

# Estudio clínico comparativo de la eficacia de Azitromicina frente a Amoxicilina/Ac. Clavulánico en el tratamiento de infecciones orales agudas



Sanz Alonso,  
Mariano

Comparative clinical study about the efficacy of azithromycin vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute oral infections

Sanz-Alonso, Mariano\*  
Herrera-González, David\*\*  
Martínez-Sahuquillo, Ángel\*\*\*  
López-Cedrón, José Luis\*\*\*\*  
Aguirre-Urizar, José Manuel\*\*\*\*\*  
García-Pola, María José\*\*\*\*\*  
Gandara-Rey, José Manuel\*\*\*\*\*  
Gay-Escoda, Cosme\*\*\*\*\*  
Bagán-Sebastián, José Vicente\*\*\*\*\*  
Bermejo-Fenoll, Ambrosio\*\*\*\*\*

\* Vicedecano. Facultad de Odontología. UCM.

\*\* Profesor Asociado. Facultad de Odontología. UCM.

\*\*\* Profesor Titular. Facultad de Odontología de Sevilla.

\*\*\*\* Profesor Titular. Facultad de Odontología. UPV.

\*\*\*\*\* Profesora Titular. Escuela de Estomatología de Oviedo.

\*\*\*\*\* Profesor Titular. Facultad de Odontología de Santiago de Compostela.

\*\*\*\*\* Catedrático. Facultad de Odontología de Barcelona.

\*\*\*\*\* Catedrático. Facultad de Odontología de Valencia.

\*\*\*\*\* Catedrático. Facultad de Odontología de Murcia.

## Correspondencia

Mariano Sanz Alonso  
Facultad de Odontología  
Universidad Complutense de Madrid  
Plaza Ramón y Cajal s/n  
28040 - Madrid

Financiado con beca  
de investigación de Pfizer, S.A.

**Resumen:** *Fundamentos:* el objetivo de este estudio fue comparar la eficacia, seguridad y tolerancia de la azitromicina frente a amoxicilina/ac. clavulánico en el tratamiento de pacientes con infecciones bucales agudas de origen odontogénico. *Pacientes y Método:* en este estudio abier-to, comparativo y multicéntrico, se incluyeron 208 pacientes con infección bucal aguda de origen odontogénico, asignados aleatoriamente a dos grupos; 102 pacientes recibieron azitromicina, y 106 pacientes recibieron amoxicilina/ac. clavulánico. Se realizaron una historia clínica y una exploración física, y se tomaron muestras de sangre y orina. En cada una de las visitas, se recogieron los signos y síntomas característicos de la infección. *Resultados:* el nivel de respuesta fue similar en ambos grupos terapéuticos, obteniéndose un porcentaje de curación o mejora superior al 90%. Azitromicina fue mejor tolerada y tuvo mejor cumplimiento que amoxicilina/ac. clavulánico. Los efectos adversos fueron en su mayoría gastrointestinales. *Conclusión:* Azitromicina y amoxicilina/clavulánico fueron igualmente efectivos en el tratamiento de infecciones agudas de origen odontogénico.

**Palabras clave:** Azitromicina, Amoxicilina/clavulánico, Infección bucal aguda, Infección odontogénica

**Abstract:** *Introduction:* The aim of this study was to compare the efficacy, safety and tolerance of azithromycin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of odontogenic acute oral infections. *Patients and Method:* This open, comparative, multicenter study included 208 patients suffering an odontogenic acute oral infection, randomly assigned to each group. 102 patients received azithromycin, and 106 patients were treated with amoxicillin/clavulanate. A clinical history and a physical exploration were performed, and urine and blood samples were collected. At each visit, signs and symptoms of each condition were assessed. *Results:* The clinical outcome was similar in both therapeutic groups, with a level of complete healing or improvement above 90%. Azithromycin was better tolerated, and compliance was higher than with amoxicillin/clavulanate. Most adverse effects were gastrointestinal, although not relevant. *Conclusion:* Azithromycin and amoxicillin/clavulanate were equally effective in the treatment of odontogenic acute oral infections, but azithromycin dosage favoured a better compliance, and less and not important adverse effects.

**Key words:** Azithromycin, Amoxicillin/clavulanate, Odontogenic acute oral Infections.

Fecha recepción	Fecha última revisión	Fecha aceptación
27-2-2001	12-3-2001	28-5-2001

BIBLID [1138-123X (2001)6:4; julio-agosto 357-472]

Sanz-Alonso M, Herrera-González D, Martínez-Sahuquillo A, López-Cedrón JL, Aguirre-Urizar JM, García-Pola MJ, Gandara-Rey JM, Gay-Escoda C, Bagán-Sebastián JV, Bermejo-Fenoll A. Estudio clínico comparativo de la eficacia de Azitromicina frente a Amoxicilina/ac. Clavulánico en el tratamiento de infecciones orales agudas. RCOE 2001; 6(4): 387-394.

## Introducción

Las infecciones agudas más frecuentes de la cavidad bucal son las de origen odontogénico<sup>1</sup> e incluyen procesos infecciosos derivados de la caries dental, sobre todo el absceso periapical, procesos infecciosos agudos de origen periodontal, sobre todo el absceso periodontal, e infecciones agudas como consecuencia de dientes incluidos o semi-incluidos, las pericoronaritis. Todas ellas tienen en común su etiología, producida por bacterias procedentes de nichos ecológicos intrabucales y que, en su mayoría, son bacterias anaeróbicas estrictas.

La microbiota asociada con el absceso periapical es relativamente sencilla, con un máximo de hasta 10 especies diferentes, incluyendo principalmente anaerobios estrictos como *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Peptostreptococcus micros*<sup>2</sup>.

Por el contrario, la microbiota asociada con el absceso periodontal agudo es similar a la flora subgingival asociada a la periodontitis del adulto, caracterizada por una gran variedad de especies bacterianas, con una presencia importante de anaerobios, entre los que destacan, entre muchas otras, las especies negro-pigmentadas, *P. intermedia* y *Porphyromonas gingivalis*<sup>3</sup>.

La microbiota aislada en las pericoronaritis es también compleja y con predominio de anaerobios, relativamente similar a la periodontitis<sup>4</sup>, aunque no se detectan los patógenos más virulentos. Las especies más comunes son *P. intermedia*, *P. micros*, *F. nucleatum*, y estreptococos del grupo milleri<sup>4</sup>.

Debido a las características de la cavidad bucal y de sus infecciones, el tratamiento adecuado puede precisar la inclusión de antibióticos que cubran el espectro bacteriano antes mencionado. Las penicilinas, tetraciclinas y macrólidos son los antibióticos más comúnmente utilizados en este tipo de infecciones.

La azitromicina es un derivado azólico semisintético que difiere estructuralmente de la eritromicina por la introducción de un nitrógeno en la posición 9A del anillo macrolídico. Esta modificación ha mejorado el espectro de actividad respecto de la eritromicina. Muestra una potencia sustancialmente mayor *in vitro* frente a *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* y *Citrobacter diversus*. La actividad *in vitro* frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella*, *Branhamella*, *Streptococcus* grupo A y D, *S. aureus*, *Ureaplasma* y *Campylobacter*, es esencialmente similar a la de la eritromicina. En modelos animales, la azitromicina ha demostrado una actividad superior a la eritromicina frente a infecciones por *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* y *L. pneumophila*. La azitromicina y la eritromicina muestran una actividad similar frente a una amplia gama de bacterias anaerobias, siendo ambas considerablemente más activas que ampicilina o cefalexina frente a *Bacteroides fragilis*, probablemente debido a que la mayoría de estos aislados son productores de  $\beta$ -lactamasas<sup>5-7</sup>.

La azitromicina muestra una elevada actividad frente a una gran variedad de microorganismos de la boca<sup>8-10</sup>, junto con una gran afinidad y penetración tisulares y una vida media larga (24-96 horas tras su administración oral)<sup>5,11</sup>. Tras la administración de una pauta de

500 mg/día de azitromicina durante 3 días, las concentraciones detectadas en los tejidos periodontales y en la saliva fueron significativamente mayores a las alcanzadas en plasma. Dichas concentraciones excedían las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de la mayoría de los patógenos causantes de infecciones odontogénicas, por lo que la azitromicina constituye una terapia válida en la enfermedad periodontal<sup>12,13</sup>. La eficacia clínica de la azitromicina en infecciones odontogénicas es significativamente mayor que espiramicina<sup>14</sup>.

Por otro lado, las penicilinas son los antibióticos más empleados en el tratamiento de los abscesos agudos<sup>15</sup>. Sin embargo, existen una clara evidencia de la presencia de bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas en la flora subgingival y periapical<sup>16,17</sup>, lo cual es aún más relevante en pacientes españoles<sup>18</sup>. Esto ha conducido al uso de penicilinas combinadas con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, como amoxicilina/clavulánico<sup>19,20</sup>.

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia, seguridad y tolerancia de la azitromicina frente a amoxicilina/ac. clavulánico en el tratamiento de pacientes con infecciones bucales agudas de origen odontogénico.

