

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSGRADO DE PERIODONCIA

**AZITROMICINA COMO COADYUVANTE EN EL
TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD PERIODONTAL**

Trabajo especial presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela por la
Odontóloga Alicia C. Perales para optar al
título de Especialista en Periodoncia

Caracas, julio de 2002

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSGRADO DE PERIODONCIA

**AZITROMICINA COMO COADYUVANTE EN EL
TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD PERIODONTAL**

Autor: Od. Alicia Carolina Perales G
Tutor: Prof.Liliana Lembo.

Caracas, julio de 2002

Aprobado en nombre de la
Universidad Central de Venezuela
por el siguiente jurado examinador:

(Coordinador)Nombre y apellido
C.I.

FIRMA

Nombre y apellido
C.I

FIRMA

Nombre y apellido
C.I

FIRMA

Observaciones:-----

DEDICATORIA

*A mi madre y a mi tía:
Flor y Enriqueta, por su
cariño y apoyo constante
en cada uno de mis
proyectos.*

En memoria a mi Padre.

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer a cada una de las personas que contribuyeron a la realización de este trabajo, en especial:

- A mi tutora la Prof. Liliana Lembo de Parra, Especialista en Periodoncia, por su dedicación y orientación en la realización de este trabajo.
- A la Prof. Olga González, *Magister Scientiarum* en Odontología Restauradora y Oclusión, por su aporte en el aspecto metodológico que fue fundamental para desarrollar el presente trabajo.
- A Eva Pimentel, Especialista en Odontopediatría y a mi compañera Giulliana Scavino, por su oportuna colaboración en el suministro de referencia valiosa, para hacer realidad el presente trabajo.
- A mi hermano Pedro Perales, por su ayuda incondicional en todo momento como en la elaboración de este trabajo.

- A mis compañeras de posgrado por todos los momentos compartidos.
- Al CDCH por otorgarme el financiamiento durante mis estudios de posgrado.

LISTA DE CONTENIDO

	Página
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	v
LISTA DE GRÁFICOS	x
LISTA DE TABLAS	xi
RESUMEN	xii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	3
1. AZITROMICINA	3
1.1 Macrólidos. Generalidades de la azitromicina.....	3
1.2 Estructura química de la azitromicina.....	5
1.3 Modo de acción y resistencia de la azitromicina.....	7
1.4 Farmacocinética de la azitromicina.....	9
1.5 Espectro de acción de la azitromicina.....	17
1.6 Interacciones farmacológicas de la azitromicina con otros medicamentos.....	21
1.7 Toxicidad y reacciones secundarias de la azitromicina.....	23
1.8 Dosis de la azitromicina.....	25
	vii

	Página
1.9 Presentación de la azitromicina.....	26
1.10 Indicaciones y contraindicaciones de la azitromicina.....	28
1.11 Uso clínico de la azitromicina en odontología...	29
2. ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	38
2.1 Definición de la enfermedad periodontal.....	38
2.2 Etiología de la enfermedad periodontal.....	39
2.3 Microbiología de la enfermedad periodontal.....	39
3. EFECTO DE LA AZITROMOCINA EN EL TRATA- MIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	45
3.1 Efecto de la azitromicina sobre la microbiota periodontal.....	46
3.2 Efecto de la azitromicina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal.....	51
3.2.1 En absceso periodontal.....	51
3.2.2 En la periodontitis crónica.....	55
3.2.3 En periodontitis refractaria.....	58
3.2.4 En periodontitis juvenil.....	60

	Página
3.2.5 En agrandamiento gingival inducido por ciclosporina.....	63
III. DISCUSIÓN.....	70
IV. CONCLUSIONES.....	74
V. REFERENCIAS.....	77

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1. Estructura química de la azitromicina.....	6
Gráfico 2. Comparación de la estructura química de la eritromicina con la azitromicina.....	6
Gráfico 3. Modelo de flujo de antimicrobianos azálidos.....	10
Gráfico 4. Modelo de flujo de antimicrobianos convencionales.....	11
Gráfico 5. Esquema que representa la liberación de la azitromicina a partir de los fagocitos.....	13
Gráfico 6. Imagen al microscopio electrónico de la <i>Porphyromonas gingivalis</i>	50

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Actividad antimicrobiana de la azitromicina contra microorganismos periodontopatógenos..	20
Tabla 2. Condiciones cardiovasculares consideradas para profilaxis de endocarditis.....	31
Tabla 3. Actividad antimicrobiana contra patógenos periodontales con 4 antimicrobianos.....	48

RESUMEN

La azitromicina pertenece a una subclase de antimicrobianos macrólidos conocida con el nombre de azálidos. Su comportamiento farmacocinético le da propiedades muy particulares nunca vistas en fármacos de naturaleza similar y que la diferencian de los agentes macrólidos clásicos. La administración de este antimicrobiano en el tratamiento coadyuvante a la terapia mecánica, en el paciente con enfermedad periodontal le ofrece múltiples ventajas, debido a ciertas características que le son propias: amplia actividad antibacterial, distribución y penetración en los tejidos periodontales, por su gran afinidad a los fibroblastos como a las células responsables de los procesos agudos: PMN, monocitos y linfocitos, una posología muy cómoda para el paciente, así como también mínimos efectos secundarios e interacción con otras drogas. De esta manera, la azitromicina se considera una alternativa segura y efectiva en el área de la Periodoncia, al momento de seleccionar entre la amplia variedad farmacológica que existe a la disposición en la actualidad.

I. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad periodontal es una patología que comprende un grupo de entidades infecciosas que afectan las estructuras de soporte del diente. Tradicionalmente, el tratamiento periodontal ha estado orientado, fundamentalmente, a la eliminación de irritantes locales a través de la terapia mecánica, para el control de la enfermedad.

Avances recientes en el desarrollo de agentes quimioterapéuticos han incrementado el uso de antimicrobianos en el control y supresión de la flora patógena, de manera de prevenir complicaciones, curar o evitar la recurrencia de la enfermedad, en conjunción o no con otros medios terapéuticos.

El control químico de la placa representa una ayuda útil al ser implementado junto con la terapia mecánica. En la literatura encontramos una gran variedad de agentes disponibles para éste fin, entre los cuales tenemos: antisépticos, fluoruros, agentes oxigenantes y antimicrobianos.

Entre los antimicrobianos se han empleado diversidad de compuestos como son: penicilinas, tetraciclinas, amoxicilina,

amoxicilina/ácido clavulánico, metronidazol y azitromicina entre otros, como terapia coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal, con la intención de reducir y evitar el incremento de grupos específicos de microorganismos patógenos evidenciados en las diferentes entidades periodontales.

El objetivo de este trabajo especial de grado es analizar la acción de la azitromicina sobre la microbiota periodontal, los tejidos periodontales y su papel como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

1. AZITROMICINA.

1.1. Macrólidos. Generalidades de la azitromicina.

Los macrólidos son un grupo de antimicrobianos que desempeñan un papel importante en el tratamiento de distintas enfermedades infecciosas. Fueron empleados por primera vez en 1952 por McGuire y col., con la introducción de la eritromicina, medicamento prototipo de esta clase.^{5,18,39,46.}

Los macrólidos de acuerdo a su origen pueden ser: **naturales**, como la eritromicina, siendo ésta un producto metabólico de una cepa de *Streptomyces erythreus* obtenido originalmente de la tierra del archipiélago filipino y **semisintéticos**, como la claritromicina y la azitromicina, entre otros, que han sido sintetizados alterando la base de la eritromicina, lo que da como resultado compuestos con una mejor farmacocinética y un espectro de acción más amplio.^{18,72}

Los antimicrobianos del tipo macrólidos se caracterizan químicamente por un anillo lactona que podemos agrupar de acuerdo al número de átomos de carbono, tenemos así: con 14 átomos: eritromicina, claritromicina, roxitromicina y diritromicina;

con 15 átomos: azitromicina y con 16 átomos: josmicina y espiramicina.^{5,51}

La azitromicina fue descubierta por el laboratorio Pliva de Croacia en 1982, gracias al acuerdo firmado con el laboratorio farmacológico Pfizer. Es conocida tanto en el mercado norteamericano como en el europeo, pues esta empresa se encarga de su distribución y venta.⁵⁰

En 1992, la Food and Drug Administration (FDA: Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de Norteamérica) aprobó la azitromicina como un compuesto semisintético, para uso clínico.⁷²

La azitromicina es un macrólido semisintético, ácido estable y representa una nueva clase de macrólidos denominados azálidos.^{18,48} Esta denominación se le da porque este nuevo antimicrobiano posee una molécula adicional de nitrógeno en la posición 9ª del anillo de lactona.²⁹

La azitromicina comparte un número de similitudes con sus precursores macrólidos, pero la modificación estructural de la azitromicina le confiere propiedades únicas que no han sido

observadas en otros fármacos de similar naturaleza, entre las que se encuentran:^{5,49} estabilidad en el medio ácido, mejorando su absorción gástrica;¹⁸ alta afinidad a los tejidos^{13,25,29} por ser una droga con propiedad lipofílica^{20,70} y se comporta como un agente lisosomotrópico, ya que se concentra intracelularmente en las células de defensa del huésped al concentrarse mayormente en organelas con pH bajo como los lisosomas y fagosomas.^{29,42}

1.2. Estructura química de la azitromicina.

La azitromicina es el primer azólido, cuyo nombre químico es 9-deoxo-9^a-aza-9^a-metil-9^a-homoeritromicina, también denominada XZ-450 por el laboratorio farmacológico Pliva, de Croacia.^{50,72} **Gráfico 1**

El principio activo lo constituye el dihidrato de azitromicina, el cual es un polvo cristalino blanco, con una fórmula molecular de $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ y un peso molecular de 749.0.⁴⁷

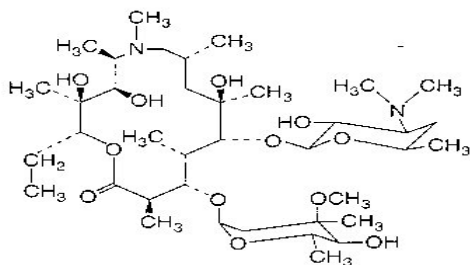


Gráfico 1. Estructura química de la azitromicina. Tomado de Hardman y col.,¹⁸ 1998.

La azitromicina se diferencia de la eritromicina, en su estructura química, por una molécula adicional de nitrógeno en la posición 9^a del anillo de lactona,²⁹ es esta modificación química la que diferencia a los azálidos de los macrólidos, los cuales sólo poseen anillos de carbono y oxígeno.⁵³ **Gráfico 2**

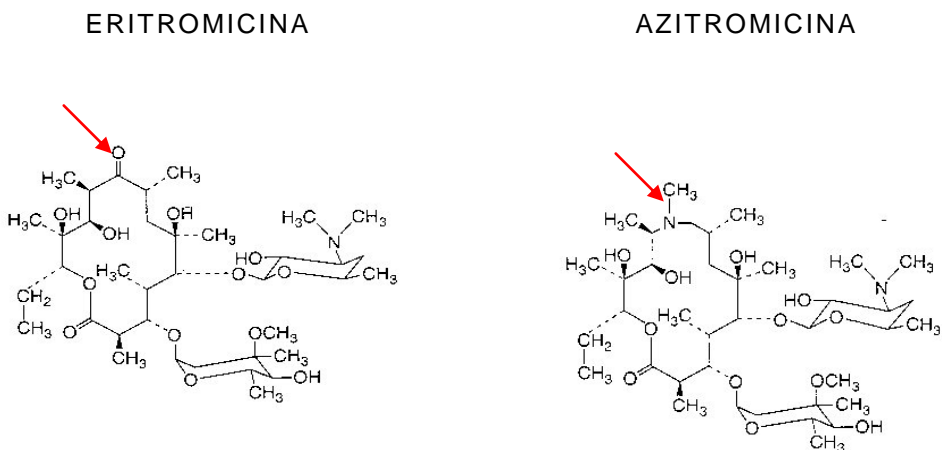


Gráfico 2. Comparación de la estructura química de la eritromicina con la azitromicina. Tomado de Hardman y col.,¹⁸ 1998.

1.3. Modo de acción y resistencia de la azitromicina.

Los macrólidos como la azitromicina son considerados, generalmente, bacteriostáticos porque parecen interferir con el crecimiento de bacterias susceptibles al inhibir la síntesis de proteína,^{18,49} sin embargo, la azitromicina puede actuar contra *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catanhabis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* como bactericidas, debido a su gran capacidad de penetrar la membrana celular más externa de estos patógenos.^{18,42,49}

Los macrólidos ejercen sus efectos antibacterianos por enlace reversible a la subunidad 50 S del ribosoma del microorganismo sensible.^{18,72} Esto se traduce en la inhibición de la síntesis de proteína, al bloquear la formación del enlace péptido, cerca del centro catalítico (peptidil transferasa) de la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano, impidiendo la formación de cadenas largas de péptidos por el desprendimiento precoz de las cadenas incompletas de éstos.^{18,46,72}

Puede producirse resistencia de los microorganismos a los macrólidos como consecuencia de tres tipos de modificaciones mediadas por plásmidos como son:

- Disminución de la penetración del fármaco a través de la cubierta celular, como ocurre con *Staphylococcus epidermidis*.
- Producción inducible o constitutiva de una enzima metilasa que modifica al objetivo ribosómico, con lo cual disminuye la unión del fármaco.
- Hidrólisis de macrólidos por acción de estererasas producido por *Enterobacteriaceae*.
- Mutaciones cromosómicas que alteran la proteína ribosómica 50 S.¹⁸

La resistencia de los microorganismos gram positivos a los macrólidos se logra, usualmente, por una alteración en el sitio del enlace antimicrobiano por metilación, que es el principal y más estudiado mecanismo de resistencia a los macrólidos. Esta metilación ocurre en un solo nucleótido de adenina en el componente 23 S del ARN de la subunidad 50 S del ribosoma, evitando que los macrólidos se unan en el sitio receptor del ribosoma.^{46,51,72} Mientras que la mayoría de los microorganismos gram negativos son resistentes a los macrólidos, debido a la incapacidad de éstos de penetrar efectivamente la membrana celular más externa. Sin embargo, algunos microorganismos parecen no ser resistentes a la azitromicina porque ella logra penetrar esta membrana celular.⁷²

1.4. Farmacocinética de la azitromicina.

Los antimicrobianos azálidos han demostrado tener una farmacocinética distinta, lo que le da propiedades muy particulares debido a las modificaciones en la estructura azálida.⁵³

La azitromicina se absorbe en el duodeno, en el yeyuno o en ambos.³¹ En 1997, Luke y Foulds³¹ estudiaron 20 pacientes, 12 de ellos con ileostomía a los que se les administró 500 mg de azitromicina por vía oral o por vía endovenosa, con el objeto de evaluar la absorción de la droga, observando que los pacientes con ileostomía (por enfermedad intestinal inflamatoria o cáncer de colón), presentaron una biodisponibilidad marcadamente baja al compararlo con la población normal, como resultado de una absorción incompleta de la droga administrada por vía oral.

La biodisponibilidad oral de la azitromicina es de aproximadamente 37%, después de una dosis única de 500 mg,^{18,53,72} debido a una buena estabilidad en medio ácido, la cual no es degradada por los ácidos estomacales antes de su absorción, evitando una baja biodisponibilidad.^{31,53}

Luego que la azitromicina se absorbe, ésta se distribuye, caracterizándose por un rápido y extenso movimiento de la droga desde el suero hacia el interior de los compartimientos intracelulares e intersticiales de los tejidos, donde alcanza altas concentraciones, debido a que se comporta como un agente lisosomotrópico;⁵² posteriormente ésta se mueve desde el interior de los compartimientos tisulares al compartimiento vascular para finalmente ser excretada al exterior.^{25,53} **Gráfico 3**

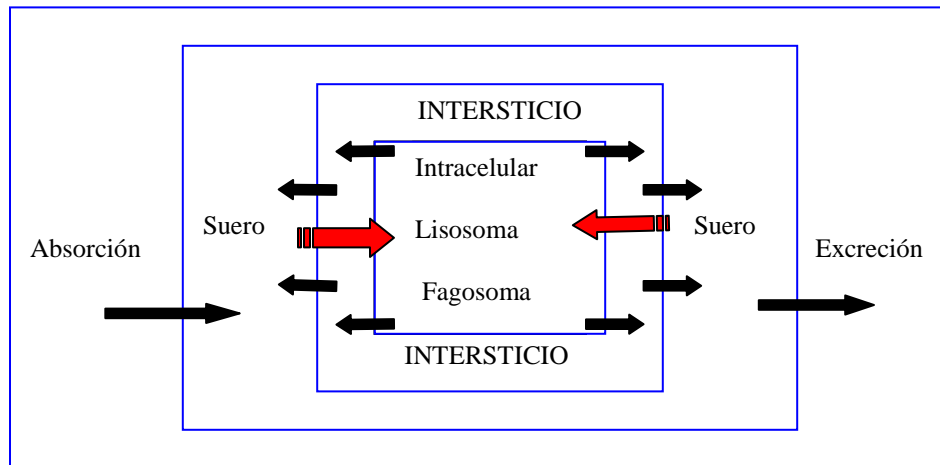


Gráfico 3. Modelo de flujo de antimicrobianos azálidos. Tomado de Schentag y Ballow,⁵³ 1991.

En los antimicrobianos como quinolonas y otros macrólidos, el grado de penetración intracelular de la droga es rápido porque se difunde directo al suero y compartimientos intersticiales, siendo eliminada rápidamente.⁵³ **Gráfico 4**

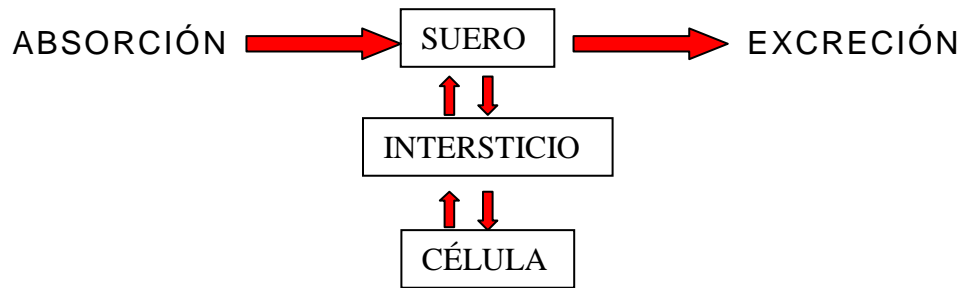


Gráfico 4. Modelo de flujo en antimicrobianos convencionales. Tomado de Schentag y Ballow,⁵³ 1991

La concentración sérica de la azitromicina es aproximadamente de 0,4 µg/ml.^{18,53,72} Las concentraciones bajas de la azitromicina en el suero ocurren después de una dosis inicial de 500 mg y son consideradas el reflejo de la lenta liberación de la azitromicina de los tejidos,²⁵ razón de la alta concentración que alcanza la droga en los mismos.^{18,25,72}

La concentración tisular no alcanza el pico hasta 48 horas después de la administración, esto parece deberse a que la droga es incorporada selectivamente a los lisosomas, sin que se altere la función fagocítica de los leucocitos^{18,25,49,72} y persiste por varios días porque la azitromicina se deposita y une ampliamente a los tejidos, siendo la vida media de 60 h a 68 h, una vez que la droga alcanza su máxima concentración.^{2,5,18}

La azitromicina se concentra en células del tipo leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN), monocitos, macrófagos y fibroblastos, excepto en las células del Sistema Nervioso Central (SNC).^{18,25} Sin embargo, Jaruratanasirikul y col.,²⁰ en 1996 midieron las concentraciones de azitromicina en el SNC, en el tejido cerebral de 20 pacientes con tumores cerebrales, en el fluido cerebroespinal de 7 pacientes a los que se le realizó punción lumbar y en el humor acuoso de 10 pacientes con cataratas que iban a ser sometidos a cirugía, observando que en el tejido cerebral la droga fue detectada, posiblemente, por la propiedad lipofílica de la misma, mientras que las concentraciones de azitromicina en fluido cerebroespinal y humor acuoso fueron muy bajas o indetectables.²⁰

Glaude y col.,¹³ en 1989 estudiaron la habilidad de la azitromicina de entrar y concentrarse en las células fagocitarias de 344 ratones y demostraron que *in vivo* e *in vitro*, la azitromicina se concentra rápidamente y en gran cantidad en los fagocitos, produciendo altas concentraciones locales de la droga activa. Se ha atribuido la penetración de la azitromicina en los fagocitos a su comportamiento lisosomotrópico, demostrando que la concentración intracelular de la azitromicina está por encima de 200 veces la concentración extracelular. También se ha

sugerido que los fagocitos pueden transportar y liberar la droga hacia áreas de inflamación e infección. **Gráfico 5**

Igualmente, Cooper y col., en 1990 demostraron la importante captación y retención de la azitromicina en los fagocitos, sugiriendo que estas células pueden tener un papel importante en el transporte de la azitromicina a los sitios de infección e inflamación.⁸ **Gráfico 5**

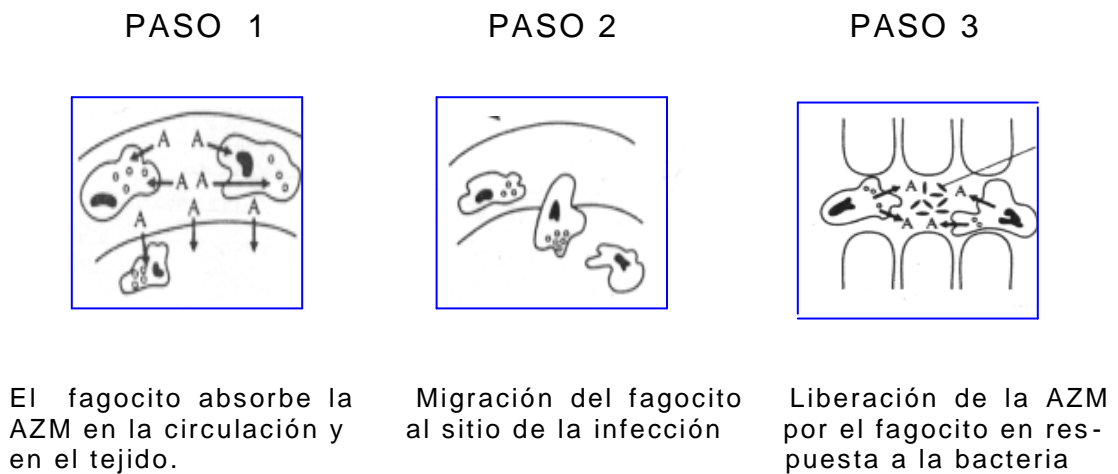


Gráfico 5. Esquema que representa la liberación de AZM a partir de los fagocitos. Tomado de Schentag y Ballow,⁵³ 1991
AZM: Azitromicina

Posteriormente, Glaude y Snider,¹⁴ en 1990 observaron *in vitro*, la habilidad de la azitromicina de concentrarse en los fibroblastos, demostrando que esto ocurrió por dos razones: la

primera, los fibroblastos pueden servir de reservorio a la droga en los tejidos, porque al liberarse lentamente la azitromicina de los fibroblastos le permite actuar contra los patógenos extracelulares que invade y potencia la acumulación de células fagocíticas con el paso de ellas a través de los tejidos, es decir, las células fagocíticas pueden captar azitromicina de los fibroblastos cargados. Una vez concentrada la azitromicina en los fagocitos, éstos pueden transportar la droga al sitio de la infección, produciendo localmente altas concentraciones de la droga activa.

La segunda razón es que el depósito de la azitromicina en los fibroblastos puede ocurrir en el sitio de la infección. Los fibroblastos producen un factor quimiotáctico de neutrófilos, que sirve de reclutamiento de PMN, facilitando la transferencia de la azitromicina desde los depósitos intracelulares de los fibroblastos a los PMN reclutados. Parece que la acumulación de azitromicina en los fibroblastos y su subsiguiente liberación, permite actuar contra este tipo de infecciones localizadas.¹⁴

Luego en 1996, Wildfeuer, Laufen y Zimmermann⁶⁸ evaluaron la captación de la azitromicina por los leucocitos PMN, por los monocitos, por los eritrocitos y su actividad antibacterial

in vivo, en 6 pacientes que recibieron tres dosis, cada una, de 500 mg/día, demostrando que la concentración de la azitromicina fue mayor en PMN y en monocitos, siendo de tres a seis veces mayor la concentración en leucocitos PMN que en monocitos y muy poca en eritrocitos.

Las diferencias intercelulares en la composición de la membrana de los fagocitos o las diferencias en las estructuras de las organelas subcelulares tales como la presencia de lisosomas en los fagocitos, les permite enlazarse con sustancias básicas por protonación, que es la unión a elementos de carga positiva; influyendo en la cantidad de droga que entra al interior de la célula. También sus propiedades de transporte, tales como la presencia de mediadores específicos del sistema de transporte, estén posiblemente involucrados en la captación fagocitaria de algunos antimicrobianos. Esto puede explicar porque la captación y concentración de la azitromicina en los leucocitos PMN, en los monocitos o en los eritrocitos son diferentes.⁶⁸

La gran afinidad tisular y unión a los macrófagos, PMN y fibroblastos, permite una concentración constante de la azitromicina en los tejidos infectados, garantizando la

permanencia prolongada en ellos y permitiendo una lenta liberación en los tejidos.¹⁸ La eficacia de este antimicrobiano en tejido infectado probablemente está relacionado al equilibrio dinámico entre los compartimientos intracelulares y extracelulares porque aumenta la entrada de la azitromicina por medio de fagocitos al sitio de la infección.⁵³

La azitromicina al comportarse como un agente lisosomotrópico, puede concentrarse en los lisosomas de los tejidos y en los macrófagos. Esta característica, poco usual, tiene algún potencial para el tratamiento de infecciones órgano-específicas.^{25,29,53}

Una vez que la droga se mueve desde el interior de los compartimientos tisulares al compartimiento vascular, se inicia el metabolismo de la azitromicina que ocurre en una fase de metabolismo hepático moderado hasta generar metabolitos inactivos, para finalmente ser excretada.^{18,49,53} El metabolismo ocurre por demetilación hepática que es la primera vía, resultando un máximo de 10 metabolitos en bilis, no siendo considerados significativos en la actividad antimicrobiana. Sin embargo, el corto tiempo de administración oral de la azitromicina produce una acumulación hepática y una elevada

actividad de demetilación. No hay evidencias del sistema hepático citocromo P-450 en la inactivación o inducción.^{25,53}

La excreción de la azitromicina es principalmente por las vías biliar y fecal; la excreción de la droga por la orina es del 6,5%.^{18,29,49,53,72} También la excreción transintestinal puede ser una vía de eliminación del componente inalterado.^{31,53}

1.5. Espectro de acción de la azitromicina.

Los azálidos *in vitro* se caracterizan por tener una amplia actividad antibacterial. La azitromicina tiene actividad contra bacterias gram positivas y gram negativas,^{18,42,53} la actividad contra organismos gram negativos, al parecer, es porque penetra efectivamente la membrana más externa.⁷²

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la azitromicina se basa en las concentraciones esperadas en los tejidos y es menor o igual a 2 ug/mL, siendo ese el punto de equilibrio para la susceptibilidad de un microorganismo a la droga.^{18,72}

La azitromicina actúa tanto contra el *Haemophilus influenzae* como contra *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumofila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.^{49,53}

Girard y col.,¹² en 1987 evaluaron la distribución de la azitromicina en el tejido pulmonar de ratas, al administrarles una dosis única de 500 mg, encontrando que la droga alcanzó y mantuvo altos niveles en ese tejido, pudiendo ser ésta la razón de la aplicación de la droga en enfermedades respiratorias. También observaron que la azitromicina actuó contra patógenos anaerobios, porque inhibía su crecimiento.

De igual manera, la azitromicina tiene actividad contra especies anaerobias como: especies asociadas con vaginitis como *Gardnerella vaginalis* y especies *Mobiluncus*. *Ureplasma urealyticum*, *Mycoplasma avium*, *Toxoplasma gondii*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*; especies *Bacteroides* como *B. melaninogenicus*, *B. ovatus*, *B. distasonis*; *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* y *Plesiomonas shigelloides*. Patógenos en piel tales como: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y en

microorganismos bucales como *Eikenella corrodens*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Porphyronomas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus* y *Capnocytophaga*.⁴² **Tabla 1**

En 1988, Jones y col. describieron que la azitromicina inhibe al *Campylobacter jejuni* y al *Campylobacter intestinalis*, actuando también contra organismos asociados con gastritis tipo B como *Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae* y *Vibrio parahaemolyticus*.⁴²

Posteriormente, Kitzis y col.,²⁴ en 1990 evaluaron la actividad *in vitro* de la azitromicina contra varios bacilos gram negativos causantes de endocarditis, bacterias gastrointestinales, bacilos gram negativos no fermentados y bacterias anaerobias, encontrando que la droga tuvo una actividad bactericida contra las especies causantes de endocarditis y que actuaba contra las bacterias gastrointestinales debido a las concentraciones altas de la droga en el tracto gastrointestinal, observando una pobre actividad contra los bacilos gram negativos no fermentados *Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Bordetella bronchiseptica* y en las bacterias anaerobias *Bacteroides fragilis* y *Peptococcus*.

Igualmente, esta droga es efectiva en la inhibición de los patógenos intracelulares tales como *Chlamydia* y *Legionella*,⁴² debido a la habilidad que tiene de penetrar y concentrarse en el interior de las células fagocitarias.^{5,13}

MICROORGANISMOS		
PERIODONTOPATÓGENOS	CIM(ug/ml)	AUTORES
Bacteroides melaninogenicus	0.5- 2	Neu, 1991
Porphyromonas gingivalis	0.5	Williams y col., 1992
	< 2	Lo Bue y col., 1997
	0.25-0.5	Pajukanta, 1993
Prevotella intermedia	0.03	Williams y col., 1992
A.actinomycetemcomitans	4	Williams y col., 1992
	2	Pajukanta y col., 1992
Eikenella corrodens	0.25-8	Kitzis y col., 1990
	0.5-4	Neu, 1991
	4	Williams y col., 1992
Peptostreptococcus	0.03-4	Kitzis y col., 1990
	0.5-2	Neu, 1991
	0.78	Retsema y col., 1987
Capnocytophaga	2	Williams y col., 1992

Tabla 1. Actividad antimicrobiana de la azitromicina contra microorganismos periodontopatógenos. CIM(ug/ml): concentración inhibitoria mínima.

1.6. Interacciones farmacológicas de la azitromicina con otras drogas.

La eritromicina tiene interacciones importantes con la teofilina, la warfarina, los anticonvulsivantes, la ciclosporina y la terfenadina, entre otras, pero la azitromicina a pesar de ser estructuralmente muy similar a la eritromicina, no se ha observado ninguna interacción farmacológica clínicamente significativa.^{18,25,29,40}

En 1991, Hopkins realizó un estudio en 3.995 pacientes trasplantados que tomaban ciclosporina, a los que se le administró azitromicina con el fin de observar si estas drogas interactuaban. En este estudio no se reportó ningún caso de interacción entre la ciclosporina y la azitromicina. Igualmente, Hopkins, en 1994 realizó un estudio clínico en 6.655 pacientes que tomaban anticonceptivos orales y a las que se les administró azitromicina, en donde no se detectó ninguna interacción entre los anticonceptivos orales y la azitromicina.⁴⁰

Harris y col., en 1995 demostraron en un estudio doble ciego que la azitromicina no afecta la farmacocinética de la

terfenadina, que es un antihistamínico muy utilizado en el tratamiento de pacientes con alergias.⁴⁰

Posteriormente, Gardner y col., en 1996 realizaron un estudio donde demostraron que la azitromicina administrada a una dosis/día durante cinco días, en pacientes asmáticos que tomaban teofilina, no tenía un efecto significativo en la concentración máxima en plasma de la teofilina. Lo que sugiere que la azitromicina se puede administrar en los pacientes asmáticos que reciben teofilina sin ajustar la dosis de la droga.⁴⁰

La administración de la azitromicina con los alimentos o antiácidos que contienen aluminio y magnesio; ejemplo: Maalox,[®] reduce la biodisponibilidad oral de la droga, debido a que las concentraciones en suero de la azitromicina se reducen un poco más de un 25%, aunque se han realizado estudios *in vivo* que aclaran que no existe interacción entre la azitromicina con antiácidos y alimentos.^{25,30,40}

Existe interacción entre la azitromicina y el piroxicam que es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINES), debido a que la azitromicina reduce las concentraciones del piroxicam así

como su disponibilidad en los tejidos periodontales.³³ Malizia y col.,³³ en 2001 evaluaron la disponibilidad de la azitromicina y del piroxicam en plasma, saliva, encía, hueso alveolar y su interacción, en 66 pacientes que fueron sometidos a cirugía, a los que se les administró durante tres días 500 mg/día de azitromicina y 20 mg de piroxicam solos o en combinación, demostrando que en los pacientes tratados solamente con piroxicam o con azitromicina, la droga alcanzaba altas concentraciones y una adecuada disponibilidad en los tejidos periodontales. Pero cuando se combinaban, la azitromicina reducía las concentraciones del piroxicam en los tejidos periodontales; parece que esto se debe a que la azitromicina desplaza al piroxicam de los sitios receptores a nivel de los tejidos periodontales, es decir, reduce su disponibilidad en esos tejidos.

1.7. Toxicidad y reacciones secundarias de la azitromicina.

No se han descritos efectos mutagénicos ni teratogénicos.⁴⁷ Los efectos secundarios sobre el aparato digestivo son los más referidos, esto es debido a que los macrólidos actúan como antagonistas sobre los receptores de la motilina y, en

consecuencia, estimulan la motilidad gastrointestinal.^{5,18,49} En la azitromicina los efectos gastrointestinales son: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, los cuales son leves, transitorios y se presentan en un pequeño porcentaje de pacientes, debido a una menor intensidad de efectos estimulantes de la droga sobre el intestino en comparación con los otros macrólidos.^{5,46,47}

Se han descrito efectos a nivel de otros sistemas como el cardiovascular, presentándose arritmia, taquicardia y dolor en el pecho. En el SNC los síntomas más frecuentes son dolor de cabeza, insomnio y fatiga y, en algunos casos, vértigo, nerviosismo e inquietud.⁴⁷ Los efectos a nivel de piel y anexos, son muy raros, pero si se presentan son erupción, prurito, urticaria y reacciones de hipersensibilidad.^{5,47}

El grado de toxicidad hepática por la azitromicina es mínimo, transitorio, asintomático y se normaliza al completar la terapia, pero después de la administración de dosis altas se han reportado casos de ototoxicidad, que es una forma de toxicidad que ocurre en el oído afectando el caracol y al aparato vestibular, al destruir las células ciliadas del órgano de Corti o de las crestas acústicas.⁵

1.8. Dosis de la azitromicina.

La azitromicina se administra oralmente de acuerdo al régimen aprobado por los Estados Unidos, que es de 1,5 g durante cinco días (500 mg/día el primer día, seguido por tomas de 250 mg/día, los restantes cuatro días) o de acuerdo al régimen aprobado en varios países europeos, que es de 1,5 g por tres días (500 mg/día). Sin embargo, se prescribe un protocolo de una sola dosis de 1 g, es decir, dos tabletas de 500 mg para el tratamiento de infecciones ginecológicas.^{2,18} La dosis máxima de tratamiento es 1,5 g y se considera una dosis tóxica con azitromicina, cuando la dosis es de dos a cuatro veces la dosis máxima de tratamiento.⁴⁷

Esa dosificación, poco frecuente, se debe a las sustanciales concentraciones tisulares, celulares y a la larga vida media de la azitromicina, permitiendo ser administrada por períodos cortos, al mismo tiempo que se mantienen las altas concentraciones en el sitio de la infección, por períodos largos.^{10,11}

Wildfeuer y col.,⁶⁷ en 1993 evaluaron la farmacocinética de la azitromicina en plasma y en orina observada durante los regímenes de dosis de tres días y cinco días. Al comparar

ambos regímenes de dosificación encontraron que tenían similares perfiles de plasma y la misma excreción urinaria el primer día, sin embargo, la acumulación de la azitromicina en el plasma fue más alta en el régimen de tres días.

Posteriormente, en 1999, Amsden, Nafziger y Foulds² evaluaron la farmacocinética en el suero y en los leucocitos, comparando los dos regímenes de dosificación de la azitromicina, demostrando una retención significativamente similar de la azitromicina en los leucocitos y en el suero cuando se administraron ambos regímenes.

1.9. Presentación de la azitromicina.

Las formas de presentación de la azitromicina son: cápsulas de 250 mg en estuche de 6 cáps y de 500 mg en estuche de 2 y 3 cáps; tabletas de 500 mg en estuche de 2 y 3 tabletas; suspensión en polvo para reconstituir de 200 mg/5ml en frasco de 15 y 22,5 ml y vía endovenosa, no disponible en el país.^{16,47}

La azitromicina en Venezuela, se presenta con el nombre comercial de:¹⁶

- **Aruzilina**[®] (Laboratorio Megat).
- **Arzomidol**[®] (Laboratorio Dollder).
- **Azigram**[®] (Laboratorio Vivax).
- **Azimakrol**[®] (Laboratorio Klinos).
- **Azitromicina Calox-McK**[®] (Laboratorio Calox).
- **Azitromicina**[®] (Laboratorio Genérico Genven).
- **Azitromicina**[®] (Laboratorio I.M.G. Rxs C.A).
- **Azitromin G**[®] (Laboratorio Farma).
- **Azitromin**[®] (Laboratorio Farma).
- **Saver**[®] (Laboratorio Elmor).
- **Zival**[®] (Laboratorio Valmorca).
- **Zitromax G**[®] (Laboratorio Pfizer).
- **Zitromax**[®] (Laboratorio Pfizer).¹⁶

Las presentaciones comerciales de **Zitromax G**[®] y **Azitromin G**,[®] se presentan solo en estuche de dos tabletas, siendo prescritas en el tratamiento de infecciones ginecológicas.¹⁶

1.10. Indicaciones y contraindicaciones de la azitromicina.

La azitromicina tiene múltiples aplicaciones en el tratamiento de pacientes con infecciones leves a moderadas,⁴⁷ es utilizada en infecciones del tracto respiratorio superior, siendo efectiva contra la mayoría de las bacterias aisladas que causan faringitis y amigdalitis; en infecciones del tracto respiratorio inferior como bronquitis aguda y neumonías; en otras infecciones tales como otitis media y sinusitis.⁷² Del mismo modo se indica en caso de infecciones en piel, en tejidos blandos y en las enfermedades de transmisión sexual ocasionadas por Chlamydias.⁴⁹

