

Efectividad in vitro de la Clindamicina Gel sobre bacterias periodontopatógenas

In Vitro Effectiveness of the Clindamycin Gel on periodontal pathogenic bacteria

Nalleli Rector Rubio*
 Fermín Guerrero del Ángel**
 Myriam Araceli de la Garza Ramos***
 Claudio Cabral Romero***
 Rogelio Oliver Parra****
 Héctor Téllez Jiménez*****

Recibido: Octubre, 2011. Aceptado: Abril, 2012

Descriptor: Clindamicina, enfermedad periodontal

Keyword: Clindamycin, periodontal disease

*Residente de Periodoncia, UAT

**Coordinador del Posgrado de Periodoncia, UAT. Autor responsable

***Médico Investigador. Unidad de Odontología Integral y Especialidad del Centro de Investigaciones y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDCS), UNAL

****Especialista en Endodoncia, UAT

*****Especialista en Periodoncia, UAT

● Rector, R.N., Guerrero, A.F., De la Garza, R.M.A., Cabral, R.C., Ilover, P.R., Téllez, J.H. Efectividad in vitro de la Clindamicina Gel sobre bacterias periapatógenas. Oral Año 13. Núm. 43. 2012. 919-926

resumen

Objetivo: determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB) de la Clindamicina gel para su uso clínico en periodontitis. Introducción: actualmente, el objetivo principal del tratamiento periodontal es detener la progresión de las periodontitis. El raspado y alisado radicular en conjunción con la terapia local han demostrado resultados satisfactorios. En casos donde la terapéutica periodontal responde pobremente o en sitio refractarios, el uso de antimicrobianos son una buena elección. En contraste con la terapia antimicrobiana sistémica la terapia local mantiene concentraciones altas del antibiótico con un radio de acción corto y limitado, además de disminuir los efectos adversos entre otras ventajas. Materiales y métodos: el presente estudio se llevó a cabo en las instalaciones de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Tamaulipas y en Unidad de Odontología Integral y Especialidades del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDCS) de la Universidad Autónoma de Nuevo León, donde se evaluaron la eficacia bacteriostática y bactericida de la Clindamicina gel, sobre cuatro de los microorganismos presentes en las periodontitis (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* y *Tanarella Forsytia*). Por medio de CMI y CMB, además de evaluar la estabilidad del gel para su almacenamiento. Resultados: en relación a los valores de la eficacia bacteriostática y bactericida posterior a la aplicación de Clindamicina gel, se evidenció una reducción significativa en la actividad de las colonias bacterianas, lo que se traduce a una viabilidad clínica de dicho fármaco. Conclusiones: significativamente se redujo considerablemente la actividad de las colonias bacterianas con la aplicación de Clindamicina gel. La Clindamicina gel demostró ser un fármaco efectivo en la respuesta a la microbiota estudiada. El manejo clínico de Clindamicina gel, se considera que puede ser empleado de manera sencilla sin provocar malestar del paciente y lesión local. El empleo de la Clindamicina Gel no presentó reacciones adversas a las colonias bacterianas en estudio. La Clindamicina gel es un fármaco de uso local que puede ser coadyuvante en el postoperatorio periodontal inmediato.

abstract

Objective: determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of the clindamycin gel for clinical use in periodontitis. Introduction: currently, the main goal of periodontal treatment is to stop the progression of periodontitis. The scaling and root planing in conjunction with local therapy have shown satisfactory results. In cases where periodontal therapy respond poorly or refractory site, the use of antibiotics are a good choice. In contrast to systemic antimicrobial therapy, local therapy remains high concentrations of antibiotic with a short range and limited, thus decreasing the adverse effects among other benefits. Materials and methods: this study was conducted on the premises of the Faculty of Dentistry Universidad Autónoma de Tamaulipas and Integral Dental Unit & Specialties Center for Research and Development in Health Sciences (CIDCS) of the Universidad Autónoma de Nuevo Leon, which assess the bacteriostatic and bactericidal efficacy of clindamycin gel, on 4 of the microorganisms in periodontitis (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* and *Forsythia Tanerella*). By means of MIC and MBC, and to assess the stability of the gel for storage. Results: in relation to the values of the bacteriostatic and bactericidal efficacy after application of Clindamycin gel, it showed a significant reduction in the activity of the bacterial colonies, which translates to a clinical feasibility of the drug. Conclusions: significantly decreased significantly the activity of bacterial colonies with the application of Clindamycin gel. Clindamycin gel proved to be an effective drug in response to the microbiota studied. The clinical management of Clindamycin gel, it is considered that can be used easily without causing patient discomfort and local injury. The use of Clindamycin gel showed no adverse reactions to study bacterial colonies. Clindamycin gel is a topical drug which may be helping in the immediate postoperative periodontal.