## Pacientes y Método

En este estudio multicéntrico participaron ocho centros universitarios que incluyeron un total de 208 pacientes que presentaban un proceso de infección aguda de origen odontogénico de acuerdo a los siguientes criterios: [1] pacientes ambulatorios de ambos sexos y edad superior a los 18

años; [2] pacientes con signos y síntomas de infección bucal aguda, en los que se pudo establecer un diagnóstico claro, basado en la historia clínica y la exploración física o radiográfica de uno de los siguientes procesos: absceso periodontal agudo, periodontitis periapical, alveolitis post-extracción y pericoronaritis del tercer molar. El período de tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el momento de inclusión no debía exceder de una semana; [3] pacientes que habían dado su consentimiento informado, de acuerdo con la última revisión de la declaración de Helsinki (Hong Kong, 1989.) Los criterios de exclusión fueron: [1] historia de intolerancia a azitromicina o amoxicilina/ac. clavulánico o en general, a macrólidos o  $\beta$ -lactámicos; [2] tratamiento con algún otro antibiótico durante las 6 semanas previas a la inclusión en el estudio; [3] tratamiento previo con azitromicina o amoxicilina/ac. clavulánico en este estudio, completándose o no dicho tratamiento; [4] tratamiento con cualquier otro fármaco en etapa de investigación durante el mes previo a la inclusión en el estudio; [5] infecciones que requirieran tratamiento con un antibiótico además del fármaco en estudio; [6] tratamiento concomitante con ergotamina, carbamazepina o glicósidos digitálicos; [7] evidencia o historia de enfermedad diarreica crónica, úlcera péptica, gastrectomía o cualquier otra enfermedad gastrointestinal que afectase la absorción del fármaco; [8] pacientes con enfermedad terminal o cuya enfermedad impidiese completar el estudio y la evaluación de la eficacia y seguridad del fármaco (neoplasia maligna, SIDA, insuficiencia hepática y/o renal, etc); [9] sospecha o certeza de la existencia

de un embarazo o mujeres en período de lactancia; [10] problemas psicológicos o emocionales que pudiesen limitar la capacidad del paciente para cumplir los requerimientos del protocolo.

Tras el diagnóstico y la firma del consentimiento para participar en el estudio, los pacientes seleccionados fueron divididos en dos grupos de un modo completamente aleatorio, por medio de una lista de randomización. Un grupo de 102 pacientes recibió una dosis única diaria de 500 mg de azitromicina p.o. durante 3 días consecutivos, tras su estudio clínico—historia clínica, hematología, bioquímica y análisis de orina— y microbiológico, en un subgrupo seleccionado. El otro grupo de 106 pacientes recibió tres dosis diarias de 500 mg de amoxicilina/ac. (125 mg) clavulánico p.o. durante 8 días consecutivos tras la visita pre-tratamiento. El estudio fue aprobado por los comités éticos de los centros participantes.

En las visitas postratamiento, 3 (día 10-12) y 4 (día 25-30, visita opcional) se realizaron análisis hematológico (Hb, Hto, hematíes, plaquetas, leucocitos con fórmula), bioquímico sanguíneo (SGOT, SGPT, fosfatas alcalina, bilirrubina total, creatinina sérica, urea/BUN) y de orina (densidad, pH, proteínas totales, glucosa, eritrocitos, leucocitos, sedimento). También se realizó una exploración radiológica basal en la visita pretratamiento, con tres posibles evaluaciones posteriores (visitas 2-4).

En las visitas 2, 3 y 4 el investigador evaluó clínicamente a los pacientes, con el fin de determinar la eficacia de ambos fármacos. Se analizó la temperatura corporal junto con la presencia o ausencia de dolor, tumefacción,

edema, enrojecimiento y movilidad de los dientes. La gravedad de los signos y síntomas se valoró de forma semicuantitativa como leve, moderada y grave. En cada una de estas visitas, la respuesta clínica se clasificó como curación, mejoría, fracaso, y no evaluable.

Se realizó estudio bacteriológico en uno de los centros participantes en el estudio (Universidad Complutense), sobre un subgrupo de pacientes con diagnóstico de absceso periodontal. Las muestras se tomaron antes de la evaluación clínica en todas las visitas, mediante la inserción consecutiva de 2 puntas de papel estéril (nº30, cell-packed, Maillefer®, Suiza), a través de la bolsa periodontal relacionada con el absceso. Las puntas se transferían inmediatamente a un vial de 1,5 ml de RTF (fluido de transporte reducido), y se transportaban al laboratorio, en donde se procesaban en un máximo de 2 horas. Las muestras se dispersaban (30 seg de Vortex), se diluían de manera seriada y se inoculaban en placas con medio de agar-sangre (Oxoid nº2, Oxoid® Ltd., Basingstoke, Reino Unido), suplementado con 5% de sangre de caballo, hemina (5 mg/L), y menadiona (1 mg/L); y en medio de tripticasa soja y suero, con bacitracina y vancomicina (TSBV), para el aislamiento de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Las placas de agar-sangre se incubaban en anaerobiosis (80% de N<sub>2</sub>, 10% de H<sub>2</sub>, y 10% de CO<sub>2</sub> a 37°) durante 7 y 14 días, mientras las de TSBV permanecían en las estufas entre 3 y 5 días, a 37° con atmósfera de aire con 5% de CO<sub>2</sub>.