También es recomendada en la prevención de la enfermedad producida por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC), que es un patógeno oportunista que reside y se replica intracelularmente en los leucocitos de los pacientes con SIDA, siendo una de las principales causas de muerte en esos pacientes.^{4,38,51} La característica disponibilidad intracelular de la azitromicina la hace útil en los pacientes con SIDA que requieren prevención.⁴ Puede ser usada como monoterapia o en combinación con los retrovirales.³⁸

Con respecto a sus contraindicaciones, la azitromicina es una droga que presenta una aparente inocuidad, cuando se administra a la dosis prescrita, sin embargo hay que tomar en cuenta los siguientes aspectos: ⁴⁷

a.- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la eritromicina u otro antimicrobiano macrólido. ⁴⁷

b.- En pacientes que presentan disfunción hepática importante, se debe ajustar la dosis, sin embargo, lo más conveniente es seleccionar otra opción terapéutica. ⁴⁷

c.- Debe prescribirse con precaución en pacientes con deterioro renal de moderado a severo. ⁴⁷

1.11. Uso clínico de la azitromicina en odontología.

Los antimicrobianos son a veces utilizados profilácticamente en odontología, para disminuir el riesgo a endocarditis asociada con la bacteremia que se produce durante ciertos procedimientos dentales en los pacientes susceptibles a la endocarditis. ⁵⁴

La azitromicina se ha empleado en odontología de manera preventiva para evitar la endocarditis bacteriana. También se ha utilizado en algunas infecciones odontogénicas como: abscesos periapicales agudos, abscesos periodontales y en la enfermedad periodontal, pero siempre como coadyuvante de los procedimientos propios que se deben realizar en cada entidad diagnosticada.^{24,70}

La bacteremia transitoria ocurre durante los procedimientos dentales y también en la instrumentación del tracto gastrointestinal y genitourinario. Una gran cantidad de microorganismos entre ellos el *Streptococcus viridans* se asocia con la endocarditis bacteriana y puede estar presente en la sangre después de dichos procedimientos.⁷⁰

La Asociación Americana del Corazón (AHA), en 1997 hizo una revisión para prevenir la endocarditis bacteriana durante los procedimientos odontológicos invasivos, haciendo referencia a los nuevos macrólidos, usando a la azitromicina como alternativa en los pacientes que eran alérgicos a la penicilina.^{39,46.}

De igual manera, la AHA y la Asociación Dental Americana (ADA) recientemente han cambiado las recomendaciones en el

protocolo, para el uso de un antimicrobiano profiláctico contra la endocarditis bacteriana, es decir, estas modificaciones reflejan un cambio de actitud hacia el uso de antimicrobiano en pacientes con riesgo a desarrollar endocarditis bacterianas en los procedimientos dentales.⁶³ **Tabla 2**

Ahora está claro que no en todos los procedimientos dentales se justifica el uso profiláctico de antimicrobianos, sino en los tratamientos invasivos donde la bacteremia puede ser probable.^{63,57}

CATEGORIA ALTO RIESGO	CATEGORIA MODERADO RIESGO	NO REQUIERE PROFILAXIS
- Prótesis de válvulas cardíacas.	- Otras malformaciones cardíacas congénitas no diferentes a las indicadas.	- Cirugía previa con bypass en la arteria coronaria.
- Endocarditis bacteriana previa.	- Disfunción valvular adquirida.	- Incomunicación secundaria defecto del septum atrial.
- Enfermedades cardíaca congénita compleja.	- Cardiopatía hipertrófica.	- Cirugía reparativa por defecto del septum atrial, defecto del septum ventricular de más de 6 meses de duración.
- Cirugía constructiva del sistema pulmonar.	- Prolapso de la válvula mitral con regurgitación y/o válvula condensada.	- Murmullo o ruido cardíaco fisiológico y funcional.
		- Marcapaso cardíaco.
		- Fiebre reumática previa y enfermedad de Kawasaki sin disfunción valvular.

Tabla 2. Condiciones cardiovasculares consideradas para profilaxis de endocarditis. Tomado de Tong,⁶³ 2000.

En cuanto al protocolo de la AHA, en 1997, se redujo la dosis oral de amoxicilina de 3 g a 2 g; como alternativa reemplazó a la penicilina por la azitromicina y la recomendó en una dosis única de 500 mg una hora antes de procedimientos dentales, del tracto respiratorio o esofágico, en los pacientes alérgicos a la penicilina y/o con riesgo a desarrollar endocarditis bacteriana.^{63,64} La farmacocinética de la azitromicina la hace una buena opción para la profilaxis de la endocarditis bacteriana.^{52,64}

Rouse y col.,⁵² en 1997 compararon la eficacia de la azitromicina con la amoxicilina, clindamicina o eritromicina en conejos a los que se les colocaron una sonda para administrarles una infusión de *S. milleri* e inducirles la endocarditis. Al grupo que no se les administró antimicrobiano se observó la existencia de vegetaciones del *Streptococcus* en la válvula aorta, ocurriendo una infección de endocarditis en un ochenta y ocho por ciento (88%).

A otros conejos se les dió dos dosis de uno de los antimicrobianos utilizados en el estudio, media hora antes y cinco y media horas después de la infusión endovenosa de *S. milleri*, 48 horas después de la inoculación bacteriana los conejos murieron y las vegetaciones de la válvula aorta fueron

asépticamente removidas y cultivadas. Observándose infección por endocarditis en un uno por ciento (1%) en los animales que recibieron amoxicilina, un nueve por ciento (9%) en los que recibieron eritromicina, un cero por ciento (0%) en los que recibieron clindamicina y un uno por ciento (1%) en los que recibieron azitromicina.⁵²

Todos los regímenes fueron más efectivos que la no profilaxis. La azitromicina fue tan efectiva como la amoxicilina y la clindamicina en la prevención del grupo *Streptococcus viridans* en este modelo experimental, pudiendo ser la azitromicina una droga de elección para la prevención de endocarditis.⁵²

Posteriormente, en 2000, Tsitsika y col⁶⁴ evaluaron la eficacia profiláctica de la azitromicina contra los más comunes agentes etiológicos, denominado *Streptococcus* del grupo *viridans* (*Streptococcus oralis*) y el *Staphylococcus aureus*. El estudio fue realizado en conejos a los que se les administró azitromicina 50 mg/kg, vancomicina 30 mg/kg y ampicilina 40 mg/kg, observándose que la eficacia profiláctica de la azitromicina contra *S. oralis* es satisfactoria en un noventa y cuatro por ciento (94%) al compararla con la ampicilina en un setenta y dos por ciento (72%). Pareciera que la azitromicina

previene contra la endocarditis, es decir, que el satisfactorio perfil de seguridad de la droga sugiere que puede ser usada con un esperado éxito en la profilaxis de endocarditis en la comunidad.

Adicionalmente, la azitromicina también se ha empleado en las infecciones de origen odontogénico.⁵⁵ La mayoría de las infecciones orales son de naturaleza polimicrobiana, es decir, son consideradas infecciones mixtas aerobias-anaerobias por la interdependencia y el metabolismo sinérgico de varios microorganismos, donde es mayor el número de anaerobios que de aerobios 2:1 o exclusivamente anaerobios.^{37,70}

Muchas bacterias están involucradas en las infecciones de origen odontogénico, pero hay una prevalencia de microorganismos anaerobios gram negativos que a menudo presentan resistencia a los betalactámicos; debido a este fenómeno cada vez más frecuente, el empleo de este tipo de antimicrobianos está siendo reemplazado por los nuevos macrólidos y, en especial, por la azitromicina, la cual es efectiva ante los anaerobios y se caracteriza por un amplio espectro de acción ante las bacterias gram negativas.⁶⁵

En la actualidad se han considerado a los nuevos macrólidos agentes de segunda línea, especialmente en los pacientes que presentan intolerancia, que son alérgicos a la penicilina o debido al incremento en la resistencia a la penicilina de algunos microorganismos anaerobios presentes en muchas de las infecciones de origen odontogénico.¹

También la azitromicina puede tener utilidad en el tratamiento de infecciones de origen odontogénico, por su actividad *in vitro* e *in vivo* contra la mayoría de los patógenos dentales, por sus características farmacocinéticas que aseguran su concentración en los tejidos debido a que tiene la capacidad de penetración en los tejidos blandos,^{27,70} como también la captación y transporte de la azitromicina dentro de los macrófagos y su liberación durante la fagocitosis, cualidades estas que permitan aumentar las concentraciones de la droga en el sitio de la infección.²⁷

En 1993, Lo Bue y col.²⁷ evaluaron la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de infecciones odontogénicas de 60 pacientes con infecciones odontogénicas agudas que se clasificaron en infección pericoronar, alveolitis, osteomielitis, inclusión dentaria parcial o total con infección, quiste con

inflamación de la mandíbula, administrándoseles dosis de 500 mg/día de azitromicina durante tres días previos a la cirugía, para eliminar las infecciones y también para la profilaxis de eventuales complicaciones tempranas o tardías. Se logró una resolución de la infección en un noventa y siete por ciento (97%), con una gran reducción de las bacterias anaerobias y el restablecimiento del equilibrio de la microflora normal en un sesenta y siete por ciento (67%); demostrando en este estudio que la azitromicina actuó y tiene un potencial clínico en el tratamiento de las infecciones odontogénicas.²⁷

El absceso periapical está entre las más serias infecciones odontológicas, con riesgo de diseminación bacterial al torrente sanguíneo.¹ Cuando ha ocurrido daño en la pulpa dental, ocurre una resistencia a la infección o puede llegar a infectarse y progresar a la formación de un absceso periapical; esta infección conduce a un incremento de la presión, caracterizado por dolor a la percusión y la diseminación de los microorganismos desde el absceso al torrente sanguíneo.¹

Los microorganismos presentes en los abscesos periapicales son variados, generalmente, predominan las especies anaerobias. Los cambios de la flora ocurren a medida

que la infección progresa; en estadios tempranos se observan especies gram positivas que son anaerobias facultativas como: *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* y *Streptococcus milleri* que tienen un papel importante en la patogenia del absceso. Más tarde, hay un incremento en el número de anaerobios obligados particularmente *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella* y espiroquetas.¹

Según Williams y col.,⁷⁰ en 1992, la azitromicina puede resultar útil en el tratamiento de los abscesos,⁵⁵ debido a que el *Streptococcus milleri* que se encuentra incrementado en la cavidad bucal en este proceso, a menudo en asociación con varios organismos anaerobios, muestra susceptibilidad a este macrólido.⁷⁰

Posteriormente, en 1998, Adriaenssen¹ evaluó la eficacia, seguridad y tolerancia de la azitromicina al compararlo con la amoxicilina/ácido clavulánico en el tratamiento del absceso periapical agudo en 280 pacientes. Se le administró a un grupo azitromicina, en dosis de una tableta de 500 mg/día durante tres días y al otro grupo, amoxicilina/ácido clavulánico, una cápsula de 625 mg, tres veces al día (500 mg amoxicilina + 125 mg de ácido clavulánico) por un período de cinco a diez días. Los

signos y síntomas que presentaban los pacientes eran dolor dental, presencia de tejido blando edematoso o enrojecido, dolor a la percusión en el diente afectado y pérdida ósea. Se utilizó una escala para agrupar estos síntomas en ausente, leve, moderado y severo.

La respuesta al tratamiento fue evaluada en la segunda visita, el número de pacientes curados o mejorados no presentaron diferencia significativa con uno u otro tratamiento, pero en ambos grupos el número de días para mejoría fue de tres días y el número de días para el total restablecimiento fue de cinco días con azitromicina y de seis días con amoxicilina/ácido clavulánico. Demostrando que después del tratamiento, los síntomas de la clasificación severa se redujeron a la clasificación de leve o ausente en un noventa por ciento (90%), en todos los pacientes, por lo que la azitromicina parece ser efectiva y segura en el tratamiento de absceso periapical agudo.¹

2. ENFERMEDAD PERIODONTAL. GENERALIDADES.

2.1. Definición de la enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal es un término, generalmente, utilizado para describir un grupo de entidades infecciosas que

afectan al periodonto, debido a que puede estar involucrada la encía o las estructuras de soporte o ambas.⁶⁹

2.2. Etiología de la enfermedad periodontal.

Los conceptos relacionados a la etiología de la enfermedad periodontal establecen que ésta es una enfermedad infecciosa, debido a que la presencia de patógenos es necesaria para la actividad de la enfermedad, ya que los principales mecanismos de destrucción del periodonto son puestos en marcha por las bacterias.^{59,69}

La enfermedad periodontal es de etiología multifactorial, debido a que la destrucción del periodonto es principalmente proveniente de la acción de los microorganismos y de la respuesta del huésped a esos microorganismos.^{34,59}

2.3. Microbiología de la enfermedad periodontal.

La cavidad oral es un medio ideal para el crecimiento de los microorganismos.³⁷ Se estima que alrededor de 400 especies

diferentes son capaces de colonizar la boca y la superficie dentaria por encima y debajo del margen gingival donde cualquier persona puede albergar 150 o más especies diferentes.^{60,69}