Introducción

Las enfermedades bucodentales, por su alta morbilidad, se encuentran entre las cinco causas de mayor demanda de atención en los Servicios de Salud de nuestro país, situación que se manifiesta con el incremento del ausentismo escolar y laboral, que originan gastos económicos elevados que rebasan la capacidad del Sistema de Salud y de la población misma. Las de mayor prevalencia, de

acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) son: la caries dental y la enfermedad periodontal. Los Estados Unidos de Norte América se encuentra entre los países con mayor frecuencia de enfermedades bucales entre su población, de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades de la O.M.S. En México más del 90% de la población está afectada por caries y enfermedad periodontal.¹

El tratamiento de estas afecciones es un importante

problema de salud pública porque su omisión deriva en la pérdida de órganos dentarios, lo que trae consecuencias estéticas, funcionales y psicológicas en el paciente. Adicionalmente, evidencias disponibles en la última década señalan que la periodontitis es un factor de riesgo para el desarrollo de diversas patologías cardiovasculares, respiratorias, obstétricas etc. En atención a lo anterior el tratamiento de las enfermedades periodontales es de la mayor importancia no sólo por la salud de los tejidos del periodonto sino también para preservar la salud general del individuo.^{2,3,4}

La enfermedad periodontal es un proceso infeccioso polimicrobiano crónico, causado por bacterias anaerobias y bacterias microaerofílicas presentes en la placa dentobacteriana.^{5,6,7,8,9}

Se estima que cerca de 700 especies diferentes son capaces de colonizar la boca y que cualquier individuo por lo general alberga 150 especies distintas o más. En una boca sana los recuentos en los sitios subgingivales oscilan entre 10³ en surcos poco profundos y $\geq 10^{10}$ en bolsas periodontales profundas. Las cifras correspondientes a la placa supragingival pueden ser mayores que 10^{11,12,13} en la superficie de un solo diente. En consecuencia, si bien cientos de millones o hasta miles de bacterias continúan colonizando los dientes en el margen gingival o por debajo de él durante toda la vida, en la mayor parte de los sitios periodontales y en la mayoría de los individuos no se percibe una pérdida nueva de estructuras de sostén de los dientes en ningún momento. Este reconocimiento es crítico.^{19,20,21,22} Las relaciones ecológicas entre la flora microbiana periodontal y su huésped son, en términos generales, benignas, puesto que no es frecuente el daño de las estructuras de sostén dentario.^{23,24,25,26} En ocasiones un subgrupo de especies bacterianas se introduce, prolifera en exceso o adquiere nuevas propiedades que originan la destrucción del periodonto.^{14,15,16,17}

La característica singular de las enfermedades periodontales es la característica anatómica poco habitual de que una estructura mineralizada del diente atraviese el tegumento, de modo que parte de ella quede expuesta al medio externo mientras otra parte permanece dentro de los tejidos conectivos. El diente provee una superficie para la colonización de una amplia variedad de especies bacterianas. Las bacterias pueden adherirse al diente mismo, a las superficies epiteliales de la encía o de la bolsa periodontal, a los tejidos conectivos adyacentes, si es que están expuestos, y a otras bacterias que estén adheridas a esas superficies.¹⁰

Los microorganismos que causan las enfermedades periodontales residen en las biopelículas que están sobre las superficies epiteliales. Las infecciones periodontales y otra enfermedad inducida por la biopelícula, la caries, son quizá las enfermedades infecciosas más comunes que afectan al ser humano.^{27,28,29,30} Las más de las veces los agentes etiológicos son integrantes de la flora microbiana autóctona y por lo tanto las infecciones podrían ser consideradas endógenas.^{31,32,33,34} La presencia del diente aumenta la complejidad de la relación huésped-parasito

de varias maneras. Estas bacterias operan dentro de los tejidos favoreciendo la supervivencia bacteriana.^{35,36,37,38}

Infecciones anaerobias mixtas. A fines de la década de 1920 un grupo de microbiólogos, odontólogos y médicos creían que la enfermedad periodontal era un producto de infecciones mixtas. A principios de 1930 los investigadores demostraron que las infecciones mixtas se debían a bacterias y no virus.^{39,40,41,42}

Criterios para definir patógenos periodontales. Durante más de un siglo se han utilizado los "postulados de Koch" para definir una relación causal entre un agente infeccioso y una enfermedad. Estos postulados eran: (1) el agente debe ser aislado en todos los casos de la enfermedad, (2) no debe ser aislado de casos de otras formas de la enfermedad o sin patología y (3) después del aislamiento y crecimiento repetido en cultivos puros el patógeno debe inducir la enfermedad en animales de experimentación.^{43,44,45,46,47,48}

Patógenos periodontales. El Informe Consensuado (Consensus Report) del Congreso Mundial de Periodontología de 1996 designó a *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* y *T. forsythia* como patógenos periodontales.^{49,50,51,52}

Antibióticos en la terapia periodontal. Los antibióticos son fármacos que pueden destruir a las células bacterianas o detener su multiplicación en concentraciones relativamente inocuas para los tejidos huésped y por consiguiente se pueden usar para tratar infecciones causadas por bacterias.⁵³

Los antibióticos en la terapia periodontal tienen por objeto erradicar o controlar patógenos específicos. Desde una variedad de microorganismos con diferente susceptibilidad antimicrobiana perfila, la selección de los agentes antimicrobianos que pueden ser basados en el diagnóstico y la prueba sensitiva microbiana correcta también como consideración del estatus médico del paciente.⁵⁴

Los antibióticos suelen usarse con dos finalidades: 1) para aprovechar su acción antiinfecciosa o quimioprolifática y 2) por su acción curativa o terapéutica sobre las enfermedades infecciosas.⁵⁵

En el primer caso los antimicrobianos se utilizan para prevenir infecciones, otra, es su aplicación en pacientes considerados con riesgo de contraer infecciones. En el segundo caso su uso se limita a la finalidad terapéutica cuando ya esta presente la enfermedad infecciosa, para lograr su resolución.⁵⁶ El uso de antibióticos en la terapia periodontal puede ser por vía sistémica u oral, de aplicación subgingival o por medios irrigadores locales.

La farmacología de los antimicrobianos podemos dividirla en dos componentes: la farmacocinética y la farmacodinamia. Cuando hablamos de las características farmacocinéticas de un fármaco nos estamos refiriendo a su absorción, distribución, metabolismo y eliminación, factores que unidos al régimen posológico determinan la concentración que alcanza el fármaco en el suero y en los tejidos a lo largo del tiempo. Por su parte, la farmacodinamia se ocupa de la interrelación entre las concentraciones séricas del antibiótico y su actividad antimicrobiana

para un determinado microorganismo, utilizando como medida de esta última la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antibiótico para el microorganismo en estudio.⁵⁷

Existen numerosos estudios que demuestran el mejoramiento de la terapia mecánica del raspado y alisado radicular (RAR) junto con agentes antimicrobianos sistémicos y locales. El desarrollo de las resistencias microbianas a los antibióticos es una razón importante que ha limitado el uso de antimicrobianos en periodoncia.

En el caso de diferentes formas de periodontitis, el uso de antimicrobianos sistémicos como el metronidazol, doxiciclina y clindamicina han sido utilizados con gran éxito.

En la selección del antimicrobiano será muy útil tener en cuenta sus parámetros farmacocinéticos. Conocer su absorción oral, biodisponibilidad, volumen de distribución tisular, unión a proteínas, semivida, capacidad de llegada al foco de infección, concentración de fármaco en plasma y tejidos (en el flujo crevicular tendrá mayor interés que en la saliva). También conocer su espectro de acción sobre bacterias odontopatógenas.⁵⁸

Material y métodos

El presente estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México y en el Laboratorio de la Unidad de Odontología Integral y Especialidades en el Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDCS) UANL, así como en Posgrado de Periodoncia de la Universidad Autónoma de Tamaulipas.

El estudio se dividió en dos partes:

- Parte 1. Las cepas utilizadas fueron *Porphyromonas gingivalis* w50 y w83, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC 29522, *Prevotella intermedia* ATCC 25611 y *Tannerella forsythia* ATCC 43037.

Cada una de las cepas fue hidratada y sembrada el caldo de trypticaseína de soya y caldo infusión cerebro corazón para *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* colocadas en una jarra para anaerobios junto con un sobre de Gas Pack® (CO₂ container system) para mantener las condiciones de anaerobiosis estricta (85% N₂, 10% H₂, 5% CO₂) (Figura 1), e incubada a 37°C (incubadora Shel Lab). Cada semana fueron resembrados hasta comprobar su crecimiento al sembrarlo finalmente en una caja de agar sangre y comprobar su presencia. Se tomo una muestra de dos pacientes con diagnóstico de periodontitis crónica avanzada en la Clínica del posgrado en Periodoncia de la UANL. Paciente 1: Masculino de 35 años de edad sin antecedentes patológicos de importancia. Paciente 2: Masculino de 60 años de edad sin antecedentes patológicos de importancia. Ambos con una profundidad de bolsa de 7mm.

Se elimino toda la placa supragingival y se aisló el sector con gasas alrededor. Con tres puntas de papel estériles se colocó cada una en la misma zona de la bolsa periodontal en el sitio más profundo (7mm) en ambos

pacientes, fuciones de gram. Posteriormente se llevo a un tubo Ependorf con caldo de trypticaseína de soya para su transportación al laboratorio.

Ya en el laboratorio de Biología Molecular se llevo a incubación a 37°C. Posteriormente, se resembró en un medio de anaerobiosis estricto y se comprobó crecimiento bacteriano por la turbidez en el caldo y tinción de gram.

Elaboración de la Clindamicina gel y Minociclina gel

2%. Para preparar los diferentes geles fueron utilizados los siguientes componentes: agua destilada, trietanolamina, carbopol, y el antibiótico a las diferentes concentraciones de la clindamicina, y la minociclina para prepararla al 2%, para obtener un gel con la consistencia necesaria para su aplicación clínica.

Dentro de la campana de flujo laminar (Labconco Purifier Class II Biosafe), se abrió la cápsula del antibiótico, se colocó y disolvió en agua destilada, se llevo al vortex para ser uniformemente mezclados, de ahí se tomaron las cantidades de las diferentes concentraciones de los antibióticos y se colocó en 80ml de agua destilada.

Posteriormente, se peso la cantidad de carbopol en una pesa digital (Explorer OHAUS. No. E1RR80 de 1\0.1 mg) y se colocó en el agua destilada y el antibiótico. Se colocó la trietanolamina y se mezcló perfectamente. Tanto los seis botes de clindamicina como la minociclina al 2% se mantuvieron en refrigeración a 4°C.

Prueba de estabilidad farmacológica de la Clindamicina gel.

Para realizar esta prueba se uso el método de difusión en disco, donde fue utilizado el cultivo puro de *Porphyromonas gingivalis*, w50. Se utilizó la minociclina al 2% como control positivo, la clorhexidina 0.2% como comparativo, el antibiótico en experimento, la clindamicina gel al 1% y un control positivo donde no fue colocado ningún medicamento.

Se plaqueron 100µl de la cepa de *P. gingivalis* en las cajas con agar de trypticaseína de soya, se colocó 0.5ml de cada uno de los geles sobre los discos elaborados con papel filtro previamente esterilizados y se colocaron en orden. Finalmente se incubaron a 37°C (Shel Lab) durante 24 horas.

Esta prueba se realizo a las 24 horas, a los 4 y 7 días y a las 4 y 8 semanas de la elaboración del gel de clindamicina al 1% y se realizo por duplicación.

Los geles utilizados en esta prueba fueron almacenados bajo refrigeración a 4°C durante el periodo en experimentación.

- Parte 2. Determinación de la efectividad in vitro de la Clindamicina Gel al 1%.

Se realizo por medio de ensayos en difusión en disco. Los cultivos puestos a prueba para éste experimento fueron: cepa pura de *Porphyromonas gingivalis*, w83, cultivo de la muestra del paciente 1 y el cultivo de la muestra del paciente 2.

Dentro de la cámara de anaerobios (Modelo 830-ABC) se plaquearon 100µl de la cepa y los cultivos en las

cajas con agar sangre por duplicación. Se colocó cada uno de los medicamentos en los discos de papel filtro y se distribuyeron.

Posteriormente, las cajas se colocaron dentro de la jarra para anaerobios junto con un sobre de Gas Pack® (CO₂ container system) para mantener las condiciones de anaerobiosis estricta (85% N₂, 10% H₂, 5% CO₂) y se incubaron a 37°C durante 24 horas.

Obtención de la CMI la CMB de la Clindamicina gel.

Para la obtención de la concentración mínima inhibitoria fue necesario primeramente determinar el tubo 5 de la escala de McFarland 1x10⁹. Para esto, se tomó una colonia de *P. gingivalis*, se diluyó en solución fisiológica, posteriormente, con una pipeta de Pasteur se tomó 1 µl de la solución diluida y se colocó en la cámara de Neubauer, se llevó al microscopio para el conteo celular bacteriano y así calcular la cantidad de bacterias presentes para confirmar la c. Posteriormente, al confirmar la concentración, se realizaron las siguientes diluciones. Se tomó 1 ml del tubo inicial (1x10⁹), se colocó en otro tubo con 9 ml de solución fisiológica, esto mismo se repitió en tres tubos más hasta llegar finalmente a la concentración de 1x10⁶.

El tubo con la concentración 1x10⁶ fue utilizado como referencia inicial (observaciones por turbidez) para las siguientes pruebas con todas las cepas en experimentación.

A partir de estos tubos referencia se prepararon los tubos para cada cepa en esta misma dilución (1x10⁶). Se tomó una colonia de cada caja con cada una de las cepas, y se diluyó en 10 ml de agua estéril.

Posteriormente, se fueron colocando los tubos esterilizados con 1 ml del gel (a) + 1 ml del caldo según la cepa utilizada (b) + 1 ml del cultivo (c), se cerró y se selló con parafilm (d). Se llevaron a incubar durante 18 horas a 37°C.

Todas estas pruebas se realizaron por duplicación para evitar errores en la manipulación del procedimiento.

Posterior a esto, y como lo indica el método de CMI, se tomaron los tubos donde hubo inhibición bacteriana y uno anterior con crecimiento bacteriano (observado por turbidez), y se llevó a cabo la prueba de CMB. Después a la obtención de la CMI, y para obtener la CMB, se utilizaron los siguientes tubos esterilizados: 2 tubos controles (C- y tubo 1), un tubo anterior al reportado como la CMI (tubo 3) y los siguientes tubos donde se observó inhibición bacteriana (tubo 4, 5, 6).

Para realizar la prueba de CMB se tomó 1 ml del gel posterior a la incubación con una jeringa hipodérmica estéril, se colocó una gota (0.5 ml) del gel en las placas de agar sangre, se plaqueó con un asa estéril de vidrio en forma de L, tratando de extenderla por toda la caja. Para la cepa de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se realizó el procedimiento dentro de la cámara de flujo laminar (Labconco Purifier Class II Biosafety) y se llevaron a una jarra junto con un sobre de Gas Pack® (CO₂ container system), y para el resto de las cepas bajo un medio de anaerobiosis dentro de la cámara de anaerobios (Modelo 830-ABC). Por último se llevó a incubación durante 24

horas a 37°C.

Resultados

-Efectividad in vitro de la Clindamicina gel.

Posterior a las 24 horas de incubación se sacaron las cajas de agar sangre para ser observadas y evaluadas. Según marca el método de difusión en disco donde los resultados son reportados como resistentes, sensibles o de sensibilidad intermedia según el tamaño del halo de inhibición.

Para la cepa de *P. Gingivalis* w50 (Figura 1), los resultados fueron los siguientes: para la minociclina 2% fue sensible, para la clindamicina 10 µg/ml fue sensible y para la clorhexidina 0.2% fue de sensibilidad intermedia.

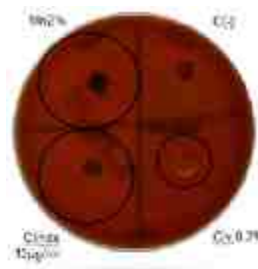


Figura 1
Cepa ATCC w50 *P. Gingivalis*.

Para el cultivo de la muestra del paciente 1 (Figura 2), los resultados fueron los siguientes: para la minociclina 2% fue sensible, para la clindamicina 10 µg/ml fue sensible y para la clorhexidina 0.2% fue de sensibilidad intermedia.



Figura 2.
Cultivo de la muestra del paciente 1.

Para el cultivo de la muestra del paciente 2 (Figura 3), los resultados fueron los siguientes: para la minociclina 2% fue sensible, para la clindamicina 10 µg/ml fue sensible y para la clorhexidina 0.2% fue de sensibilidad intermedia.

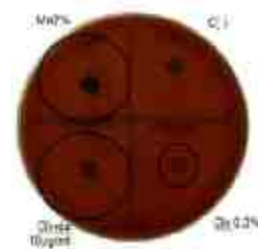


Figura 3.
Cultivo de la muestra del paciente 2.

Los resultados fueron igual para las cajas de duplicación de la prueba, demostrando constancia en el experimento.

Concentración Mínima Inhibitoria.

Los resultados que arrojó la técnica de dilución en caldo para las diferentes cepas y muestras se muestran en la Figuras 4-A,4-B,4-C,4-D,4-E.



4-C



4-A Cultivo Puro: Cepa ATCC w83 *P. gingivalis*.



4-D Cultivo de la muestra Paciente 2.



4-B Cultivo Mixto: Cepa ATCC w50 *P. gingivalis*, Cepa ATCC 25611 *P. intermedia*, Cepa ATCC 43037 *T. forsythia*.



4-E Cultivo Puro: Cepa ATCC 29522 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

CMB y la Unidad Formadora de Colonias (UFC).

Posterior a las 24 horas de incubación, se sacaron las cajas y se colocaron en un negatoscopio para poder ser observadas y contadas el número de colonias crecidas en cada una. Los resultados de la prueba para obtener la CMI y el respectivo conteo de las colonias bacterianas se muestran en el la figura 5.



Continua ⇨

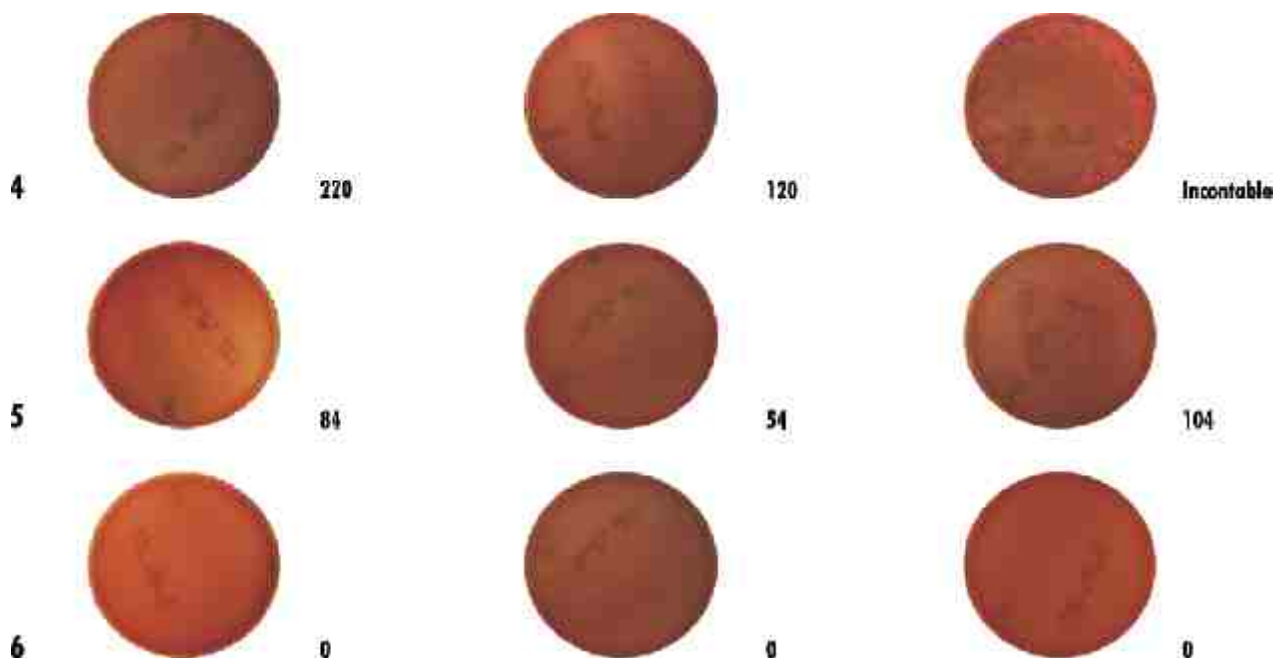


Figura 5.
Tabla de resultados de la CMB y la UFC.

Prueba de estabilidad farmacológica de la Clindamicina gel.

Según se fueron realizando las pruebas de estabilidad farmacológica en los periodos establecidos, los resultados en esta prueba fueron estables en su actividad inhibitoria. Tomando en cuenta que los halos de inhibición en todas las cajas se mantuvieron de igual manera o posiblemente ligeramente más grandes según el tiempo de almacenamiento transcurría. Aunque en términos generales y según el método utilizado, se reportan todas ellas como sensibles a la clindamicina gel al 1% y así se confirma su estabilidad para su almacenado. (Figura 6).



Figura 6.
Reporte de los halos de inhibición a lo largo de los periodos de almacenamiento del gel de Clindamicina.

Discusión

En éste estudio fue posible elaborar un protocolo reproducible y factible para la obtención de datos estrictamente necesarios para la elaboración y prueba de antibióticos en gel. Datos como el método de elaboración, su concentración mínima inhibitoria (CMI), su concentración mínima bactericida (CMB) y que tan estable es el antibiótico en gel al ser almacenado por periodos de tiempo mayores.

Lo que nos da la posibilidad de analizar y comprobar éste y otros métodos de elaboración de fármacos y así entender la posología de los mismos.

Según el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas la CMI de la clindamicina vía oral es de 2-3µg/ml. En nuestro estudio la CMI para la clindamicina gel fue de 7µg/ml y de 10µg/ml para *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, lo que evidencia que posiblemente la composición de la fórmula o su estado físico modifican los resultados.

En el estudio de Gordon, Walker y Socransky (1990) donde analizan la eficacia de la clindamicina hidrclorada vía oral en el tratamiento de periodontitis refractaria, recalcan la gran efectividad de este antibiótico sobre las bacterias causantes, sin embargo marcan a la colitis pseudomembranosa como un importante efecto secundario en el uso indiscriminado y por periodos largos de la clindamicina vía oral.⁵⁴ En nuestro estudio al determinar la efectividad in vitro de la clindamicina gel como terapia local, nos permite evitar la aparición de efectos adversos asociados a la administración oral.

Jorgensen (2000) en su estudio del uso responsable de antibióticos en periodoncia, mostro que la clindamicina vía oral se obtienen CMI muy bajas frente a bacterias anaerobias, mientras que *A. actinomycetemcomitans* se muestra resistente.⁵⁵ Kaplan A y cols, (1989) reportan a *A. actinomycetemcomitans* resistente tanto a metrodidazol como a clindamicina, en su estudio del análisis de *A. actinomycetemcomitans* en la enfermedad periodontal.⁵⁶

En nuestro trabajo pudimos comprobar que según nuestros experimentos, en la exposición a *A. actinomycetemcomitans* resultó ser más resistente que el resto de los microorganismos, sin embargo se logró inhibición al aumentar la cantidad del antimicrobiano.

Craig (1998) en su estudio de farmacocinética y farmacodinamia de antibióticos para realizar dosificaciones racionales a los pacientes, concluyo que la clindamicina debe mantener concentraciones superiores a la CMI y durante el mayor tiempo posible para obtener efectos bactericidas.⁵⁷ Según nuestros procedimientos, en la elección de la concentración mayor del antimicrobiano se tomó la concentración de 3mg (1%) es casi mil veces más que la CMI resultada. Concentración que es utilizada en los estudios ya existentes.⁴⁷⁻⁵³

Anwar y col, nos dicen que: "Cabe consignar que una alta concentración de un antibiótico en el surco gingival no necesariamente puede asociarse a un marcado efecto antimicrobiano, por la estructura del biofilm que llega a inactivar un antibiótico. Por consiguiente, el efecto de un

antimicrobiano sobre bacterias dispuestas en un biofilm, puede requerir concentraciones mayores que aquellas detectadas in vitro".⁵⁸

Nuestro estudio por ser in vitro no tiene el alcance para abarcar todos los factores que pueden modificar la efectividad in vivo del fármaco, por eso debe continuar la línea de investigación a estudios clínicos.

Conclusiones

Según los resultados obtenidos en el trabajo realizado, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1. La Clindamicina gel es un fármaco efectivo en la inhibición in vitro de bacterias periodontopatógenas.
2. La CMI de éste fármaco va de 7-10µg/ml.
3. La Clindamicina gel demostró estabilidad al almacenado bajo.

Bibliografía

- 1.-Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana 013-SSA2-1994 para la prevención y control de enfermedades bucales. 1994, D.O.F. 21-01-1995, modificada D.O.F. 24-01-2001; 9.1.5:p.9.
- 2.-Beck, J.D., García, R.J., Heiss, G., Vokonas, P.S., Offenbacher, S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J.Periodontol* 1996; 67: 1123-1137.
- 3.-Mattila, K.J., Valtonen, V.V., Nieminen, M., Huttunen, J.K. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 588-592.
- 4.-Scannapieco, F.A., Stewart, E.M., Mylotte, J.M. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20:740-745.
- 5.-Bascones Martínez, A., Manso Platero. Infecciones odontógenas de la cavidad oral y región maxilofacial. *Salamanca* 1994 p. 65-86.
- 6.-Gay Escoda, C., Berini Aytès. La infección odontogénica: concepto, etiopatogenia, bacteriología y clínica. *Madris Ergon*; 1997 p. 1-33.
- 7.-Noguero Rodríguez, B., Liébana Ureña, J., Castillo Pérez. *Microbiología periodontal y periimplantaria*. Madrid. Interamericana McGraw Hill 1995 p. 465-92.
- 8.-Socransky, S.S. Criteria for the infection agents in dental caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979;6:16-21.
- 9.-Giuseppe Perinetti, Michele Paolantonio. Clinical and microbiological effects of subgingival administration of two active gels on persistent pockets of chronic periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol* 2004; 31: 273-281.
- 10.-Lindhe, Lang, Karring. *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 5ª Ed. 2008. Tomo 1. Editorial Panamericana. pag. 207, 208.
- 11.-Grossi, S.G., Zambon, J.J., Ho, A.W., Koch, G. et al. Assessment of risk form periodontal disease. I, Risk indicators for attachment loss. *J. Periodontol* 1994; 65 (3): 260-267.
- 12.-Mcdonald, J.B., Gibbons, R.J., Socransky. Aspects of the pathogenesis of mixed anaerobic infections of mucous membranes. *Journal od Dental Research* 1963, 42, 529-44.
- 13.-Carter, K.C. (1987) *Essays of Robert Koch*. New York. Greenwood Press, pp. XVII-XIX, 161.
- 14.-Newman, M.G., Socransky, S.S., Savitt, E.D., Propas, D.A. and Crawford 1976. Studies of microbiology of periodontosis. *Journal of Periodontol*, 47, 373-79.
- 15.-Slots, J. 1976. The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 84, 1-10.
- 16.-Mandell, R.L., Socransky, S.S. 1981. A selective médium for *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and the incidence of the organism in juvenile periodontitis. *Journal of Periodontology* 52, 593-598.
- 17.-Genco, R.J., Slots, J., Mouton, 1980. Systemic immune responses to oral anaerobic organisms. In: Lambe, DW. *Anaerobic Bacteria Selected Topics*. New York Plenum Press. 227-293.
- 18.-Listgarten, M.A., Lai, C.H. 1981. Comparative antibody titres to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects. *Journal of Clinical Periodontology* 8, 154-64.
- 19.-Baehni, P., Tsai, C.C., McArthur, W.P., Hammond, B.F. and Taichman, N.S. 1979. Interaction of inflammatory cells and oral microorganisms. VII Detection of

- leukotoxic activity of a plaque-derived gram-negative microorganism. *Infection and Immunity* 24, 233-43.
- 20.-Saiki, K., Konishi K., Gomi, T. Nishihara, T. Yoshikawa 2001. Reconstitution and purification of cytolethal distending toxin of *Actinobacillus actinomyces-temcomitans*. *Microbiology and Immunology* 45, 497-506.
- 21.-Irving, J.T., Socransky, S.S. and Tanner. 1978. Histological changes in experimental periodontal disease in rats monoinfected with gram-negative organisms. *Journal of Periodontal Research* 13, 326-332.
- 22.-Negroni, Marta. *Microbiología Estomatológica. Fundamentos y guía práctica*. 2ª Ed. 2009. Editorial Médica Panamericana. cap 20.
- 23.-Oliver, W.W y Wherry, W.B. (1921) Notes on some bacterial parasites of the human mucous membranes. *Journal of Infectious Diseases* 28, 341-345.
- 24.-Madianos, P.N., Lief, S., Murtha, A.P. Boggess. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Annals of Periodontology* 175-182.
- 25.-Bragd, L., Dahlen, G., Wikstrom, M. (1987). The capability of *Actinobacillus actinomyces-temcomitans*, *Bacteriodes gingivalis* and *Bacteriodes intermedium* to indicate pregressive periodontitis; a retrospective study. *Journal periodontal*. 14, 95-99.
- 26.-Haffajee, A.D., Socransky, S.S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases In: Socransky, SS, Haffajee AD. *Microbiology and Immunology of Periodontal Diseases*. *Periodontology* 2000 5, 78-111.
- 27.-Tanner, A.C.R., Haffer, C., Bratthall, G.T., Visconti, R.A. and Socransky S.S. (1979). A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *Journal of Clinical Periodontology* 6, 278-307.
- 28.-Socransky, S.S., Haffajee, A.D., and Dzink, J.L. (1988). Relationship of subgingival microbial complexes to clinical features at the sampled sites. *Journal of Clinical Periodontology* 15, 440-444.
- 29.-Lee, J.Y, Yi, N.N., Kim, U.S. (2006). Porphyromonas gingivalis heat shock protein vaccine reduces the alveolar bone loss induced by multiple periodontopathogenic bacteria. *Journal periodontal research*. 41, 10-14.
- 30.-Bodet, C., Chandad, F. and Grenier, D. (2006). Inflammatory responses of a macrophage/epithelial co-culture to mono and mixed infections with *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia*. *Microbes and Infection*. 8, 27-35.
- 31.-Hillmann, G., Gogan, S. (1998). Histopathological investigation of gingival tissue from patients with rapidly progressive periodontitis. *Journal of Periodontology*. 69, 195-308.
- 32.-Rooney, J., Wade, W.G. (2002). Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*. 29, 342-350.
- 33.-Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Smith, C. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology* 25, 134-144.
- 34.-Liñares, J., Martín-Herrero, J.E. Bases farmacomicrobiológicas del tratamiento antibiótico de las enfermedades periodontales y periimplatarias. *Avances en Periodoncia*. Vol. 15, 3 - Diciembre 2003.
- 35.-Yi Xu., K. Hoffling, R. Fimmers. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planning in the treatment of cronic periodontitis. *J. Periodontol August* 2004. 75, no. 8. 1114-1118.
- 36.-Craig, W.A. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infec Dis* 1998; 26: 1-12.
- 37.-Bollen, C.M.L., Quirynen, M. Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. *J. Periodontol*. 1996. 67, 1143-1158.
- 38.-Cugini, M.A., Haffajee, A.D., Smith, C., Kent, R.L., Socrnasky, S.S. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameter of periodontal diseases: 12- month results. *J. Clin Periodontol* 2000, 27, 30-36.
- 39.-Quirynen, M., Teeughels, W., De Soete, M., