luego los pacientes fueron sometidos a un programa de tratamiento que incluirá:

A- Administración de Tetraciclina (250 mgms por 4 dosis al día durante dos semanas.).

B- Eliminación del tejido de granulación tras elevar el colgajo.

C- Cureteado radicular. Tras una cirugía se instruyó a los pacientes para que enjuagaran sus bocas con solución de clorhexidina al 0,2 % 2 veces por día, durante las 2 primeras semanas posquirúrgicas.

Un higienista dental realizó una limpieza dental profesional cada 3 meses durante un período de 2 años, los pacientes fueron reexaminados en cuanto a higiene oral, estado gingival y defectos óseos y profundidad de sondeo a los 6, 12 , 18 y 28 meses de la terapéutica.

Resultados: Resolución en la inflamación gingival, una recuperación sustancial de inserción clínica y relleno óseo de los defectos óseos angulares.

La pauta clínica de curación en la muestra con periodontitis juvenil fue similar a la observada en pacientes con periodontitis adulta. El análisis del material biopsico obtenido después de la terapéutica reveló que los sitios antes enfermos (juvenil y adulta) habían sido repoblados por un tejido cuya composición

era similar a la de una encía normal.

Este estudio confirma, las observaciones de Waerheug (1977) de que la periodontitis juvenil responde al tratamiento como las lesiones adultas. Ningún paciente con periodontitis adulta mostró signos de recidiva en los dos años de observación; mientras que 4 personas en el grupo de la periodontitis juvenil debieron ser tratados nuevamente a causa de la recidiva de la enfermedad.

Loesche y colaboradores encontraron que al quinto día de tratamiento de los dientes y encías con kanamicina institucionalizada mentalmente retardó en sujetos el peso de la placa comparada con el tratamiento con placebo. También encontraron que al quinto día de tratamiento tópico con kanamicina en el mismo grupo de pacientes una reducción significativa en la placa comparada con el placebo. La reducción duró mas de 4 semanas en la ausencia de los procedimientos mecánicos de higiene oral. Estos resultados sugieren que la kanamicina puede brindar alteración en la formación de la placa a largo término. Los autores concluyeron que la kanamicina tópica es efectiva en la reducción de la placa subgingival debido a su capacidad de reducir la formación de placa estreptocócica en una población de pacientes en la cual el control mecánico de la placa puede ser difícil, los terapeutas aplicaron soluciones tópicas de antibióticos como kanamicina.

1.7.2. Uso de antibióticos en el tratamiento de periodontitis juvenil localizada.

En el reporte por Slots y colaboradores, dos de los pacientes afectados por periodontitis juvenil localizada uno era de 19 años que fue tratado con terapia convencional y respondió bien a ella y el otro tenía 13 años que no respondió ni clínica o microbiológicamente.

gicamente a la terapia convencional. Al paciente de 13 años se le dió luego un curso con tetraciclina lo cual fue seguido por un marcado reducimiento en la flora subgingival, una reducción en la gingivitis y probablemente más importante, ello mostró una remarcada regeneración del hueso alveolar en la mayoría de las bolsas infra-óseas como se comprobó en los RX estandarizados. Este caso sugirió que un antibiótico como la tetraciclina puede ser útil en el tratamiento en algunos casos de periodontitis juvenil localizada.

De acuerdo, la eficacia de tetraciclina sistémica en unión a la terapia nequirúrgica de periodontitis juvenil localizada fué estudiada un período prolongado de una terapia no quirúrgica es frecuentemente deseable en adolescentes especialmente desde que la cirugía es frecuentemente contraindicada en la dentición de transición y durante la terapia ortodóncica. Un total de 17 pacientes con la clásica moderación incisiva periodontitis juvenil localizada fueron asignados a dos grupos. Un grupo de 9 pacientes recibieron tetraciclina sistémicamente 250 mg. 4 veces al día por 2 semanas. Esto fue repetido cada 8 semanas durante 18 meses. Otro grupo de 8 pacientes con Periodontitis juvenil localizada recibieron placebo en la misma forma. Ambos grupos fueron sujetos a un curso inicial de raspado (2 ó 3 según la necesidad) y luego un solo raspado por mes durante 18 meses. No se hizo terapia quirúrgica durante este período. Pruebas clínicas de inflamación gingival y acumulación de placa y medidas de defectos óseos en RX estandarizados fueron hechos en 0-6-12-18 meses después que la terapia empezó en el grupo de tetraciclina no se observó más pérdida ósea en ninguno de los defectos infraóseos a ningún inter-

12

valo. En el grupo de placebo, el proceso en la pérdida ósea fue estancado en 3/4 de los defectos infraóseos; sin embargo en otras lesiones infra-óseas, pérdida continua de hueso fue observada en las lesiones exhibieron más pérdida ósea estaban distribuidas a lo largo de muchos pacientes refractarios. Esto puede ser un contraste al grupo de tetraciclina en el cual 1/3 de los defectos óseos exhibidos radiográficamente, aparentemente sanos. En ninguno de los pacientes con placebo hubo un incremento medible en los niveles óseos observando inflamación gingival y niveles de placa subgingival fueron reducidos a niveles comprobables en ambos grupos después que la terapia empezó, sin embargo, un número significativo de unidades gingivales mostraron inflamación y acumulación de placa, demostrando que en este grupo de pacientes puede ser difícil practicar el control de placa. En estudios microbiológicos preliminares de pacientes refractarios, raspado solo fue efectivo en la reducción de las proporciones de capnocytophaga y a actinomyces comitans en la flora subgingival. Estos estudios señalan la utilidad de la tetraciclina sistémica como una ayuda a la terapia no quirúrgica de paciente con enfermedad periodontal juvenil localizada.

Waerhaug señaló que la placa subgingival en casos de periodontitis puede avanzar rápidamente; tanto como 5 unidades por día, mientras que la placa frontal en pacientes con periodontitis adulta puede avanzar 1 unidad por día. Hence, señaló la necesidad de una entrada más agresiva a la terapia de periodontitis juvenil, y en sus 21 casos reporta sucesos con un amplio régimen quirúrgico incluyendo la eliminación quirúrgica de la bolsa, curetaje a campo abierto y hemisección. Antibióticos sistémicos como ayuda en el raspado

y alisado radicular puede ser útil como una alternativa a la extensa terapia quirúrgica que también ha sido mostrada de ser efectiva en el tratamiento de periodontitis juvenil localizada especialmente en pacientes muy jóvenes.



CAPITULO II

2. PAUTAS EN EL USO DE ANTIBIOTICOS

Basados en el estudio que hemos revisado en este reporte, las siguientes pautas para el uso de antibióticos en el tratamiento periodontal son propuestas:

* Para la mayoría de los adultos con gingivitis marginal o periodontitis y no una enfermedad sistémica, antibióticos como tetraciclina ofrecen una pequeña ventaja sobre la terapia convencional que incluye raspado y alisado radicular, remoción de las áreas de retención de placa, terapia quirúrgica apropiada, y rigurosos control de placa durante la fase de mantenimiento.

* Para adultos con enfermedad periodontal refractaria que no responden a la terapia convencional un curso de antibióticos sistémicos puede ayudar a reducir la flora periodontopática, y permite la recuperación de las lesiones periodontales. Datos preliminares indican que para un adulto 250 mg de tetraciclina tomada cada 6 horas por 14 días es adecuado. Se debe recordar que los pacientes refractarios pueden tener resistencia a antibióticos, en organismos periodontopáticos, en tal caso no responden a la usual dosis antibiótica y aeróbica de lesiones periodontales severas, y determinación de la susceptibilidad antibiótica del organismo predominante puede ser necesario, con selección y uso de un antibiótico en las bases de estos estudios. Es importante monitorear el progreso clínico y el efecto de la antibiotico-terapia en los organismos. Debe ser necesario cambiar la dosis o el tipo de antibiótico si el régimen inicial no es suficiente.

* En pacientes con periodontitis juvenil localizada, la administración

sistémica de antibióticos como la tetraciclina parece ser útil en unión a la terapia convencional no quirúrgica. Idelamente la susceptibilidad al antibiótico de los microorganismos periodontopáticos de cada paciente con periodontitis juvenil localizada debe ser determinada antes de la selección del antibiótico. Sin embargo, de lo que sabemos a cerca de los patrones de susceptibilidad al antibiótico de la potencia de los periodontopatógenos en periodontitis juvenil localizada, tetraciclina, puede ser la primera elección. Estudios de cultivos y sensibilidad de antibióticos debe ser necesario si el paciente no responde clínicamente o microbiológicamente al curso con la tetraciclina. De nuevo, se debe enfatizar que el monitoreo clínico y microbiológico debe ser necesario para seguir adecuadamente el progreso de la terapia.

* En pacientes con enfermedades sistémicas tales como diabetes mellitus, síndrome de Down, discrasias sanguíneas, desórdenes endocrinos o deficiencias nutricionales que influyen en la severidad de la enfermedad periodontal, o en pacientes que toman medicamentos con efectos adversos al periodonto, la terapia adjunta con antibiótico debe ser considerado. Por ejemplo aplicación tópica de kanamicina en dientes y encía puede ayudar a reducir los niveles de placa subgingival por largos períodos en niños retardados mentales institucionalizados.

No hay estudios controlados del uso de antibióticos sistémicos en estos u otros pacientes con condiciones sistémicas que agravan la enfermedad periodontal. Sin embargo, hay una razón de estudios de cultivos de microflora periodontal en pacientes comprometidos sistémicamente, y administrándole el apropiado antibiótico sistémicamente como una ayuda a la terapia convencional. El uso de antibióticos en el tratamientos de enfermedad periodontal en pacientes con condiciones sistémicas colaboradoras debe ser considerada, especialmente en pacientes que no responden a la terapia convencional, o que en aquellos con formas agudas

de enfermedad periodontal. Sin embargo, no existe información del antibiótico óptimo o la mejor administración para estos pacientes.

* Cuando los antibióticos son usados para el tratamiento de la enfermedad periodontal, los pacientes deben ser informados apropiadamente de los efectos potenciales y las reacciones adversas. Si estas ocurren, ellos deben estar capacitados para actuar.

* Pacientes periodontales que están tomando antibióticos deben ser monitoreados regularmente por cambios clínicos en los tejidos blandos periodontales y hueso blando alveolar, y alteraciones y la flora subgingival. Monitoreando la flora en microscopio de contraste y técnicas de cultivo es la forma de almacenar información crítica de las alteraciones por dosis o antibiótico usado.

Las pautas anteriores están basadas en información segura. Como hay mas estudios, las pautas deben ser revisada y ser más específicas. Quedan muchas preguntas concernientes al diagnóstico seguro de enfermedad periodontal que son mejor tratadas con antibióticos, la mejor alternativa de antibiótico para cada paciente la más eficiente ruta de administración y la dosis más efectiva y las reacciones adversas que se deben esperar con el uso de antibióticos.

Estudios controlados de laboratorio y clínico en los siguientes años podrán proporcionar respuestas a algunas de estas preguntas, y otras preguntas importantes, ya que los antibióticos deben ser utilizados total y apropiadamente para hacer el tratamiento de la enfermedad periodontal mas efectivo, y para simplificar lo que sabemos de la terapia convencional.

ESTUDIO PRELIMINAR IN VITRO DE LA SUSCEPTIBILIDAD DE ANTIBIOTICO DE CULTIVOS DE BACTERIAS POTENCIALMENTE

PERIODONTOPATICAS

Microorganismos	Penicilina (P)	Clindamycina (C)	Eritromicina (E)	Metronidazol (Me)	Tetraciclina (T)	Nynociclina (M)
Periodontitis Adulta						
Bacteroides gingivalis	S	S	R	S	S	S
B.Melaninogenicus	S	S	I	S	S	S
Fusobacterium Nucleatum	S	S	R	S	S	S
Veillonella Parvula	S	S	R	NT	S	I
Actinomyces Naslundii	S	S	S	R	S	S
Actinomyces Israelli						
Actinomyces Viscosus						
Periodontitis Juvenil Localizada						
Actinobacillus Actinomycetemscotanus.	S,R	R,S	S,R	S	S	S
Capnocytophaga	S	S	I	R	S	S

Los resultados de la susceptibilidad antibiótica IN VITRO están expresados así:

- 1- S o susceptible (Sensible implica que una infección debida a un organismo estudiado debe ser esperada a responder a la dosis del agente antimicrobiano recomendado para ese tipo de infección y especies infectadas.
- 2- R o resistente, se refiere a organismos no inhibidos completamente dentro del rango terapéutico usual
- 3- I o Intermedio, denota organismos que están en la zona buffer entre susceptible y resistente. Los organismos pueden responder a niveles altos de antibióticos, si estos niveles son recogidos en la infección.

CAPITULO III



ACTIVIDADES TERAPEUTICAS

SOBRE LA ELIMINACION DE ALGUNOS ANTIBIOTICOS

3.2. PENICILINA;

Los trabajos de Bender y Pressman han puesto en evidencia después de largo tiempo la insuficiencia de la tasa de eliminación salival de penicilina luego de la administración intramuscular. Estos autores informan que una hora después de la inyección intramuscular de 400.000 m. de bipe-nicilina (100.000 u. de penicilina G y 300.000 u. de penicilina procaina) se encuentra en la saliva en las tasas de 0,006 u. a 0,028 u. por mililitro al mismo instante las tasas sanguíneas se ordenen entre 0,8 y 4,8 u/ml.

M.A Mayllard, entre 4 personas reservan un millón de unidades por día de penicilina después de 4 a 17 días, las tasas salivales están determinadas de 2,12,24 horas después de la inyección, nosotros encontramos dos horas después de las dinámicas concentraciones de 0 a 0,10 u/ml. que las tasas sanguíneas oscilan entre 14,6 y 20 u/ml. A la duodécima hora y a la 24^a hora después de la inyección, las tasas salivales quedan nulas. Pressman y Bender han mostrado que las pastillas de penicilina lentamente disueltas en la saliva son en definitiva más activa que la penicilina administrada por vía digestiva.

Dimmling asegura que al masticar una gagea que contenga mil unidades de penicilina por gramo se obtiene una tasa bacteriostática útil de penicilina útil después de 50 minutos.

Esta antiséptica bucal está asegurada durante un tiempo más largo después

del empleo simultáneo con masticar dos pastillas. Ella puede ser realizada de manera casi permanente por la repetición de las tomas en el curso de la jornada.

Sobre el plan teórico, estas preparaciones farmacéuticas parecen satisfactorias. Sin embargo, de los inconvenientes de su empleo no se ha omitido el ser sublevante. Las amplias variaciones de concentraciones salivales en penicilina arriesgan con hacer aparecer mutaciones patógenas. Su empleo repetitivo modifica la flora bucal y favorece el desarrollo e las levaduras. Las pequeñas dosis de penicilina degluidas o absorbidas por la mucosa bucal pueden ser el origen de una sensibilización del organismo con la penicilina que puede ser el origen de accidentes posteriores particularmente severos. En fin, en razón de su acción en la superficie, estas preparaciones no pueden ser eficaces sino en las infecciones bucales superficiales de streptococo o stafilococo.

En definitiva, cual sea la forma farmacéutica del empleo de la penicilina, las tasas salivales, insuficiencias o causas de unas variaciones considerables, no permiten atribuir a este antibiótico un valor de primer plano en terapéutica.

3.3. TETRACICLINA Y SUS DERIVADOS

De Mainard, Andriola y Trigot, estudian el paso de la tetraciclina en la saliva, han mostrado que después de la administración de un gramo/día, durante 10 días, la eliminación salival media oscilaba de 0,22 a 0,84 por mililitro/día. Kraus, Casey y Johnson han estudiado la eliminación salival de la aureomicina y de la oxitetraciclina en 32 personas. sobre 88 dosificaciones efectuadas, en 20 casos las tasas han sido inferiores a los límites de sensibilidad del dosificado. En los otros casos no

se ha notado ninguna diferencia entre la oxitetraciclina y la aureomicina. Con estos dos antibióticos las tasas salivales son de 4 a 10 veces inferiores a las del plasma. Las glándulas salivales no poseen por consiguiente la propiedad de concentrar el antibiótico en circulación.

Toda vez con una fuerte dosis esta excreción salival no es despreciable. La duración de la excreción se prolonga en efecto durante 24 horas después de la administración de una dosis de 3 gramos del uno o del otro de estos antibióticos, lo que asegura en la saliva un poder de inhibición durante el mismo plazo.

Berder, Feressman y Tashman, estudian la eliminación salival de la aureomicina después de la administración intravenosa del antibiótico, han demostrado que la aureomicina aparece en la saliva 15 minutos después de la inyección, que la concentración salival más fuerte era obtenida una hora después que una tasa sensiblemente igual se encontraba en el término de la cuarta hora, que las tasas disminuían enseguida por ser todavía dosificales en la sexta hora pero nulas en la 24ª hora.

La tetraciclina y sus derivados (Chlortetraciclina u oxitetraciclina) o la D.M.C.T. (Dimetilchlortetraciclina) son indiscutiblemente eliminadas por la saliva pero en unas concentraciones siempre bajas, muy inferiores a las tasas plasmáticas. Para asegurar una antiséptica bucal prolongada, estas tasas en suficiente medida en las fuertes dosis de antibiótico son administradas por vía bucal.

Puesto que por la penicilina, se ha considerado asegurar una concentración salival admisible al medio de pastillas a chupar. Kraus, Casey, Johnson han efectuado unos estudios con una preparación contendiente 15 mg/g.

de aureomicina o de oxitetraciclina. Dentro de esas condiciones la concentración de los antibióticos es muy elevada al principio, merma regularmente la concentración de los antibióticos es muy elevada al principio, merma regularmente en tres horas y desaparece completamente a la 24^a hora.

3.4. ERITROMICINA

Las investigaciones que M.A. Maillard ha efectuado con este antibiótico nos han mostrado que el curso de tratamientos soporta la administración de 2 g. por día, se hallaba al mismo curso de las jornadas de tratamiento de las tasas salivales variables pero no despreciables en la mayor parte de los casos, estos pueden atender 1 y 2 /ml. Doce horas después de la última toma de la jornada nosotros hemos encontrado de las tasas dinámicas dosificables de 0,10 a 1 con una tasa mediana de 0,6 /ml.

Es sin embargo seguro que la eritromicina da una eliminación salival prolongada.

3.5. SPIRAMICINA

Después de la administración de una dosis única de 2 g. las conducciones salivales han sido efectuadas de la segunda a la 96^a hora. Las máximas concentraciones han sido observadas entre la 4^a y la 5^a hora alcanzando de 3.30 a 8,30 /ml., se mantienen en unas tasas elevadas muy superiores a las concentraciones plasmáticas hasta la 8^a hora y enseguida decae progresivamente para persistir hasta la 96^a hora.

Estas constataciones idénticas han sido hechas después de la administración de una dosis única de 1g. con unas concentraciones máximas alcanzando 5.70 /ml.

En unos sujetos sanos o enfermos en el curso del tratamiento por la spiramicina con la dosis de 1 g. por día en dos tomas de 0,50 g. en 12 horas de intervalo, las concentraciones salivales fueron mantenidas al rededor de 1 /ml. 12 horas después de la toma precedente sin que sea observada de acumulaciones.

En unos enfermos en curso de tratamiento en la dosis de 3 g/día unas tasas máximas de 4 a 14,60 /ml han sido observadas y es particularmente interesante subrayar que las tasas plasmáticas determinadas sobre unas muestras de sangre preliminares al mismo momento que las muestras de la saliva han sido regularmente más debiles.

Es sin embargo indiscutible que la spiramicina es eliminada por las glándulas salivales en una tasa muy elevada, muy superior a las tasas plasmáticas y que su eliminación es mucho más prolongada que la de los antibióticos corriente.

3.6. DISCUSION

Está clásicamente bien establecido que la actividad de un antibiótico está condicionada por su concentración bacteriostática al nivel de los hogares microbianos en proceso.

En lo que concierne a la eliminación salival de los antibióticos, dos de ellos se distinguen de otros. Siendo así que la penicilina, la tetraciclina son eliminadas en unas tasas notablemente inferiores a las tasas sanguíneas, la eritromicina y sobre todo la spiramicina alcanzan unas concentraciones salivales elevadas, muy superiores a las tasas sanguíneas.

Este particular aspecto farmacológico encuentra su explicación en la

propiedad que poseen estos dos antibióticos y más especialmente la spiramicina al fijarse en los tejidos. Esta afinidad explica también sin duda la prolongación en el tiempo de eliminación salival.

Desde el punto de vista terapéutico, la penicilina administrada por vía digestiva no permitía asegurar unas tasas admisibles, lo que ha conducido al enfoque de preparaciones farmacéuticas de uso oral que no parecen desprovistas de inconvenientes. La tetraciclina o sus derivados dan unas tasas terapéuticamente admisibles pero con la condición de administrar fuertes dosis bucales. Aún, ciertos ensayos de administración de pastillas al chupar no aseguran una antiséptica bucal sino durante algunas horas.

La spiramicina es sin duda el antibiótico que en práctica asegura la mejor antiséptica bucal.

De las dosis repetidas de 1 g/día suficiente para mantener una concentración bacteriostática admisible y continua en la saliva.

Para obtener unos efectos idénticos con la eritromicina es indispensable administrar unas dosis bucales dos veces superiores.

3.7. CONCLUSION

El estudio farmacológico de la eliminación salival de la penicilina, de la tetraciclina y sus derivados, de la eritromicina y de la spiramicina hace aparecer una diferencia fundamental entre estos antibióticos.

Entre estos, la spiramicina es el único antibiótico en conceder, por débiles dosis, unas concentraciones importantes y prolongadas, esta

característica estuvo igualmente repartida pero en menor grado, para la eritromicina.



CAPITULO IV

4.

TRABAJOS EXPERIMENTALES

4.2. CLORANFENICOL

El propósito de este estudio es medir y comparar la concentración de cloranfenicol en el suero sanguíneo y saliva en varios intervalos seguidos a una inyección simple intravenosa de 1 gramo de cloranfenicol.

4.2.1 Procedimientos:

4.2.1.1. Croquis de procedimientos: Los pacientes fueron seleccionados de la división del servicio médico y pacientes fuera del departamento que no habían estado en previa terapia de antibióticos por los menos en 10 días anteriores. Este era el grupo experimental. Otro grupo de personas, reclutado del personal de laboratorio, fueron seleccionados con bases en pruebas de muestra en que su saliva no tenía efectos inhibitorio contra el crecimiento de organismos que serían usados en el estudio. Este fue el grupo control, miembros de los cuales eran para no recibir antibióticos.

Pruebas de saliva aproximadamente 5 ml., fueron recogidas de cada paciente anterior a la administración de antibiótico en orden para medir cualquier inhibición no específica de la saliva contra los organismos de prueba usados. La solución antibiótica fue preparada como sigue: 1 gr. de cloranfenicol en acetildimetilamina fue diluido con

4.2.1.2. Discusión de Procedimientos:

Administración de cloranfenicol: Este fue administrado intravenosamente. Los primeros 5 pacientes experimentaron dolor considerable cuando la droga fue inyectada directamente en la vena. El dolor fue aminorado usando cloranfenicol diluido en solución salina fisiológica y fue inyectada lentamente. No se consideró prudente diluir la droga en 200 ml. de agua como se sugirió en otro estudio. Diluciones mayores dando grandes volúmenes no son prácticas para una administración rápida a pacientes ambulatorios. Si la solución salina no es calentada a 100 ó 155°F. la droga se precipita en el lumen de la aguja o en la jeringa. En 4 casos los pacientes no recibieron todo el gramo, dosis debido a esta precipitación. Las variaciones de la dosis fueron de 0,5 a 0,85 gr. Casi todos los pacientes se quejaron de un leve vértigo, - disminución en el gusto, una sensación de frío o calor en la garganta durante la administración intravenosa. Ninguna otra complicación fue encontrada en la administración de la droga en 58 pacientes.