La flora de la cavidad bucal está compuesta normalmente por organismos comensales no invasivos, tales como cocos y bacilos gram negativos y gram positivos; ambas especies aerobias y anaerobias viven en equilibrio.³⁷ Si este equilibrio cambia, por ejemplo, por el crecimiento de la placa, la invasión a los tejidos periodontales puede ocurrir¹ aunado con alguna alteración en el mecanismo de defensa del huésped, por lo que estas bacterias pueden formar un complejo bacterial patogénico.³⁷

Ha habido un largo y notable esfuerzo para determinar que bacterias son actualmente responsables de la enfermedad periodontal.⁶⁹ Solo un subgrupo de especies bacterianas, solas o en combinación, se introducen o se sobredesarrollan o muestran nuevas propiedades que las hacen responsables de la destrucción del periodonto vistas en la enfermedad periodontal.^{60,69}

Estas especies son: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus intermedius* y especies *Treponema*.^{57,60}

Actinobacillus actinomycetemcomitans (A.a) es un bacilo pequeño, no móvil, gram negativo, capnófilico, de extremos redondeados y forma pequeñas colonias convexas con un centro en forma de estrella, cuando se cultiva en placas de agar sangre. Tiene un serotipo b que es dominante en sujetos con enfermedad periodontal y un serotipo c que es más común en sujetos periodontalmente sanos.^{43,60,71} Es un patógeno potencialmente asociado con la periodontitis juvenil localizada y con algunos casos de periodontitis de avance rápido y refractaria.^{43,60,71}

Porphyromonas gingivalis es el segundo patógeno potencial más estudiado. Pertenece al grupo de *Bacteroides de pigmentación negra*, denominación dada porque forma colonias de color pardo a negro, cuando se cultiva en placas de agar sangre. Se asocia con formas destructivas de la enfermedad.^{44,60,71}

Bacteroides forsythus es un bacilo gram negativo, anaerobio, fusiforme, muy pleomorfo, se encuentra subgingivalmente; se relaciona con el incremento en la profundidad del saco y en lesiones periodontales activas.^{60,71} También es una especie detectada con mayor frecuencia en los sujetos *refractarios*.^{26,60} Grossi y col., en 1994 consideraron que el *B. forsythus* era el factor de riesgo microbiano más significativo, que distinguía a los sujetos con periodontitis de los periodontalmente sanos.⁶⁰

Prevotella intermedia es el segundo "*Bacteroides de pigmentación negra*" que suscita gran interés. Es un bacilo gram negativo, corto, de extremos redondeados, contiene al menos dos genotipos y serotipos; un genotipo/serotipo que se asocia con varias formas de gingivitis y otro con ciertas formas de periodontitis.^{57,60,71}

Campylobacter rectus es un vibrión móvil corto, gram negativo y anaerobio; son miembros del nuevo género *Wolinella*. Este microorganismo es inusual, puesto que utiliza H₂ como fuente de energía. Se ha demostrado que el *C. rectus* está presente en mayor cantidad en zonas periodontalmente activas que en zonas periodontalmente sanas.^{60,71}

Eikenella corrodens es un pequeño bacilo, regular, gram negativo, capnofílico, de extremos romos. Esta especie se ha encontrado con frecuencia en zonas de destrucción periodontal pero en mayor cantidad en zonas activas y en zonas que responden mal a la terapia periodontal.⁶⁰

Peptostreptococcus micros es un pequeño coco gram positivo, anaerobio, asacarolítico. Se ha relacionado con infecciones anaerobias mixtas de la cavidad bucal, es común detectarlo en zonas de destrucción periodontal y en mayor cantidad en zonas activas.⁶⁰

La especie de *Eubacterium* se caracteriza por bacilos pequeños gram positivos, estrictamente anaerobios y más bien pleomorfos. Parece que esta especie puede considerarse dentro del grupo de patógenos periodontales, debido a que están incrementados en zonas de enfermedad.⁶⁰ Igualmente, el *Streptococcus intermedius* es una especie relacionada en el progreso de la enfermedad en subgrupos de pacientes periodontales.⁶⁰ *Fusobacterium nucleatum* es un bacilo fusiforme gram negativo, anaerobio y se ha considerado parte de la microflora subgingival periodontal.^{60,71}

Las espiroquetas son microorganismos con motilidad, de forma helicoidal, anaerobios y gram negativos que se observan con frecuencia en los sacos periodontales. Ciertas especies de espiroquetas son importantes en la patogenia de la gingivitis ulcero necrosante (GUN) y en ciertas formas de periodontitis.⁶⁰

La microflora de los sacos periodontales es muy compleja, pero hay diferencias muy claras en el tipo de bacterias residentes en condiciones de salud y en la enfermedad periodontal que se han documentado.^{35,56,60,69} De igual manera es importante señalar que las proporciones de microorganismos gram negativos y anaerobios presentes en la microflora subgingival aumentan al incrementarse la severidad de la enfermedad.⁵⁶

En sitios periodontalmente sanos, las bacterias predominantes son gram positivas, tales como *Streptococcus* y *Actinomyces*,^{56,60,69} principalmente *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces gerenceseriae*, *Streptococcus oralis* y *Peptostreptococcus micros*,⁶¹ mientras que en las zonas afectadas periodontalmente son mayores las espiroquetas y los anaerobios pigmentados oscuros.^{35,69}

En la gingivitis existen pocas especies de *Streptococcus*, hay un incremento en el número de especies *Actinomyces*⁶⁹ y también hay un marcado incremento en los microorganismos gram negativos;^{56,61} *Fusobacterium nucleatum*, especies *Lactobacilus*, *Campylobacter*, *Veillonella* y *Treponema*.⁶⁹

Mientras que en la periodontitis del adulto la microflora subgingival constante es rica en bacterias gram negativas⁵⁶; hay una importante asociación con *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *E. corrodens* y espiroquetas.⁶⁹ *B. forsythus*, *C. rectus* y *Selenomonas* son especies predominantes en la pérdida periodontal inicial y también se asocian con las lesiones proximales activas, mientras que *A. naeslundii* y *S. oralis* predominan en las zonas bucales activos.⁶¹

3. EFECTO DE LA AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

El tratamiento para los diferentes tipos de periodontitis, comúnmente, requiere de la terapia mecánica. Sin embargo, la selección de los antimicrobianos sistémicos juegan un papel importante en el tratamiento coadyuvante de infecciones

asociadas con diferentes patógenos en el interior de la cavidad bucal, porque previenen, suprimen o reducen las bacterias encontradas en el surco gingival o modulan la respuesta del huésped a las bacterias.^{27,34}

El éxito de la terapia antimicrobiana en el control de las diversas formas de periodontitis, subraya el papel etiológico de los microorganismos en dicha enfermedad.⁶⁰ En la última década se ha complementado la terapia mecánica con el uso de antimicrobianos sistémicos como la azitromicina, entre otros, con el objetivo de disminuir el nivel de los patógenos y mantener o incluso reforzar los niveles de las especies compatibles con el huésped o beneficiosas para él.⁶⁰

3.1. Efecto de la azitromicina sobre la microbiota periodontal.

Los macrólidos se han utilizado en la práctica odontológica y pueden tener un papel en el tratamiento periodontal, pareciera que la azitromicina, un nuevo macrólido, cambia la flora oral.⁵⁴ En 1996, Sefton y col.⁵⁴ observaron que la azitromicina pareciera reducir significativamente las bacterias periodontopatógenas tales como anaerobios pigmentados oscuros que incluye a

Porphyromonas gingivalis y a *Prevotella intermedia*, reduciendo también a las espiroquetas. Igualmente, parece que actúa en la disminución de especies *Actinomyces*, pero no se ha determinado su efecto en vivo sobre *A. actinomycetemcomitans*.

Posteriormente, en 1999, Sefton⁵⁵ realizó un estudio doble ciego donde examinó las bacterias aisladas de sacos profundos en 46 pacientes con periodontitis moderada a severa; a un grupo se le administró 500 mg/día de azitromicina por tres días y al otro grupo, un placebo, observándose que en los pacientes a los que se les administró la azitromicina, al compararlos con el placebo, presentaron cambios en la flora, al disminuir significativamente los anaerobios de pigmentos negros y las espiroquetas y ocurrió un ligero incremento sobre el número de *Streptococcus*, indicando un retorno a una condición saludable en el medio oral.

La azitromicina parece tener actividad antibacteriana contra la microbiota periodontal, Kaneko y col.²² compararon en un estudio *in vitro* la actividad de cuatro agentes antimicrobianos: azitromicina (AZM), claritromicina (CAM), rokitamicina (RKM) y minociclina (MINO), contra 120 microorganismos aislados en la enfermedad periodontal, tales como *Prevotella intermedia*,

Porphyromonas gingivalis, *Fusobacterium nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga* y *Eikenella corrodens*, demostrando que de los cuatro antimicrobianos, la mayor susceptibilidad de los microorganismos se observó con la azitromicina. **Tabla 3**

MICROORGANISMOS	MIC (ug/ml)			
	AZM	CAM	RKM	MINO
P. intermedia	0.05-0.20	0.025-0.05	0.025-0.05	0.025-3.13
P.gingivalis	0.10-1.56	0.05-0.20	0.05-0.20	0.025-1.56
F. nucleatum	0.20-1.56	6.25-12.5	6.25-25	0.025-3.13
A. a	0.20-0.39	0.10-1.56	0.025-6.25	0.39-0.78
Capnocytophaga	0.05-0.39	0.025-0.10	0.025-0.10	0.025-0.20
E. corrodens	0.025-1.56	0.78-12.5	0.39-12.5	0.20-1.56

Tabla 3. Actividad antimicrobiana contra patógenos periodontales con 4 antimicrobianos. Tomado de Kaneko,²² 1996

Porphyromonas gingivalis es un anaerobio gram negativo, implicado en la etiología de la enfermedad periodontal, porque es uno de los microorganismos más prevalentes en los sacos activos de los pacientes con periodontitis. *P. gingivalis* se une a las células epiteliales y a las proteínas salivales a través de su

superficie filamentosa, apéndice o fimbrias. Parece que al alterar la habilidad de la bacteria de unirse a las células epiteliales, se bloquea el mecanismo patógeno de *P. gingivalis* y esta podría ser una de las maneras de eliminar este microorganismo de las superficies bucales.²⁸

En 1997, Lo Bue y col.²⁸ evaluaron cual era la concentración subinhibitoria de la azitromicina que afectaba, *in vitro*, la producción de fimbrias en *P. gingivalis*. Se obtuvieron 16 *P. gingivalis* de una muestra de placa subgingival de pacientes con enfermedad periodontal recurrente en fase aguda y 381 *P. gingivalis* fueron usadas como control, y observaron que 15 de 16 *P. gingivalis* fueron susceptibles a la azitromicina; igualmente observaron que un octavo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la azitromicina era suficiente para interferir con la producción de fimbrias, debido a que 381 *P. gingivalis* mostraron inhibición en la producción de fimbrias a ésta concentración subinhibitoria.

Se confirmaron estos resultados en el microscopio electrónico; todas las cepas de *P. gingivalis* antes de administrar la droga exhibían fimbrias, pero después del tratamiento con la

concentración subinhibitoria de la azitromicina notaron en 12 *P. gingivalis* la ausencia de fimbrias.²⁸ **Gráfico 6**

Se demostró en este estudio que la azitromicina a una concentración subinhibitoria es capaz de inhibir la expresión del factor de virulencia de *P. gingivalis in vitro*. Probablemente, la azitromicina puede ser útil *in vivo* en el tratamiento de la enfermedad periodontal recurrente causada por *P. gingivalis*, tomando en cuenta la actividad antimicrobiana demostrada a estas concentraciones.²⁸

Antes del tratamiento
con azitromicina

Después del tratamiento
con azitromicina

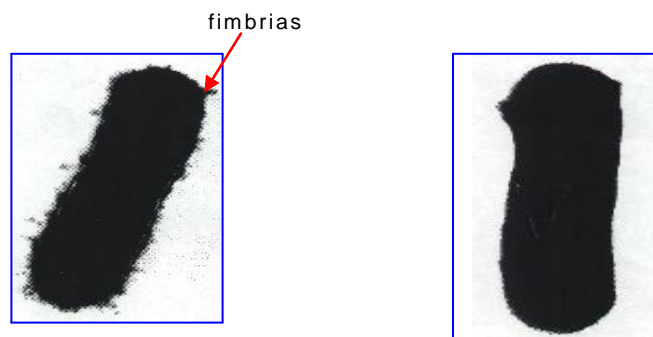


Gráfico 6. Imagen al microscopio electrónico de *Porphyromonas gingivalis*. Tomado de Lo Bue,²⁸ 1997

3.2. Efecto de la azitromicina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

La terapia antimicrobiana no se usa sola en el manejo de la enfermedad periodontal, sino como coadyuvante de la terapia mecánica en enfermedades periodontales seleccionadas.^{34,60} Los antimicrobianos sistémicos se han indicado en periodoncia cuando el paciente no responde a la terapia mecánica convencional, porque exhibe una pérdida continua de inserción a pesar de una diligente terapia mecánica, como sucede en la periodontitis refractaria, en la periodontitis juvenil localizada u otro tipo de periodontitis agresivas, así como también en pacientes con infecciones periodontales agudas o severas y en la profilaxis de pacientes comprometidos sistémicamente.⁵⁸

3.2.1. Absceso periodontal.

El absceso periodontal es una infección purulenta localizada en los tejidos periodontales. Es más frecuente observarlo en pacientes no tratados que en pacientes con periodontitis tratada, sin embargo, en 1997, McLeod y col., en un estudio retrospectivo, indicaron que puede también ocurrir en

pacientes que están recibiendo tratamiento de mantenimiento. El área abscedada puede caracterizarse clínicamente por tumefacción, supuración, extrusión del diente involucrado, movilidad y sensibilidad a una leve percusión.³⁶

Varios factores se asocian con la formación del absceso periodontal agudo, éstos incluyen la obstrucción del orificio del saco periodontal profundo,^{17,36} furca comprometida, terapia antimicrobiana sistémica en ausencia de tratamiento periodontal y pobre control metabólico en pacientes con diabetes.³⁶

Los microorganismos que colonizan el absceso periodontal son principalmente bacilos anaerobios gram negativos. Se ha notado que la microbiota encontrada en el absceso es similar a la de los sacos periodontales profundos.³⁶ Se han aislado *P. gingivalis*, *P. intermedia*, los cuales juegan un papel importante en la formación del absceso, porque desaparecen después del tratamiento, sugiriendo su asociación con la formación del absceso.^{17,36} Igualmente pueden encontrarse *F. nucleatum*, *C. rectus*, especies *Capnocytophaga*, *Peptostreptococcus*, *S. milleri*, *B. fragilis* y *E. corrodens*, pero sin embargo, estos microorganismos no son específicos en los abscesos periodontales.³⁶

El tratamiento del absceso periodontal usualmente incluye dos etapas, la primera, el manejo de la situación aguda y la segunda, la terapia apropiada para la lesión original y la lesión residual.¹⁹ El absceso es tratado con drenaje, tartrectomía supragingival y uso de antimicrobiano sistémico, ya que se ha demostrado con esto una reducción en su profundidad y sangramiento al sondaje, así como, ganancia en los niveles de inserción.¹⁷

Según Goldman y Cohen, en 1968, el absceso periodontal debe tratarse inicialmente para estabilizarlo con drenaje, usualmente mediante la apertura del saco, seguida por una terapia de reducción del mismo.¹⁷ Sin embargo, Hafström y col.¹⁷ han demostrado que en el tratamiento donde se drenó el absceso periodontal en combinación con la administración de antimicrobiano, sin raspado subgingival, hubo una favorable cicatrización.¹⁷

En 2000, Herrera y col.,¹⁹ en un estudio longitudinal, compararon la eficacia clínica y microbiológica de dos regímenes antimicrobianos, azitromicina y amoxicilina/clavulanato en el tratamiento de absceso periodontal agudo en 29 pacientes. A 15 de ellos, en la primera visita se les administró 500 mg/día de

azitromicina, durante tres días y a 14 se le administró 625 mg cada ocho horas de amoxicilina/clavulanato por ocho días. La terapia mecánica se realizó en la tercera visita que fue 10 a 12 días de haberle administrado los antimicrobianos, es decir, en este estudio usaron solo los dos antimicrobianos sistémicos en la terapia inicial, pero la necesidad de terapia mecánica no fue subestimada sino que se incluyó retardadamente en el área del absceso como parte del protocolo de tratamiento para evitar el efecto confuso de la terapia mecánica.¹⁹

Ellos demostraron que el proceso infeccioso en un absceso periodontal agudo puede ser controlado solo bajo la administración de antimicrobianos sistémicos, sin la previa terapia mecánica, logrando un rápido control de los niveles de dolor, significativa reducción del edema, de la tumefacción y supuración, con ambos regímenes. Los resultados obtenidos fueron levemente mejores con la azitromicina en cuanto a la reducción de la flora total y a la profundidad de sondaje, que fue 1,93 mm comparado con 1,7 mm en el grupo de amoxicilina/clavulanato, siendo la azitromicina eficaz y una alternativa en el tratamiento del absceso periodontal agudo.¹⁹

3.2.2. Periodontitis crónica.

La azitromicina se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica. En 1995, Filatova y col.⁹ evaluaron la actividad antibacteriana de la azitromicina sobre la flora periodontopatogena, en 9 pacientes con periodontitis crónica generalizada en estado de exacerbación, demostrando que la droga fue eficaz contra los periodontopatógenos, particularmente con las especies *Bacteroides* y *Fusobacterium* que mantienen el proceso inflamatorio en la periodontitis.

Luego en 1996, Maskell y col.,³⁵ en un estudio doble ciego, evaluaron la eficacia clínica y microbiológica de la azitromicina durante 22 semanas, en 46 pacientes que presentaban sacos > 6 mm y sangramiento al sondaje. A un grupo se le administró 500 mg/día de azitromicina durante tres días y al otro grupo un placebo como tratamiento coadyuvante a la terapia mecánica de la periodontitis crónica, observándose que clínicamente los pacientes que recibieron azitromicina en comparación con los pacientes que recibieron el placebo, tuvieron una disminución significativa en el sangramiento, en la profundidad de los sacos como en la microbiota, sugiriendo que en *P. gingivalis*, *P. intermedia*, espiroquetas hubo una significativa reducción como

también en *Actinomyces*, que se redujeron entre la tercera y sexta semana. Ello demostró que la azitromicina es eficaz al tomar en cuenta los hallazgos microbiológicos y clínicos descritos en este estudio³⁵ y parece ser útil como coadyuvante en el tratamiento no quirúrgico de la enfermedad periodontal en adultos.^{35,54}

La azitromicina parece tener también una buena disponibilidad en los tejidos periodontales, al penetrar en el interior de la encía y alcanzar niveles considerables en saliva y hueso alveolar, quizás gracias a las propiedades farmacocinéticas de la droga.³²

En el marco de esta premisa, en 1997, Malizia y col.³² evaluaron las concentraciones de la droga en plasma, saliva y tejidos periodontales, en 28 pacientes que iban a ser intervenidos quirúrgicamente para extraerle los terceros molares. A todos los pacientes se les administró, previo a la cirugía, 500 mg/día de azitromicina por tres días consecutivos y luego, al terminar el tratamiento, fueron intervenidos y durante la cirugía o inmediatamente después de ésta se tomaron las muestras de los tejidos a estudiar. Se observó que a las 12 h después de la última dosis, la mayor concentración de la droga fue en encía y

saliva; sin embargo, a los 6,5 días se detectó la droga en saliva, encía y hueso alveolar, indicando que la droga fue retenida en los tejidos y fluidos por un tiempo prolongado después del tratamiento. Estos resultados sugieren a la azitromicina como una opción en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Pareciera que la azitromicina al emplearse como coadyuvante en los procedimientos mecánicos periodontales, reduce la recurrencia de la infección periodontal, previniendo la diseminación de la infección en la periodontitis crónica.³

En 1999, Blandizzi y col.³ evaluaron la distribución de la azitromicina en muestras de tejidos patológicos de 32 pacientes que fueron sometidos a cirugía por enfermedad periodontal crónica. Se les administró 500 mg/día de azitromicina por tres días y al finalizar el tratamiento con la droga fueron intervenidos. Tomaron muestra de encía normal, saliva, tejidos patológicos (tejido de granulación, granuloma y quiste) durante la cirugía o después de esta a las 12h, 2,5 días, 4,5 días y 6,5 días; observándose niveles significativos de la droga en los tejidos periodontales patológicos, porque la azitromicina penetró en el interior de las lesiones periodontales marginales y periapicales

crónicas y se retuvo en estos tejidos por largo tiempo después de finalizado el tratamiento.

Igualmente, las concentraciones de la azitromicina en las lesiones periodontales fueron mayores a las alcanzadas en la encía normal, esto parece deberse a una gran vascularización de los tejidos inflamados que puede permitir una mayor penetración de la azitromicina en el interior de las lesiones periodontales crónicas. La alta densidad de macrófagos y fibroblastos en el sitio de la inflamación puede también relacionarse con la incrementada distribución de la azitromicina en el interior de las lesiones periodontales crónicas, demostrándose que las concentraciones de la azitromicina en tejidos periodontales patológicos, permite elegirla como una alternativa en el tratamiento coadyuvante o preventivo de la enfermedad periodontal.³

3.2.3. Periodontitis refractaria.

La periodontitis refractaria se refiere a la periodontitis que no responde al tratamiento convencional y mantiene sitios que continúan infectados con patógenos periodontales. Además

presenta sacos más profundos, una mayor pérdida de inserción y pérdida dental, a pesar de una terapia adecuada.⁵⁷

Es importante mencionar que las referencias consultadas ubican a la periodontitis refractaria, como una categoría especial, pero según la clasificación de la Academia Americana de Periodontología (AAP), en 1999, la periodontitis refractaria se excluyó de dicha clasificación, debido a que varios factores influyen en los resultados del tratamiento, no considerándola una entidad.

Existen niveles elevados de *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Peptostreptococcus micros* y algunos genotipos de *A. actinomycetemcomitans* así como especies que no siendo comunes en la microflora oral, pueden jugar un rol en esta periodontitis.⁷ Los pacientes con periodontitis refractaria sufren a menudo de infecciones específicas, son candidatos para la terapia antimicrobiana coadyuvante, cuya estrategia es ayudar en la supresión o eliminación de patógenos periodontales específicos.⁵⁷

En 1993, Pajukanta⁴⁴ evaluó la susceptibilidad de *P. gingivalis* a la azitromicina, en setenta y nueve cepas de *P. gingivalis*, en dos cepas de *P. endodontalis* aisladas en cavidad bucal y en una cepa no oral de *P. asaccharolytica*, observando que la droga exhibió una buena actividad *in vitro* contra *P. gingivalis*, debido a que se inhibieron a 1.0 ug/ml o menos de azitromicina. Estos datos *in vitro*, así como la farmacocinética de la azitromicina pareciera ser una buena opción para erradicar *P. gingivalis*, uno de los mayores patógenos presentes en la periodontitis refractaria.

3.2.4. Periodontitis juvenil.

La periodontitis juvenil o actualmente periodontitis agresiva, según la clasificación de la AAP, de 1999 es una enfermedad que afecta los adolescentes y adultos jóvenes en edades comprendidas entre 25 a 30 años. Ésta puede ser de diferentes formas, en base a el número y su distribución dentro de la dentición, encontrándose una forma localizada y una generalizada. La forma localizada se caracteriza por una rápida pérdida de inserción de tejido conjuntivo y de hueso alveolar en los primeros molares e incisivos, encontrándose dientes

extremadamente móviles en casos de avanzada pérdida ósea. La enfermedad presenta muy pocos síntomas subjetivos, la inflamación no es evidente, por lo que a menudo hace que la lesión avance antes de ser diagnosticada y tratada.⁶²

La etiología se debe a una infección específica causada principalmente por *Actinobacillus actinomycetemcomitans* que es un bacilo gram negativo que se ha asociado con la periodontitis juvenil localizada y con algunos casos de periodontitis agresiva. Además, esta infección específica, posiblemente, se encuentra combinada con una respuesta defectuosa de la defensa del huésped.^{56,62,71} Asikinen y col., en 1992 demostraron que el serotipo b era dominante en sujetos con enfermedad periodontal y el serotipo c fue más común en sujetos periodontalmente sanos.⁴³

En los pacientes con hallazgo positivo de *A. actinomycetemcomitans*, a menudo fracasa su respuesta a la terapia. Se ha sugerido que la erradicación de este microorganismo no es posible sólo con la terapia mecánica sino que requiere de una terapia antimicrobiana sistémica.⁴³

La tetraciclina es un antimicrobiano de elección en el tratamiento coadyuvante de la periodontitis juvenil localizada o periodontitis agresiva localizada, debido a que es muy efectiva contra *A. actinomycetemcomitans*.⁵⁷ La azitromicina pudiera ser una alternativa en la terapia coadyuvante de la periodontitis juvenil o agresiva, porque esta droga tiene actividad *in vitro* contra una amplia gama de patógenos.^{43,50}

En 1992, Pajukanta y col.⁴³ evaluaron la efectividad *in vitro* de la azitromicina contra *A. actinomycetemcomitans* en la periodontitis juvenil localizada. En 40 pacientes, se aislaron setenta y nueve cepas de *A. actinomycetemcomitans*: veinte serotipos a, treinta y dos serotipos b, diez y seis serotipos c y once a los que no se les determinó el serotipo, observando que todas las cepas estudiadas fueron susceptibles a la azitromicina, donde el rango de actividad de la droga fue 0,25 a 2 $\mu\text{g/ml}$.

De este modo, teóricamente, es posible que la droga también pase al interior del fluido crevicular en niveles suficientemente altos para inhibir *A. actinomycetemcomitans in vivo*, demostrando en este estudio que la azitromicina es considerablemente efectiva *in vitro* contra ese microorganismo. Este antimicrobiano parece ser una opción como coadyuvante en

el tratamiento de periodontitis asociada a *A. actinomycetemcomitans*, como la periodontitis juvenil o agresiva, pero son necesarios más estudios.⁴³

3.2.5. Agrandamiento gingival inducido por ciclosporina.

El agrandamiento gingival se define como un aumento de volumen de la encía, acompañado o no de síntomas y puede ser causado por una condición inflamatoria, sistémica o inducido por un fármaco. La ciclosporina es una droga inmunosupresora, utilizada en pacientes sometidos a trasplante de órgano tales como el riñón, siendo el agrandamiento gingival una complicación que afecta a más del 25% de estos pacientes.^{15,48}

La patogénesis del agrandamiento gingival es probablemente multifactorial, varios factores se encuentran implicados, como niveles de ciclosporina en sangre y una incrementada actividad de los fibroblastos, entre otros. El tratamiento periodontal quirúrgico se hace necesario, con frecuencia, en los pacientes tratados con ciclosporina, aún cuando el control de placa y la remoción de irritantes locales muestren algunos beneficios, al evitar una respuesta inflamatoria

que empeora el estado de los tejidos agrandados, pero no evita repetir estos incómodos y extensos procedimientos quirúrgicos.^{15,41,48}

La histopatología del agrandamiento gingival se caracteriza por un epitelio que presenta una capa basal amplia que se extiende dentro del tejido conectivo, acantosis; en el conjuntivo hay especialmente, haces colágenos densos con proliferación de fibroblastos e incremento en las células, vasos sanguíneos y elementos intercelulares. Hay un infiltrado inflamatorio compuesto de leucocitos y células plasmáticas.^{15,41,48}

En 1995, Wahlstrom, Zamora y Teichman⁶⁶ informaron de dos casos de pacientes con trasplante renal y terapia con ciclosporina, que experimentaron una dramática mejoría del agrandamiento gingival sintomático después del tratamiento con azitromicina por una infección respiratoria. Al parecer, al administrárseles la azitromicina, casualmente, por el cuadro de bronquitis presentado, observaron que el sangramiento gingival se eliminó y el agrandamiento gingival y eritema disminuyeron.

Luego en 1997, Puig y col.⁴⁸ estudiaron 15 pacientes a quienes se les había realizado trasplante renal hacía tres años y

medio y cuatro años, y habían desarrollado un agrandamiento gingival severo inducido por la ciclosporina. A todos los pacientes se les administró azitromicina por cinco días, 500 mg como dosis inicial, seguido por 250 mg/día los restantes cuatro días y le realizaron biopsia gingival antes del tratamiento con azitromicina y entre el segundo y tercer mes después del tratamiento, observando en la biopsia una reducción significativa de las características histopatológicas después del tratamiento con la azitromicina, observando igualmente una reducción en el sitio del agrandamiento. Ellos sugieren que la azitromicina parece disminuir la sensibilidad de los fibroblastos al estímulo de la ciclosporina, demostrando que la azitromicina pudiera ser segura y duradera en el tratamiento del agrandamiento gingival, de este modo, se evitaría repetir con frecuencia los incómodos y extensos procedimientos quirúrgicos.

La azitromicina parece ser útil en el tratamiento del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina, particularmente, cuando se administra al principio del proceso.¹⁵ Igualmente Gómez y col.,¹⁵ en 1997, en un estudio descriptivo evaluaron la terapia con azitromicina en 38 pacientes con trasplante renal que presentaban síntomas como sangramiento gingival y agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina. A

todos los pacientes se les administró 500 mg/día de azitromicina durante tres días y se observó la respuesta al tratamiento a los siete, treinta, noventa y ciento ochenta días. Encontrando que el sangramiento gingival desapareció y el agrandamiento gingival mejoró en todos los pacientes. Sin embargo, el grado de higiene oral afectó la respuesta al final del tratamiento porque los pacientes con mala higiene lograron un cincuenta por ciento (50%) de mejoría total.

Se recomienda que la azitromicina sea administrada al principio del proceso de agrandamiento, puesto que a mayor grado de agrandamiento, menor puede ser el beneficio de la droga. La azitromicina alcanza altas concentraciones en los fibroblastos humanos y es de suponerse que tiene alguna acción en éstos, por lo que la azitromicina parece ser útil en el tratamiento del agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina, porque la droga puede inhibir la proliferación de las fibras de colágeno.¹⁵

Posteriormente, en 1998, Nash y Zaltzman,⁴¹ en un estudio doble ciego evaluaron la eficacia de la azitromicina en el tratamiento del agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina, de 17 pacientes con trasplante renal.

A un grupo se le administró 500 mg de azitromicina como dosis inicial, seguido de 250 mg/día los restantes cuatro días y, al otro grupo, un placebo. Observando el sangramiento y las mediciones periodontales antes y después del tratamiento con la droga y con el placebo. A las seis y doce semanas, se observó que el grupo que recibió la azitromicina no tuvo sangramiento, presentó una reducción en la profundidad del surco y una disminución del ancho de la papila interdental, es decir, hubo una disminución significativa del tejido agrandado, al compararlo con el grupo que recibió el placebo, considerándose el uso de la azitromicina en el tratamiento del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina en pacientes con trasplante renal, a fin de evitar tratamientos más invasivos, así como la recidiva.⁴¹

El tratamiento usual en los agrandamientos gingivales es el control de placa y la remoción quirúrgica del tejido excedente, que recurre con frecuencia. Recientemente, se ha descrito^{15,41,48,66} el uso de antimicrobianos en el tratamiento de los agrandamientos gingivales.²¹ Esto condujo a Jucgla y col.,²¹ en 1998, a realizar un estudio prospectivo de la eficacia de la azitromicina como tratamiento para los agrandamientos gingivales. Se escogieron 15 pacientes con trasplante renal y agrandamiento gingival, se les administró azitromicina una dosis

inicial de 500 mg, seguida de 250 mg/día por cuatro días y los pacientes fueron examinados clínicamente al mes, a los tres y a los seis meses; observándose que el sangramiento gingival espontáneo presente en 14 pacientes había desaparecido a las dos semanas sin recaída al final del estudio; también a los seis meses, 13 pacientes tuvieron una respuesta parcial o completa.

Igualmente, en 1998, Palomar y col.⁴⁵ estudiaron la eficacia y seguridad de la azitromicina sobre el agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina, de 10 pacientes con trasplante renal, a los que se les administró azitromicina en una dosis inicial de 500 mg, seguido por dosis de 250 mg cada doce horas durante dos días. Todos los pacientes tuvieron una sustancial mejora en el agrandamiento gingival y el sangramiento gingival desapareció en la primera semana después de la terapia con la droga. El mecanismo de ésta está probablemente relacionado con su efecto antibacterial, sin embargo, la eficacia y seguridad de la azitromicina parece ser evidente en el tratamiento del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina que afecta a los pacientes trasplantados.

La azitromicina parece prevenir la recurrencia del agrandamiento gingival.⁶ En 2001, Citterio y col.⁶ estudiaron la

eficacia y seguridad de la azitromicina en el tratamiento del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina, en 35 pacientes con trasplante renal, a los que les administraron 500 mg de azitromicina el primer día, seguido de 250 mg/día los restantes cuatro días. El agrandamiento gingival y los síntomas de sangramiento y dolor fueron evaluados al mes, a los seis, a los doce y a los diez y ocho meses después del tratamiento con la droga, observando que la azitromicina es considerablemente efectiva en el tratamiento del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina, donde un ochenta y seis por ciento (86%) de los pacientes presentaron ausencia de dolor, del sangramiento y una mejor estética gingival.

El grado de recurrencia fue de un veinticuatro por ciento (24%) después de diez y siete meses del tratamiento con la droga. Se intentó, antes de realizar una gingivectomía, un segundo tratamiento con azitromicina durante cinco días al que respondió satisfactoriamente, sugiriendo tratar a los pacientes con agrandamiento gingival inducido por ciclosporina con azitromicina durante cinco días cada ocho a doce meses, con el objeto de prevenir la recurrencia del agrandamiento gingival e incrementar el éxito del tratamiento.⁶

III. DISCUSIÓN.

La terapia antimicrobiana juega un papel importante en el tratamiento de infecciones asociadas con varios patógenos de la cavidad bucal. En la actualidad se ha considerado el uso de los nuevos macrólidos, en especial el de la azitromicina, en los pacientes que presentan intolerancia, reacciones alérgicas y resistencia bacteriana a la penicilina. También esta droga se ha empleado como coadyuvante en el tratamiento de infecciones periodontales.

Las propiedades farmacocinéticas de la droga permiten una dosificación corta y una vida media larga, sin embargo, su administración en pacientes que presentan disfunción hepática importante ó los que presentan un deterioro renal moderado a severo, está contraindicada y se hace necesario la elección de otro antimicrobiano.

La actividad antimicrobiana de la azitromicina contra los patógenos periodontales ha sido demostrada *in vitro*,^{22,28} destacando el estudio de Lo Bue y col.,²⁸ en el cual se demuestra que la azitromicina, a una concentración subinhibitoria (1/8 CIM) es capaz de inhibir la expresión del factor de virulencia de *P.*

gingivalis. Estos resultados fueron confirmados *in vivo* por Sefton y col.,⁵⁴ y Sefton⁵⁵ quienes evaluaron la respuesta clínica y microbiológica durante 22 semanas, encontrando una notable reducción de los microorganismos periodontales de pigmentación oscura dentro de los cuales se incluye a *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*.

Así mismo, la azitromicina se ha indicado en el tratamiento de abscesos periodontales. No existen muchos trabajos reportados en la literatura, el más importante es el realizado por Herrera y col.,¹⁹ quienes compararon el efecto de esta droga con amoxicilina/ácido clavulánico en una pequeña muestra de 29 pacientes, indicando que el efecto clínico a los 30 días fue mejor en el grupo al que se le administró azitromicina. Microbiológicamente, no se encontraron diferencias significativas entre ambos regímenes, lo que sugiere que la azitromicina puede ser indicada como droga de elección en pacientes con abscesos periodontales alérgicos a la penicilina.

También se emplea la azitromicina en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica.^{3,9,32,35} Las investigaciones realizadas a nivel de tejidos aseguran la distribución y concentración de esta droga en los tejidos periodontales,^{3,32}

igualmente, los estudios que comparan el efecto de la azitromicina como adjunto de la terapia periodontal y la terapia mecánica sólo.^{9,35}

Lamentablemente, el número de pacientes utilizado en estos trabajos es reducido, el tiempo de evaluación es diferente, varía de 6,5 días en el estudio de Malizia y col.,³² y Blandizzi y col.,³ hasta 22 semanas en el estudio de Maskell y col.³⁵

En el tratamiento de la periodontitis agresiva y de la periodontitis refractaria, no existen estudios realizados *in vivo*. Lo que encontramos son análisis microbiológicos *in vitro* con los periodontopatógenos involucrados con estas entidades, *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivales*; donde se demuestra su susceptibilidad a la droga.^{43,44}

El agrandamiento gingival inducido por ciclosporina es frecuente en pacientes que toman esta droga; el protocolo de tratamiento para estos agrandamientos es la terapia quirúrgica, la cual se repite con regularidad debido a la recidiva de las lesiones. Estudios realizados por varios autores^{6,15,21,41,45,48,66} admiten el empleo de antimicrobianos, específicamente, la azitromicina en el tratamiento coadyuvante de los

agrandamientos gingivales inducido por ciclosporina, en pacientes con trasplante renal, siendo una alternativa que disminuye la recidiva de las lesiones, evitando tratamientos más costosos e invasivos.

Sin embargo, las muestras poblacionales de los estudios realizados son pequeñas. El tiempo de evaluación es corto de 3 o 6 meses, excepto el estudio efectuado por Citterio y col.⁶ que evalúa la eficacia de la droga como alternativa de tratamiento en el agrandamiento inducido por ciclosporina, en un lapso de 18 meses. Son necesarios más parámetros de medición en estos estudios, ya que sólo se evalúa el aspecto clínico y únicamente el estudio de Puig y col.⁴⁸ aprecian el aspecto histopatológico.

El análisis de considerables autores^{3,9,22,28,32,35,43,44,54,55} coinciden en ratificar que la azitromicina es una alternativa como coadyuvante de la terapia mecánica en el tratamiento de la enfermedad periodontal, pero se hace necesario, el diseño de nuevos protocolos de investigación, donde se incluyan poblaciones más numerosas, con diferentes diagnósticos periodontales y evaluaciones a largo plazo, que permitan analizar el efecto de la azitromicina como antimicrobiano coadyuvante de la terapia mecánica periodontal.

IV. CONCLUSIONES.

- 1) La azitromicina es un antimicrobiano perteneciente al grupo de los nuevos macrólidos denominados azálidos.
- 2) Su comportamiento farmacocinético le da propiedades particulares como una buena distribución y penetración tisular y celular, una vida media larga, una amplia actividad antibacteriana, con pocos efectos secundarios.
- 3) La azitromicina interacciona con el piroxicam, debido a que la azitromicina reduce las concentraciones del mismo. Igualmente, la azitromicina no debe administrarse durante las comidas ni con antiácidos que contienen aluminio o magnesio porque reduce la biodisponibilidad de la droga.
- 4) La azitromicina tiene la ventaja de administrarse en una corta dosificación, ya que la droga tiene una adecuada concentración tisular y celular, en el sitio de la infección por períodos prolongados. Aunque tiene la desventaja de ser una droga costosa al compararla con otros antimicrobianos.

- 5) La azitromicina se utiliza en infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones en piel, en enfermedades de transmisión sexual, infecciones en tejidos blandos como las infecciones de origen odontogénico. Es útil en los pacientes con SIDA que requieren prevención contra el *Mycobacterium avium*, también se utiliza de manera profiláctica para prevenir la endocarditis bacteriana, en pacientes alérgicos a la penicilina.
- 6) La azitromicina actúa sobre la microbiota periodontal debido a una notable reducción de las bacterias periodontopatógenas de pigmentación oscura y las espiroquetas; así como inhibe la expresión del factor de virulencia de *Porphyromonas gingivalis*.
- 7) La azitromicina se utiliza en el tratamiento de abscesos periodontales, administrándola sólo y sin la terapia mecánica previa, alcanzando buenos resultados.
- 8) La azitromicina se ha empleado como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis crónica, debido a que tiene una buena disponibilidad en saliva y tejidos periodontales, así como reduce la recurrencia de la infección periodontal.

- 9) La azitromicina es una opción en el tratamiento coadyuvante para erradicar patógenos presentes en la periodontitis refractaria como *P. gingivalis*, uno de los más frecuentes en esta entidad, así como contra *A. actinomycetemcomitans*, en la periodontitis juvenil o agresiva, sin embargo, son necesarios más estudios.
- 10) La azitromicina también se ha empleado como alternativa de tratamiento coadyuvante en los pacientes con agrandamiento gingival inducido por ciclosporina, debido a que disminuye los agrandamientos al concentrarse la droga en los fibroblastos, permitiendo inhibir la proliferación de las fibras de colágeno, lo que disminuye la recidiva evitando procedimientos quirúrgicos frecuentes.
- 11) Se hace necesario, el diseño de nuevos protocolos de investigación donde se incluyan poblaciones con diferentes diagnósticos periodontales y evaluar el efecto de la azitromicina como antimicrobiano de elección coadyuvante de la terapia mecánica periodontal.

V. REFERENCIAS.

- 1) Adriaenssen CF. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute periapical abscesses. *J Int Med Res* 1998; 26: 257-65.
- 2) Amsden G, Nafziger A, Foulds G. Pharmacokinetics in serum and leukocyte exposures of oral azithromycin, 1,500 milligrams, given over a 3 or 5 day period in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(1): 163-5.
- 3) Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, Giuca M, et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70: 960-6.
- 4) Bui K, McNabb J, Li Ch, Nightingale Ch, Nicolau D. Mononuclear and polymorphonuclear leukocyte dispositions of clarithromycin and azithromycin in AIDS patients requiring *Mycobacterium avium* complex prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(9): 2302-4.
- 5) Centro regional de farmacovigilancia de Castilla y León. Seguridad de los nuevos macrólidos. *Boletín de la tarjeta amarilla* 1997; 12: 1-5.
- 6) Citterio F, Di Pinto A, Borzi MT, Scatà MC, Foco M, Pozzetto U, et al. Azithromycin treatment of gingival hyperplasia in kidney transplant recipients is effective y safe. *Trasplant Proc* 2001; 33(3): 2134-5.
- 7) Colombo A, Haffajee A, Dewhirst F, Paster C, Smith C, Cugini M, et al. Clinical and microbiological features of refractory periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 169-80.
- 8) Cooper M, Nye K, Andrews JM, Wise R. The pharmacokinetics of inflammatory fluid penetration of orally administered azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 533-8.

- 9) Filatova NA, Kuznetsov Y, Dmitrieva LA, Tsarev VN, Kalinin A. Prospects in the use of a new macrolide antibiotic azithromycin (sumamed) in combined therapy of periodontitis. *Stomatologia* 1995; 74(1): 12-5.
- 10) Foulds G, Shepard R, Johnson R. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl A): 73-82.
- 11) Foulds G, Johnson R. Selection of dose regimens of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl E): 39-50.
- 12) Girard A, Girard D, English A, Gootz T, Cimochowski C, Faiella J, et al. Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,933), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(12): 1948-54.
- 13) Glaude R, Bright G, Issacson R, Newborg M. In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(3): 277-82.
- 14) Glaude R, Snider M. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(6): 1056-60.
- 15) Gómez E, Sánchez-Nuñez M, Sánchez JE, Corte C, Aguado S, Portal C, et al. Treatment of cyclosporin-induced gingival hyperplasia with azithromycin. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2694-7.
- 16) Guía Spilva de las especialidades farmacéuticas. XXVI ed. Caracas: Global Ediciones S.A; 2000/2001: 2-4.
- 17) Hafström C, Wilkström M, Renvert S, Dahlén G. Effect of treatment on some periodontopathogens and their antibody levels in periodontal abscesses. *J Periodontol* 1994; 65: 1022-8.
- 18) Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9^{na} ed. México: Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 1998

- 19) Herrera D, Roldán S, O'Connor A, Sanz M. The periodontal abscess (II). Short-term clinical and microbiological efficacy of 2 systemic antibiotic regimes. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 395-404.
- 20) Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasart T, Phuenpathom N, Tussanasunthornwong S. Distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid and aqueous humor of the eye. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(3): 825-6.
- 21) Jucgla A, Moreso F, Sais G, Gil-Vernet S, Graells J, Grinyó JM, et al. The use of azithromycin for cyclosporine induced gingival overgrowth. *Br J Dermatol* 1998; 138(1): 198-9.
- 22) Kaneko A, Sakamoto H, Morihana T, Yamazaki J, Sasaki J, Kobayashi I, editores. Antibacterial activities of four oral antimicrobial agents against clinical isolates from periodontal disease. *Procede del 96th General Meeting of the American Society for Microbiology*: 1996 May 19-23; New Orleans, USA.
- 23) Kirst H, Sides G. New directions for macrolide antibiotics: Structural modifications and in vitro activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(9): 1413-8.
- 24) Kitzis M, Goldstein W, Miégi M, Acar J. In-vitro activity of azithromycin against various gram-negative bacilli and anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl A): 15-8.
- 25) Lalak N, Morris D. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25(5): 370-4.
- 26) Listgarten M, Lai Ch, Young V. Microbial composition and pattern of antibiotic resistance in subgingival microbial samples from patients with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64: 155-61.
- 27) Lo Bue AM, Sammartino R, Chisari G, Gismondo MR, Nicoletti G. Efficacy of azithromycin compared with spiramycin in the treatment of odontogenic infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl E): 119-27.

- 28) Lo Bue AM, Rossetti B, Cali G, Nicoletti G, Condorelli F. Antimicrobial interference of a subinhibitory concentration of azithromycin on fimbrial production of *Porphyromonas gingivalis*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 653-7.
- 29) Lode H. The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 807-12.
- 30) Lorlertratra N, Cunningham C. Using macrolide antibiotics. *Patient Care* 1997; 31(14): 49-58.
- 31) Luke D, Foulds G. Disposition of oral azithromycin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61(6): 641-8.
- 32) Malizia T, Tejada M, Ghelardi E, Senesi S, Gabriele M, Giuca M, et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J Periodontol* 1997; 68:1206-9.
- 33) Malizia T, Batoni G, Ghelardi E, Baschiera F, Graziani F, Blandizzi C, et al. Interaction between piroxicam and azithromycin during distribution to human periodontal tissues. *J Periodontol* 2001; 72: 1151-6.
- 34) Mariotti A, Monroe P. Pharmacologic management of periodontal diseases using systemically administered agents. *Dent Clin North Am* 1998; 42(2): 245-62.
- 35) Maskell JP, Sefton AM, Williams JD, Whiley AC, Smith SR, Foyle DM, et al, editors. A double-blind placebo controlled trial of azithromycin as adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults. *Proceedings of the 3rd Conference International American Society for Microbiology*: 1996 jan.
- 36) Meng, H. Periodontal abscess. *Ann Periodontol* 1999; 4(1): 79-83.
- 37) Moenning J, Nelson Ch, Kohler R. The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 976-85.
- 38) Moore L, Stark K, Holloway W. In vitro activities of clarithromycin and azithromycin against clinical isolates of *Mycobacterium avium-M.intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(6): 1530.

- 39) Moore P. Dental therapeutic indications for the newer. Long-acting macrolide antibiotics. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 1341-3.
- 40) Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(Suppl C): 133-42.
- 41) Nash M, Zaltzman J. Efficacy of azithromycin in the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 1611-5.
- 42) Neu H. Clinical microbiology of azithromycin. *Am J Med* 1991; 91(Suppl 3A): 12-8.
- 43) Pajukanta R, Asikainen S, Saarela M, Alaluusua S, Jousimies H. In vitro activity of azithromycin compared with that of erythromycin against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(6): 1241-3.
- 44) Pajukanta R. In vitro antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* to azithromycin, a novel macrolide. *Oral Microbiol Immunol* 1993; 8: 325-6.
- 45) Palomar R, Belart M, Soy D, Oppenheimer F, Campistol JM. Effectiveness and safety of azithromycin on the treatment of cyclosporine induced gingival overgrowth. *Nephron* 1998; 79(1): 101-2.
- 46) Pallasch T. Macrolide antibiotics. *Dent Today* 1997; 16(11): 72-9.
- 47) Physicians desk references pharmacology 1999: 2431-5.
- 48) Puig JM, Lloveras J, Bosch JM, Munné A, Mir M, Barbosa F, et al. Treatment of gingival hyperplasia secondary to cyclosporine by the new macrolide azithromycin. *Transplant Proc* 1997; 29(5): 2379-80.
- 49) Reed MD, Blumer J. Azithromycin: a critical review of the first azalide antibiotic and its role in pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1069-83.

- 50) Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15 membered ring macrolide with improved potency against gram negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(12): 1939-47.
- 51) Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(12): 2823-30.
- 52) Rouse M.S, Steckerlberg J.M, Brandt C.M, Patel R, Miro J.M, Wilson W.R. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for prophylaxis of viridans group Streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(8): 1673-6.
- 53) Schentag J, Ballow Ch. Tissue-directed pharmacokinetics. *Am J Med* 1991; 91(Suppl 3A): 5-11.
- 54) Sefton AM, Maskell JP, Beighton D, Whiley A, Shain H, Foyle D, et al. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 998-1003.
- 55) Sefton AM. Macrolides and changes in the oral flora. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11(Suppl 1): s23-9.
- 56) Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979; 6: 351-82.
- 57) Slots J; Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 479-93.
- 58) Slots J, Armitage G, Chair, Cochran D, Cohen R, Greenstein G, et al. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 1996; 67: 831-8.
- 59) Socransky S, Haffajee A. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concept. *J Periodontol* 1992; 63: 322-31.

- 60) Socransky S, Haffajee A. Microbiología de la enfermedad periodontal. En: Lindhe J, Karring T, Lang N, editores. Periodontología clínica e implantología odontológica. 3^{era} ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A; 2000.p.138-60.
- 61) Tanner A, Maiden M, Macuch PJ, Murray LL, Kent Jr RL. Microbiota of health, gingivitis and initial periodontitis. J Clin Periodontol 1998; 25: 85-98.
- 62) Tonetti M, Mombelli A. Early-onset periodontitis. Ann Periodontol 1999; 4(1): 39-52.
- 63) Tong D, Rothwell B. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. J Am Dent Assoc 2000; 131(3): 366-74.
- 64) Tsitsika A, Pefanis A, Perdikaris G, Donta I, Karayiannakos P, Giamarellou H. Single oral dose azithromycin prophylaxis against experimental streptococcal or staphylococcal aortic valve endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(6): 1754-6.
- 65) Varvara G; D'Arcangelo C. The evaluation of the clinical efficacy and tolerance of azithromycin in odontostomatological infections. Minerva Stomatol 1998; 47 (1-2): 57-62.
- 66) Wahlstrom E, Zamora J, Teichman S. Improvement in cyclosporine associated gingival hyperplasia with azithromycin therapy. N Engl J Med 1995; 332: 753-4.
- 67) Wildfeuer A, Laufen H, Leitold M, Zimmermann T. Comparison of the pharmacokinetics of three-day and five-day regimens of azithromycin in plasma and urine. J Antimicrob Chemother 1993; 31(Suppl E): 51-6.
- 68) Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T. Uptake of azithromycin by various cells and its intracellular activity under in vivo conditions. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40(1): 75-9.
- 69) Williams R. Periodontal disease. N Engl J Med 1990; 322(6): 373-82.

- 70) Williams J.D, Maskell J.P, Shain H, Chrysos A, Sefton AM, Fraser H, et al. Comparative in-vitro activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 27-37.
- 71) Zambon J. Microbiología de la enfermedad periodontal. En: Genco R, Golman H, Cohen W, editores. Periodoncia. 1^{era} ed. México D.F: Nueva Editorial Interamericana S.A.; 1993.p. 155-67.
- 72) Zuckerman J, Kaye K. Antibacterial therapy: in vitro testing, pharmacodynamics, pharmacology, new agents. Infect Dis Clin of North America 1995; 9(3): 731-45.