Los recuentos totales y de los patógenos *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *Campylobacter rectus*, *Bacteroides forsythus* y *P. micros*,

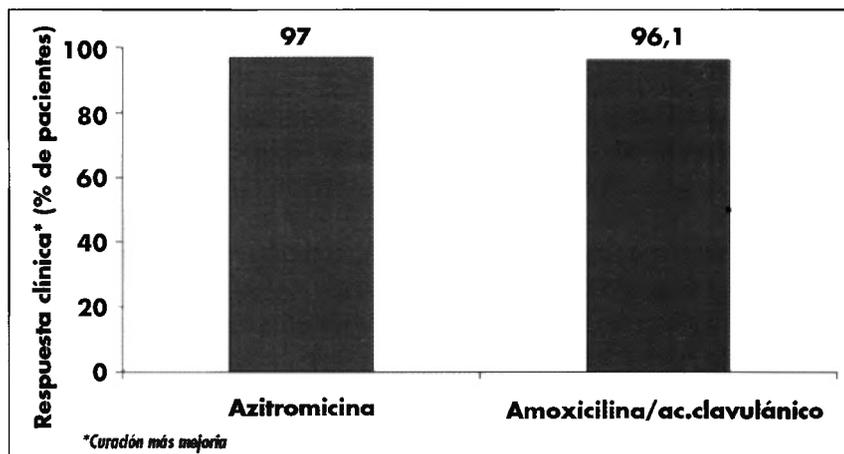


Figura 1. Respuesta clínica en la visita 3 (10-12 días) (pacientes por protocolo).

**Tabla 1: Características basales y diagnóstico inicial (pacientes con intención de tratar)**

	AZITROMICINA	AMOXICILINA/AC.CLAVULÁNICO
<b>Nº de pacientes</b>	102	106
hombre/mujer	47/55	49/57
<b>Edad (años)</b>		
Media	37,5	35,4
Rango	18-74	18-78
<b>Peso (kg)</b>		
Media	67,6	68,3
Rango	44-112 <sup>a</sup>	40-100 <sup>b</sup>
<b>Diagnóstico, nº (%)</b>		
Absceso periodontal agudo	21 (20,5%)	21 (19,8%)
Periodontitis periapical	53 (52,0%)	45 (42,5%)
Pericoronaritis	26 (25,5%)	37 (34,9%)
Alveolitis postexodoncia	2 (2,0%)	3 (2,8%)

a El peso no se registró en cuatro pacientes.  
b El peso no se registró en tres pacientes.

se realizaban en las placas de agar sangre. Estas especies bacterianas se identificaban inicialmente por su morfología en cultivo, y se confirmaba por tests bioquímicos.

Las poblaciones en estudio se determinaron tras el cierre de la base de datos y en el período previo al análisis estadístico. En el análisis de eficacia

del grupo IDT (intención de tratar) se incluyeron todos los pacientes tratados con los fármacos en estudio que presentaban algún dato de eficacia (visita 2 o posteriores) por orden de distribución aleatoria. En el análisis del grupo PP (por protocolo), se incluyeron únicamente los pacientes que permanecieron en el estudio has-

ta, al menos, la visita 3. Los niveles de respuesta se compararon por medio de una distribución normal de doble cola, con un intervalo de confianza del 95% para evaluar las diferencias terapéuticas y con un intervalo de confianza del 90% para medir la equivalencia terapéutica.

En el análisis de seguridad se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio. Ambos grupos de tratamiento se compararon descriptivamente, con datos absolutos y frecuencias de los parámetros clave del estudio.

Las variables microbiológicas fueron sometidas a dos comparaciones, una en los cambios entre visitas en cada grupo, y otra en la mejoría comparada entre los dos grupos, aceptándose la corrección de Bonferroni en cuanto a nivel de significación, que se estableció en  $p < 0,01$ .