Inhibición no específica de la saliva: Un espécimen de la saliva enteramente libre de contenido de antibiótico puede no obstante tener algún efecto inhibitorio no específico en el crecimiento de los organismos de prueba. En un estado primario de esta investigación, los especímenes de la saliva fueron ensayados ya que se asumía que su efecto inhibitorio no era tan grande como el efecto inhibitorio en las salivas usadas como controles.

50 ml. de una solución salina fisiológica caliente. Esto fue complementado calentando la solución salina a 110 y 115° F., separando lo salino en la geringa, y luego separando el cloranfenicol en la misma geringa. Una dosis simple, constituida en una cantidad entera de solución antibiótica como la descrita, fue inyectada lentamente en la vena. Pruebas de suero sanguíneo y saliva, aproximadamente 5 ml, cada uno fueron recogidas a 0,5-1-2-4-6-8-y 4 horas después de la administración del antibiótico.

Los especímenes de sangre y saliva fueron recogidos, almacenados y preparados para los exámenes de acuerdo al método previamente descrito. Los especímenes de suero sanguíneo y saliva fueron ensayados para el cloranfenicol por un métodos turbidimétrico descrito. El stafilococo Aureus 209 fue el organismo usado. Las concentraciones de cloranfenicol en la salina fisiológica usada en la construcción de las curvas estandar son mostradas en la tabla 1.

Para medir la inhibición no específica de los resultados de la saliva humana, datos obtenidos del ensayo del espécimen de la saliva recogida antes de la administración del antibiótico fueron comparados con los datos del ensayo de la saliva de los miembros del grupo de control. La cantidad de inhibición no específica fue sustraída de la cantidad calculada de cloranfenicol para dar el valor real.

Con el método tubidimétrico usado en los estudios anteriores valores bajos como 0,1 mg/ml. de cloranfenicol fueron obtenidos.

Organismos pruebas: *Stafilococo aureus* 209 fue usado como organismo prueba para el ensayo del cloranfenicol debido a su bajo efecto inhibitorio en la droga libre en saliva. En algunas ocasiones la droga libre en saliva formó un efecto inhibitorio en el *stafilococo aureus*.

En 13 casos de los 58, la saliva no tenía efecto inhibitorio no específico contra los organismos de prueba que fueron el *stafilococo aureus* oregón 1º strain y el 209. Si el efecto inhibitorio estuvo presente contra el *stafilococo aureus* 209 la cantidad de inhibición promedio era en un equivalente de 1,5 mg/ml.

4.2.2. Resultados:

Suero sanguíneo: Media hora después de la administración endovenosa de 1 g. de cloranfenicol, el número de microorganismos de cloranfenicol por ml. de suero sanguíneo fue como sigue: Promedio de 34 pacientes adultos, 13,5; más alto, 34; más bajo, 6,4. El nivel más alto fue registrado en la primera media hora, sin embargo, hay una posibilidad de que el nivel más alto haya sido registrado también antes de que el valor de la media hora fuera el adecuado para medirlo. El nivel no es sostenido, pero bajó lacónicamente (Fig. 1.), hacia el final de la segunda hora,

Sin embargo, la aparente concentración de cloranfenicol en algunos especímenes de la saliva se veía anormalmente alta; subsecuentemente ensayo de la saliva recogida antes de la administración del antibiótico mostró efectos inhibitorios equivalentes a más de 30 mg/ml. de cloranfenicol. Esta discrepancia no fue notada en la determinación de penicilina y estreptomicina debido a la diferencia en el rango de la prueba. En las medidas turbidimétricas, una diferencia de 5 unidades Klett en la lectura de los instrumentos es equivalente a una diferencia en concentración de 1,0 mg/ml de cloranfenicol, pero sólomente 0,06 unidades ml. de penicilina o 0,31 mg/ml de estreptomicina. (Actualmente el máximo valor para estreptomicina podría ser 0,63 mg/ml si el antibiótico no ha sido diluído 1:2 con penicilinaza).

El efecto inhibitorio de droga libre en saliva, es aditivo con cloranfenicol. Esto fue determinado por pruebas de saliva con cantidades conocidas de sustancia inhibitoria a las cuales se adicionó cantidades de cloranfenicol.

Tabla 1

SOLUCIONES EN TUBOS STANDAR	
MG/ML. CLORANFENICOL EN SOLUCION FISIOLOGICA SALINA	
Suero prueba	Saliva prueba
32,0	16,0
8,0	8,0
3,0	3,0
1,0	1,0

hubo aproximadamente un 50% de baja; al final de 8 horas, el promedio de concentración fue 1,2 mg por milímetro de suero sanguíneo. (tablas 2 y 2A) muestran el número de casos por cada intervalo de tiempo y los niveles concomitantes de suero sanguíneo y saliva. La tabla 3 muestra de las principales concentraciones de cloranfenicol en microgramos por milímetro en el número diferente de casos a diferentes intervalos de tiempo.

Saliva: Media hora después de la inyección intravenosa del gramo de cloranfenicol, el número de microorganismos de cloranfenicol por milímetro de saliva como sigue: Promedio de 29 pacientes, 1,7; más alto, 3,5; más bajo, 1,0. El nivel máximo fue registrado en la primera media hora; al final de la segunda hora, hubo un descenso de 50%; después de 8 horas, la saliva de un solo paciente de 7 contenía una cantidad detectable de cloranfenicol; al final de las 24 horas, la saliva de ningún paciente contenía cantidades detectables de cloranfenicol. (Tablas 2 y 2A).

La desaparición del cloranfenicol en la saliva es solamente un poco más rápida que en suero sanguíneo. (Comparar film- 33 y 34). Al final de la octava hora, la saliva de 1 solo paciente de 7 tenía cantidades detectables de cloranfenicol (0,6 mg/ml); mientras el suero sanguíneo correspondiente a 5 paciente promedió de 0,0 a 3,2 mg/ml. ninguna relación puede ser observada entre la concentración

de cloranfenicol en suero sanguíneo y saliva de las personas; un paciente con 34 mg/ml. en suero sanguíneo tenía un mg/ml en saliva, y un paciente con 2 mg/ml en suero sanguíneo tenía 1,9 mg/ml en saliva. La concentración de droga puede ser relacionada al volumen de sangre y saliva.

4.2.3. Sumario y conclusiones:

4.2.3.1. Cloranfenicol fue administrado intravenosamente a un grupo de pacientes, y los niveles con comitantes de cloranfenicol en suero sanguíneo y en saliva fueron medidos en varios intervalos después de la administración.

4.2.3.2. El cloranfenicol puede ser administrado intravenosamente con menos efectos nocivos si es diluido en 50 ml. de solución salina fisiológica.

4.2.3.3. En el ensayo del cloranfenicol en saliva, es necesario tener en cuenta el efecto inhibitorio no específico de algunos especímenes de la saliva.

4.2.3.4. El *stafilococo aureus* 209 es el organismo prueba de elección para el ensayo de cloranfenicol en saliva.

4.2.3.5. La inyección intravenosa de cloranfenicol es seguida por excreción de cloranfenicol en saliva.

4.2.3.6. La máxima concentración de cloranfenicol tanto en el suero sanguíneo como en la saliva fue encontrada dentro de los 30 minutos siguientes a la administración

del antibiótico.

4.2.3.7. La concentración de cloranfenicol tanto en suero sanguíneo como en saliva descendió cerca del 50% horas después de la administración.

4.2.3.8. Cantidades de cloranfenicol están aún presentes tanto en suero sanguíneo y saliva al final de 8 horas después de la administración; al final de las 24 horas, no se detectaron cantidades en la saliva.

4.2.3.9. La penicilina u streptomina desaparecen de la saliva más rápidamente que en el suero sanguíneo el cloranfenicol persiste en la saliva al igual que en el suero sanguíneo.

TABLA 2 Niveles con comitantes de cloranfenicol en sangre y saliva seguidos a la inyección intravenosa de 1 gr. de cloranfenicol en acetildimetilamina. Concentración de cloranfenicol en mg/ml. después de 30 minutos.

Paciente	Sangre	Saliva	Paciente	Sangre	Saliva
1	15,0	2,3,	17	13,6	1,9
2	8,8	1,0	18	13,6	1,5
3	8,0	1,0	19	16,0	2,1
4	13,2	1,5	20	6,4	1,0
5	32,0	-	21	13,6	1,0
6	10,0	3,5	22	9,8	2,5
7	4,0	-	23	11,2	1,2
8	7,6	3,5	24	8,4	-
9	8,0	2,9	25	17,4	-
10	2,0	1,9	26	9,2	-
11	10,0	1,3	27	32,0	1,6
12	6,6	2,0	28	7,2	1,2
13	21,0	3,2	29	8,4	2,0
14	6,8	1,6	30	15,4	1,2
15	27,0	0,9	31	18,6	2,0
16	11,4	1,1			

Concentración de cloranfenicol en mg/ml después de 30 minutos. Pacientes que recibieron solamente 0,8 gr. de cloranfenicol debido a la precipitación de la dorga en la jeringa.

TABLA 2 A. Niveles de suero sanguíneo y saliva después de la administración intravenosa de 1 gr. de cloranfenicol en acetildimetilamina.

Paciente	Concentración de cloranfenicol en u.mg/ml.											
	30 minutos		1 hora		2 horas		4 horas		6 horas	8 horas		24 horas
	suero	saliva	suero	saliva	suero	saliva	suero	saliva	saliva	suero	saliva	saliva
32 +	-	-	7,0	1,3	6,6	1,3	-	0,6	0,5	-	0,	0,0
33 +	-	-	6,6	1,0	6,0	0,6	-	0,6	0,6	-	0,6	0,0
34 +	-	-	10,0	0,6	7,0	0,6	-	0,5	0,5	-	-	-
35 +	-	-	25,0	0,6	7,5	0,8	-	0,5	0,0	-	-	0,0
36 +	34,0	1,0	15,0	1,0	12,0	1,0	-	-	-	-	-	-
37	19,2	1,0	15,0	0,5	8,7	0,5	-	-	-	-	-	-
38	12,0	1,5	12,0	0,5	11,0	0,0	-	-	-	-	-	-
39	-	-	10,6	1,9	2,8	-	2,0	0,9	-	-	-	-
40	-	-	6,8	1,0	6,8	0,9	-	-	-	-	-	-
41	-	-	7,6	2,4	7,0	1,3	6,0	0,0	-	-	-	-
42	-	-	-	-	7,2	7,2	1,1	3,6	1,0	-	-	-
43	-	-	10,6	1,6	7,0	0,4	6,4	0,4	-	-	-	-
44*0,5 gr.	-	-	-	-	-	-	3,5	0,5	0,0	1,0	0,0	-
45	-	-	-	-	-	-	3,3	0,7	0,7	3,2	0,0	-
46	-	-	-	-	-	-	3,3,	1,5	0,7	1,0	0,0	-
47	-	-	-	-	-	-	3,3,	1,5	0,7	1,0	0,0	-
48* 0,6 gr.	-	-	-	-	-	-	3,2	1,0	0,7	0,0	0,0	-
49	-	-	8,8	4,0	-	-	1,0	0,0	-	-	-	-
50	-	-	9,8	1,7	5,0	0,5	1,4	0,0	-	-	-	-
51	-	-	13,5	1,8	7,1	1,3	1,0	0,7	-	-	-	-
52*0,85 gr	-	-	8,0	3,0	3,6	1,0	1,0	0,0	-	-	-	-
53	-	-	16,5	1,5	11,0	1,0	3,9	-	-	-	-	-
54	-	-	-	1,0	-	0,3	-	0,1	-	-	-	-
55	-	-	-	1,5	-	0,8	-	0,5	-	-	-	-
56	-	-	-	1,6	-	0,8	-	0,5	-	-	-	-
57	-	-	-	1,8	-	1,3	-	0,9	-	-	-	-
58	-	-	-	0,6	-	0,5	-	0,5	-	-	-	-

+ Primeros cinco pacientes que recibieron 1 gr. de cloranfenicol en acetildimetilamina. Los pacientes restantes recibieron la droga diluida en 50 ml. de solución salina.

* Pacientes que no recibieron 1 gr. de cloranfenicol de dosis .

TABLA 3

Promedio de concentración de cloranfenicol en g/Ml. en diferentes intervalos de tiempo.

Tiempo	Saliva		Sangre	
	Casos	Promedio	Casos	Promedio
30 min.	29	1,7	34	13,5
1 Hora	21	1,5	16	11,4
2 horas	20	0,8	16	7,3
4 horas	22	0,6	14	3,1
6 horas	9	0,4	-	-
8 horas	7	0,1	5	1,2
24 horas	3	0,0	-	-

4.3 CONCENTRACION DE TETRACICLINA EN EL FLUIDO GINGIVAL CON DOSIS UNICAS Y MULTIPLES.

Vamos a ver la concentración en fluido y plasma después de dar una dosis:

Se tomó el fluido gingival con una técnica biológica sensitiva, en 4 sitios para cada voluntario, la sangre obtuvo por punción de un dedo para comparar fluido gingival y concentración de sangre.

A 6 voluntarios se les dió dosis únicas de 250 mg. ó 500 mg. de tetraciclina y se tomaron muestras de fluido gingival cada 15 minutos por dos horas, a las 2 horas siguientes cada 30 minutos y a la 5^a, 6^a y 7^a hora.

Con otro grupo de 4 voluntarios se les dió dosis únicas de 250 o 500 mg. y se tomaron muestras cada hora por 24 horas.

Un tercer grupo de 4 voluntarios recibió dosis únicas de 250 mg. de tetraciclina cada 6 ó 12 horas y se muestreó 0-15,-21-36-48-60-96-102.

Los resultados demostraron que la tetraciclina se concentró en fluido gingival alcanzando niveles de 2-10 veces mayores que en sangre.

La concentración más alta en fluido gingival después de una única dosis de 3 1/2 a 7 horas alcanzando niveles de 5-12 ug/ml.

Se detectó tetraciclina en fluido gingival durante 10 horas después de una dosis única.

A los que se les dió dosis repetidas tuvieron un promedio de concentración de la droga en fluido gingival entre 4-8 ug./ml y la concentración en sangre entre 2-2,5 ug/ml después de 48 horas (250 mg cada 6 horas).

Los niveles en fluido gingival y en sangre de los voluntarios se tomaron 250 mg cada 12 horas tuvieron de 2-4 ug/ml y a 3 a 1,4 ug/ml respectivamente después de 24 horas.

4.3.1 Surco del pilar en implantes y paso de tetraciclina a éste.

Se usaron 2 sujetos con tejido gingival clínicamente sano.

Se tomaron muestras de fluido gingival con tiras de papel de filtro colocando el extremo final de la tira en el surco previamente seco por intervalos de 1/2 dejandolas en el sitio por 3 minutos.

También se tomaron muestras de superficie gingival y de la desembocadura de los conductos de las glándulas salivares. Luego de tomar la muestra se dejó secar y se miró bajo luz ultravioleta para ver la tetraciclina fluorescente.

4.3.1.1. Resultados: Se demostró la presencia de material fluorescente en el surco gingival humano después de la administración oral de tetraciclina, la cantidad de fluorescencia parece llegar al máximo a las 2 1/2 horas después de administrada la droga.

No hay diferencia en el efecto entre 250 y 500 mg.

Sin tener en cuenta el tiempo, se puede demostrar presencia de fluorescencia en saliva y gíngiva.

El resultado real es la gran fluorescencia del surco mayor que en gíngiva y en saliva.

Se demostró la presencia de fluorescencia de fluorescencia en el surco gingival y alrededor de los pilares implantados y hubo mayor cantidad de fluido gingival en presencia de inflamación.

En los casos presentados solo compara la cantidad de fluido gingival entre dientes naturales y pilares implantados que es más o menos la misma

en ambos.

4.3.1.2. Se discute la adherencia epitelial del surco en implantes que es similar a la de dientes naturales, y la cantidad de fluido que aumenta con la inflamación.

Con dosis de 250 mg. de tetraciclina oral aparece la droga en fluido gingival siempre y cuando los tejidos esten relativamente libres de inflamación.

4.3.2 TETRACICLINA EN FLUIDO GINGIVAL DE ADMINISTRACION SISTEMICA

Se ha encontrado tetraciclina en fluido gingival humano después de la administración sistémica previa. Se quiere con este estudio ver la cantidad de tetraciclina encontrada en fluido gingival en relación a la cantidad de este antibiótico en suero.

A 5 adultos con enfermedad periodontal avanzada se les dió 1 g de tetraciclina HCl diario por 2 semanas y 0,5 grs diarios por 10 semanas. A las 12 semanas se tomaron las muestras de suero y fluido gingival.

La sangre se obtuvo por punción de dedo y fluido gingival se tomó con tiras de papel de filtro estéril, por 5 minutos para el muestreo intracrevicular. Se tomaron 14 muestras de surcos gingivales y se determinó el volumen de fluido gingival de cada tira.

Las tiras de papel se colocaron bien divididas y estandarizadas en un medio de 1,5 agar nutriente inoculado con bacilos sereus, también se sello con 5,0 Ml. de 0,1 m fosfato buffer Ph de 4,5 e incubación 18 horas

a 30°C. Las zonas de inhibición fueron luego vistas y comparadas con los standar. 4 de los 5 pacientes tuvieron niveles terapéuticamente activos de tetraciclina.

La tetraciclina HCl estuvo en 11 de 14 muestras de surcos.

La concentración en el fluido gingival de tetraciclina fue 1/10 veces mayor que el suero.

4.4. TERAPIA CON METRONIDAZOL EN ENFERMEDAD PERIODONTAL HUMANA

Un estudio por Leesche en 1981 con 5 pacientes dando metronidazol para ver el comportamiento clínico. Se vió un pronunciado efecto en algunas características clínicas como sangrado gingival, profundidad de bolsas, niveles de adherencia etc. Heill 1981 también vió algo similar.

Materiales y métodos: 16 pacientes escogidos por su estado periodontal enfermedad avanzada con bolsas de mas o menos 6 mm y pérdida ósea mas o menos de 50%, se valoraron los siguientes parámetros:

- Higiene oral: Índice de placa:
- Condiciones gingivales: Índice gingival
- Profundidad de bolsa en milímetros
- Nivel de adherencia en milímetros a partir de la unión amelocementaria.
- Cantidad de células inflamatorias infiltradas por análisis histológico de biopsia gingival.

Se distribuyeron los paciente al azar en dos grupos de 8. Control y experimental. Al experimental se le dió 00 mg. de metronidazol 3 veces al día por 3 períodos de 2 semanas cada uno separados por intervalos de

8 semanas.

Los pacientes control no recibieron antibióticos.

Se les instruyó adecuadamente sobre higiene oral, se les hizo practicar correctamente su propio método, se les dió una escala con dos cuadrantes de dentición, el derecho o el izquierdo mandibular y con 4 visitas durante 2 semanas. Se logró el bedridamiento subgigival propio, se reexaminaron a las 2, 10, 20, 30 y 50 semanas. Después de la examinaicón línea base, se tomaron biópsias para determinar contralateralmente la gíngiva, a las 2,20,50 semanas después de iniciar el tratamiento.

Resultados:

- Parámetros Clínicos: Con autocontrol de placa mejoró la higiene oral, bajó el índice de placa tanto en pacientes experimentales como control.

- Condiciones gingivales: Mejoraron con la higiene oral y el meticulos debridado gingival; mejoraron más los sitios descamados que los no desca-

mados

- Prueba de profundidad : Disminuyó la profundidad y llegó en algunas casos a cero tanto en control como experimental en los sitios descamados. En los no descamados del control no se vió mejoría pero en los descamado hubo mucha mejoría.

- Cambio en los niveles de ligamento : Mejoró en los desacamados tanto en control como en experimental; en los no descamados mejoró el experi- mental y no hubo cambio en el control

- Parámetros microbiológicos: Aumentó las células cocoldean de 1 30 a un 70-80% en los sitios cureteados en el control y experimental.

En los no cuereteados del control no hubo cambio, y en los no cureteados

experimental fue igual que los cureteados.

El número de espiroquetas se redujo con el curetaje en el experimental y control; sin el curetaje no cambió en el control y se redujo en el experimental.

- Parámetros histológicos: En todos los 4 grupos disminuyó el infiltrado inflamatorio en las biopsias tomadas. En los grupos cureteados, el infiltrado leucocitario fue mínimo, en el control no cureteado había gran infiltrado y en el experimental no cureteado y tratado con metronidazol solo se vió infiltrado inflamatorio en la reducida zona debajo de la adherencia epitelial.

Discusión:

Después de todo el experimento podemos ver como eliminando la parte microbológica anaeróbica de la enfermedad periodontal se obtienen grandes ventajas y mejoría de la misma; es necesario sin embargo hacer más estudio. la eliminación de la flora sensible a metronidazol de la microflora subgingival produce una desaparición de los signos clínicos e histopatológicos de la enfermedad periodontal. Como el metronidazol sólo actúa contra anaerobios, podemos ver el importante papel de los anaerobios en la enfermedad periodontal.

4.5 ELIMINACION DE ESPIRAMICINA EN CAVIDAD ORAL

Para obtener información sobre la eliminación de espiramicina en cavidad oral del humano, se tomaron muestras de saliva total, saliva de parótida sangre venenosa, y encía de pacientes con periodontitis marginal progresi-

va, un total de 20 muestras.

Después de biópsias se distingue entre las áreas gingivales cerradas a las bolsas y cerradas a la cavidad oral.

Dos días antes de la muestra se dió 0,5 gr, de espiramicina 4 veces por día, la concentración dle antibiótico se determinó con el test de difusión en agar.

Los resultados demostraron que las concentraciones del antibiótico efectivas no llegan tan rápido como se suponía a glándula salivar y saliva como vías de eliminación.

Se encontró el medicamento en tejido gingival especialmente en bolsas y en el exudado de la bolsa gingival y se encontró alta concentración de espiramicina en fluido gingival aproximadamente 10 veces que en la saliva y sangre venosa.

Esto concluye que la espiramicina administrada por vía oral puede ser eliminada por cavidad oral a través del fluido gingival o exudado gingival de bolsas.

CAPITULO V.

ANEXOS - FILMINAS

- 1- Organismos gram (+) negro y gram (-), en una coloración gram de material de placa, en el saco.
2. Fotomicrografía de placa acumulada en la raíz de un diente que revela la proliferación del epitelio del saco y reemplazo del tejido conjuntivo del núcleo por infiltrado inflamatorio difuso.
3. Cambio temprano de acumulación de placa blanda a granula semidura llamada cálculo.
4. En diapositivas 4-5 y 6, se observa un paciente de 17 años con periodontitis juvenil, que afecta incisivos y primeros molares, muestra poca evidencia clínica de inflamación, pero hay sacos profundos, y gran pérdida ósea.
5. Diapositiva 7: Muestra apical del epitelio de unión, y es evidente la formación de saco (c) nuevo cemento en la dentina (d), en la porción apical del defecto cerca del hueso alveolar (b).
6. Diapositivas 8 y 9 son explícitas.
7. Pante.refractario que muestra cambios gingivales y pérdida ósea de la cresta. El incisivo central se perdió por exceso de movilidad (Dpiap. 10)

8. Diapositivas 11,12,13 aw observa el caso de una mujer de 44 años, refractaria a tratamiento y y después del tratamiento combinado convencional y farmacoterapia.
9. Diapositivas 14-15- y 16 explicativas.
10. Diapositivas 17-18 se muestra una periodontitis de adulto, y el la diapositiva 19 y 20 se observa el paciente ya tratado con farmacoterapia y tratamiento convencional.
11. En las diapositivas 21 a 32 se observa los efectos adversos de las tetraciclinas aobre los tejidos dentarios. (Manchas) y su respectivo tratamiento blanqueador.
12. Las diapositivas 33 y 34 muestran concentraciones de cloranfenicos en suero y saliva seguidos a la administración de 1 gr. en acetildimetilamina por vía intravenosa.

T0102
Trabajo de Grado
Ejemplar 1



T0102