## Resultados

De los 208 pacientes incluidos en el estudio (102 en el grupo de azitromicina y 106 en el grupo de amoxicilina/ac.clavulánico), 202 completaron las tres visitas especificadas en el protocolo. Seis pacientes fueron excluidos por no realizar la visita 3. De los 202 pacientes, 99 fueron tratados con azitromicina y 103 con amoxicilina/ac.clavulánico. Los hallazgos clínicos en la visita pretratamiento y la patología presente fueron similares en ambos grupos de tratamiento (tabla 1).

Respondieron al tratamiento (curación o mejoría) en la visita 3, 96/99 (96,9%) pacientes tratados con azitromicina y 99/103 (96,1%) pacientes tratados con amoxicilina/ac.clavulánico.

**Tabla 2. Resultados microbiológicos comparados: recuentos totales, número de patógenos y prevalencia de los patógenos estudiados.**

	AUG-group				AZI-group			
	V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4
Ufc total *	6,4x10 <sup>5</sup>	6,9x10 <sup>5</sup>	2,8x10 <sup>5</sup>	1,6x10 <sup>5</sup>	1,4x10 <sup>6</sup>	2,9x10 <sup>5</sup>	4,8x10 <sup>5</sup>	6,9x10 <sup>5</sup>
Nº patógenos *	2,3	1,5	1,1	1,9	3,4	1,4	1,0	1,8
<i>P. gingivalis</i> **	33,3%	15,4%	8,3%	22,2%	66,7%	28,6%	15,4%	12,5%
<i>P. intermedia</i>	50,0%	7,7%	16,7%	44,4%	75,0%	0,0%	7,7%	25,0%
<i>P. melaninogenica</i>	8,3%	15,4%	16,7%	22,2%	25,0%	14,3%	0,0%	0,0%
<i>B. forsythus</i>	25,0%	12,5%	12,5%	40,0%	66,7%	0,0%	0,0%	20,0%
<i>P. micros</i>	62,5%	62,5%	25,0%	20,0%	77,8%	40,0%	22,2%	80,0%
<i>C. rectus</i>	0,0%	15,4%	8,3%	11,1%	8,3%	7,1%	7,7%	0,0%
<i>F. nucleatum</i>	83,3%	53,8%	33,3%	55,6%	58,3%	57,1%	53,8%	75,0%

\* Media  
\*\* Prevalencia

co (fig. 1). La eficacia de ambos tratamientos fue similar en los distintos grupos de edad, aunque se apreció una tendencia al aumento de la respuesta con el aumento de edad (100% de los pacientes > 45 años respondieron al tratamiento). No se encontraron diferencias apreciables en la eficacia de ambos tratamientos entre sexos. El diagnóstico primario tampoco condicionó la respuesta al tratamiento.

La eficacia del tratamiento en la visita 4 sólo pudo analizarse en 33 pacientes, 16 en tratamiento con azitromicina y 17 en tratamiento con amoxicilina/ac. clavulánico. Solamente 15 pacientes, 8 tratados con azitromicina y 7 tratados con amoxicilina/ac. clavulánico, poseían una radiografía en las visitas pretratamiento y 3. Se encontró mejoría en 5 pacientes tratados con azitromicina y en 4 pacientes tratados con amoxicilina/ac. clavulánico, mientras que no se encontraron variaciones en 3 pacientes restantes de cada uno de los grupos.

Un 16,7% de los pacientes tratados

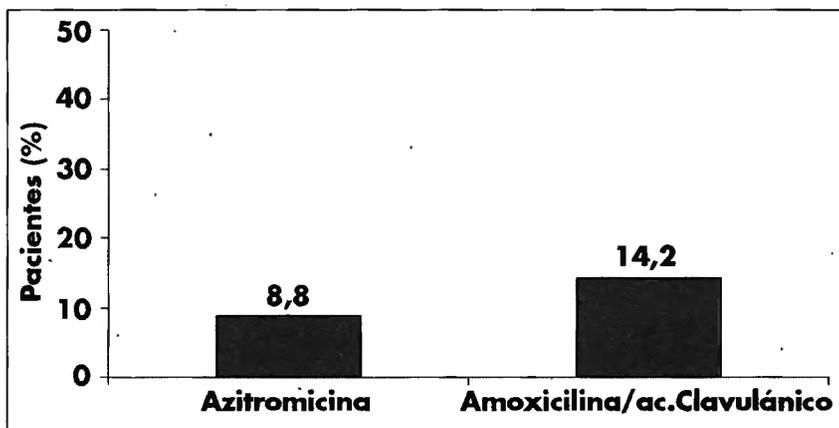


Figura 2. Efectos adversos relacionados con el tratamiento.

con azitromicina y un 22,6% de los pacientes tratados con amoxicilina/ac. clavulánico sufrieron efectos adversos, ninguno de éstos fue grave, de intensidad elevada o inesperado. Los efectos adversos se relacionaron con el fármaco en el 8,8% de los pacientes tratados con azitromicina y en el 14,2% de los pacientes tratados con amoxicilina/ac. clavulánico (fig. 2). Los efectos adversos provocaron el abandono del tratamiento en el 4,7% y la reducción de dosis/abandono tempo-

ral en el 2,8% de los pacientes tratados con amoxicilina/ac. clavulánico. Ninguno de los pacientes tratados con azitromicina precisó abandonar temporal o definitivamente su tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales que afectaron al 12,7% de los pacientes tratados con azitromicina y el 16% de los pacientes tratados con amoxicilina/ac. clavulánico. Los principales efectos adversos que se presentaron en los pacientes tratados con azitro-

micina fueron, por orden de frecuencia, diarrea (6,9%), náuseas (2%) y cefalea (2%). Entre los efectos adversos aparecidos en los pacientes tratados con amoxicilina/ac. clavulánico se encontraron diarrea (4,7%), náuseas (3,8%), gastritis (3,8%), dispepsia (2,8%) y rinitis (2,8%).

El cumplimiento terapéutico fue muy superior en el grupo tratado con azitromicina, 5 pacientes incumplieron el tratamiento frente a los 66 pacientes que lo hicieron en el grupo tratado con amoxicilina/ac. clavulánico. La existencia de una dosis única diaria, junto con la corta duración del tratamiento (3 días) son determinantes para esta superioridad en el cumplimiento terapéutico.

Un subgrupo de 29 pacientes con absceso periodontal (15 en el grupo de azitromicina y 14 en el de amoxicilina-clavulánico) fue estudiado microbiológicamente (tabla 2).

En los recuentos totales, no se encontraron diferencias significativas entre los cambios producidos en ambos grupos, aunque azitromicina consiguió una reducción significativa entre las visitas 1 y 2 ( $p < 0,01$ ) y amoxicilina/ac. clavulánico entre las visitas 1 y 4 ( $p = 0,01$ ).

Respecto al número de patógenos diferentes, azitromicina consiguió una reducción significativa entre las visitas 1 y 2, y 1 y 3 ( $p < 0,01$ ), aunque hubo un importante rebote entre la 3 y la 4. No hubo diferencias significativas con el grupo de amoxicilina/ac. clavulánico.

Al valorar la prevalencia, proporciones y cantidades de los patógenos estudiados, el grupo de azitromicina tuvo inicialmente altas prevalencias de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *P. micros*, y *F. nucleatum*. En la

visita 2 había una drástica reducción de las prevalencias y proporciones de la mayoría de los patógenos, especialmente de *P. intermedia* ( $p < 0,01$ ) y *B. forsythus* ( $p < 0,05$ ), pero no de *F. nucleatum* ni *P. gingivalis*. En la visita 3, *P. intermedia* mantenía su prevalencia reducida ( $p < 0,05$ ), al contrario que *F. nucleatum* que no mostraba cambios. Hubo reducciones en el porcentaje de flora de *P. gingivalis*, *P. intermedia*, y *B. forsythus* ( $p < 0,05$ ), y en el número absoluto de bacterias (u.f.c.) de *P. gingivalis*, *P. micros*, *F. nucleatum*, y *B. forsythus* ( $p < 0,05$ ). En la visita 4, había un incremento en las prevalencias, especialmente de *P. micros* y *F. nucleatum*, y también en los porcentajes de flora y cantidades absolutas. El grupo de amoxicilina/ac. clavulánico tenía elevada prevalencia de *F. nucleatum* (83%) y *P. micros* (62,5%). En la segunda visita se redujeron prevalencias, proporciones y cantidades de la mayoría de los patógenos, lo que continuaba en la tercera visita para *P. micros* y *F. nucleatum*. Entre las visitas 3 y 4, todas las prevalencias se incrementaron, sin alcanzar los valores basales.

## Discusión

Una de las cuatro razones por las que un odontólogo puede necesitar prescribir un antimicrobiano sistémico son las infecciones agudas bucofaciales<sup>21\*</sup>. Las otras tres razones son indicaciones médicas (P. e. profilaxis de endocarditis), uso profiláctico postquirúrgico, y en el tratamiento de ciertos tipos de periodontitis.

La microbiota asociada a las infecciones agudas de origen odontógeno

(absceso periapical, absceso periodontal, pericoronaritis) ofrecen una serie de similitudes importantes: ciertamente complejas, con gran participación de anaerobios estrictos y con alta prevalencia de los conocidos patógenos periodontales *P. intermedia* y *F. nucleatum*, entre otros.

Cuando se trata de enfrentarse a estos procesos agudos con antimicrobianos sistémicos, la decisión ha de ser obligatoriamente empírica, dado que son situaciones de urgencia por la morbilidad que ocasionan en el paciente que las sufre. Sin embargo, no está bien definido en la literatura científica, cuál o cuáles son las drogas y posologías más adecuadas para enfrentarse a estos procesos.

Las penicilinas han sido la opción más empleada<sup>15</sup>, pero su uso se enfrenta a tres problemas principales: la aparición de reacciones alérgicas<sup>22</sup>, el importante desarrollo de resistencias bacterianas<sup>23</sup>, y la exigente posología que provoca un alto índice de mal cumplimiento. La existencia de resistencias, motivado principalmente por la producción de  $\beta$ -lactamasas queda en parte compensada por la adición de inhibidores de las mismas, pero la posología sigue siendo complicada y los efectos adversos aumentan.

Por otra parte, los macrólidos también han sido empleados con frecuencia en el tratamiento empírico de estas infecciones, aunque su miembro principal, la eritromicina, sea inefectivo ante algunos anaerobios orales, especialmente *F. nucleatum*. Por el contrario, el advenimiento de nuevos macrólidos, como la azitromicina, ha abierto nuevas expectativas para este grupo de antibióticos en el trata-

miento de infecciones bucales, con una posología muy sencilla, de fácil cumplimiento, y relativamente escasos efectos adversos<sup>22</sup>.

Ambos hechos han sido comprobados en este estudio. Solo 5 pacientes tratados con azitromicina fallaron en el cumplimiento, frente a 66 en el grupo de amoxicilina/ac. clavulánico. Los efectos adversos, siempre leves, ocurrieron en el 16,7% y en el 22,6%, respectivamente, pero en el grupo con amoxicilina/clavulánico provocaron el abandono del fármaco en 4,7% de los casos, cosa que no ocurrió en los que tomaban azitromicina.

La eficacia clínica de los tratamientos quedó comprobada con un 96% de curación-mejoría en la visita 3 en ambos grupos. Amoxicilina/ac. clavulánico ya ha demostrado aceptables respuestas en el tratamiento de abscesos periapicales<sup>19</sup>, y como tratamiento coadyuvante en periodontitis refractarias<sup>24</sup> y progresivas<sup>25,26</sup>. Por su parte, el efecto de azitromicina ha

sido estudiado sobre infecciones agudas bucales, en conjunción con desbridamiento quirúrgico y en comparación con espiramicina<sup>14</sup>, y en periodontitis del adulto, junto con raspado y alisado radicular y frente a placebo<sup>15</sup>, demostrando buenos resultados clínicos en ambos casos.

La efectividad microbiológica también fue similar, referido en este caso sólo a abscesos periodontales, con un claro rebote entre las visitas 3 y 4, porque no se debe olvidar que el antibiótico solo controla el proceso agudo, pero la resolución de la infección dependerá de otros tratamientos: pulpectomía en abscesos periapicales, desbridamiento de la bolsa periodontal asociada en abscesos periodontales, y la extracción del cordal en las pericoronaritis.

El tratamiento de las infecciones agudas bucales de origen odontogénico debe basarse en el drenaje del absceso, con o sin el uso coadyuvante de antibióticos sistémicos. Pero hay cir-

cunstancias que hacen necesario diferir el drenaje: infección difusa en los tejidos, necesidad de premedicación, existencia de una importante afectación sistémica, o imposibilidad de tipo práctico<sup>27,28</sup>. En estos casos, se hace fundamental el uso de antibióticos sistémicos, cuyas dosis y posologías no están bien definidas. En los últimos tiempos se sugieren dosis de ataque que abarquen la duración del proceso agudo, y con reevaluaciones periódicas de la evolución del proceso<sup>29\*\*</sup>.

La selección del antibiótico adecuado tampoco está definida, pero en este estudio ha quedado demostrado que la azitromicina puede ser una opción válida, basándose en los resultados clínicos y microbiológicos obtenidos, similares a los obtenidos por amoxicilina/ac. clavulánico, favorecidos además por una posología que facilita el cumplimiento del paciente, y la escasa presencia de efectos adversos, que son leves cuando aparecen.

## Bibliografía recomendada

Para profundizar en la lectura de este tema, el/los autor/es considera/an interesantes los artículos que aparecen señalados del siguiente modo: \*de interés \*\*de especial interés.

1. Berini-Aytés L, Brescó-Salinas M, Gay-Escoda C. Celulitis bucal y cervicofacial: concepto, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Medicina Oral* 1999; 4: 337-50.
2. Roldán S, Herrera D, Zabalegui I et al. Influencia de la patología pulpo-periapical sobre la curación periodontal: el factor microbiológico. *Periodoncia* 1998; 8:113-24.
3. Herrera D, Roldán S, González I et al. The periodontal abscess. I. Clinical and microbiological findings. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 387-94.
4. Wade WG, Gray AR, Absi EG et al. Predominant cultivable flora in pericoronitis. *Oral Microbiol Immunol* 1991; 6: 310-2.
5. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992; 44: 750-99.
6. Williams JD, Maskell JP, Shain 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.
7. Frias J. Farmacología clínica de la azitromicina. *Drugs of Today* 1994; 30: 9-15.
8. Pajukanta R. In vitro antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* to azithromycin, a novel macrolide. *Oral Microbiol Immunol* 1993; 8: 325-6.
9. Pajukanta R, Asikainen S, Saarela M et al. In vitro activity of azithromycin compared with that of erythromycin against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1241-3.
10. Lo Bue AM, Rossetti B, Cali G et al. Antimi-

- icrobial interference of a subinhibitory concentration of azithromycin on fimbrial production of *Porphyromonas gingivalis*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 653-7.
11. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 73-82.
12. Malizia T, Tejada M, Ghelardi E et al. Periodontal tissue disposition of Azithromycin. *J Periodontol* 1997; 68: 1206-9.
13. Sefton AM, Maskell JP, Beighton D et al. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 998-1003.
14. Lo Bue AM, Sammartino R, Chisari G et al. Efficacy of azithromycin compared with spiramycin in the treatment of odontogenic infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 119-27.
15. Lewis M, Meechan C, MacFarlane TW et al. Presentation and antimicrobial treatment of acute orofacial infections in general dental practice. *Br J Oral Max Surg* 1990; 28: 359-66.
16. van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Barendregt D et al.  $\beta$ -lactamase producing bacteria in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 538-43.
17. Lewis M, Parkhurst CL, Douglas C et al. Prevalence of penicillin resistant bacteria in acute suppurative oral infection. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 785-91.
- 18\*. Herrera D, van Winkelhoff AJ, DelleMijn-Kipuw N et al.  $\beta$ -lactamase producing bacteria in the subgingival microflora in adult patients with periodontitis. A comparison between Spain and The Netherlands. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 520-5.
- Estudio comparativo que revela importantes diferencias en la producción de  $\beta$ -lactamasas en la flora subgingival entre un país con escaso consumo de antibióticos (Holanda) y otro con alto consumo (España).
19. Lewis M, Carmichael F, MacFarlane TW et al. A randomised trial of co-amoxiclav (AugmentinR) versus penicillin V in the treatment of acute dentoalveolar abscess. *Br Dent J* 1993; 175: 169-74.
20. Legg JA, Wilson MA. The prevalence of beta-lactamase producing bacteria in subgingival plaque and their sensitivity to Augmentin. *Br J Oral Max Surg* 1990; 28: 180-4.
- 21\*\*. Slots J, Pallasch TJ. Dentist's role in halting antimicrobial resistance. *J Dent Res* 1996; 75: 1338-41.
- Editorial fundamental para conocer la importancia del control del uso de antibióticos en odontología.
22. Walker CB. Selected antimicrobial agents: mechanism of action, side effects and drug interactions. *Periodontol* 2000 1996; 10: 12-28.
- 23\*. van Winkelhoff AJ, Herrera D, Winkel EG et al. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 79-86.
- Estudio comparativo que revela importantes diferencias en las resistencias bacterianas a antibióticos en la flora subgingival entre un país con escaso consumo de antibióticos (Holanda) y otro con alto consumo (España).
24. Magnusson I, Low SB, McArthur WP et al. Treatment of subjects with refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 628-37.
25. Haffajee AD, Dibart S, Kent RLJ et al. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 618-27.
26. Vallcorba N, Redondo M, Prieto J et al. Cambios microbiológicos en la flora subgingival después del tratamiento. *Av Periodoncia* 1989; 1: 87-92.
27. Ammons WFJ. Lesions in the oral mucous membranes. Acute lesions of the periodontium. In: Wilson TG, Korman KS, eds. *Fundamentals of Periodontics*. ed 67; Singapore: Quintessence, 1996; 435-40.
28. Lewis M, MacFarlane TW. Short-course high-dosage amoxycillin in the treatment of acute dento-alveolar abscess. *Br Dent J* 1986; 161: 299-302.
- 29\*\*. Pallasch TJ. Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. *Periodontol* 2000 1996; 10: 5-11.
- Perfecta revisión bibliográfica sobre antibióticos en odontología y periodoncia, con recomendaciones fundamentadas sobre posología.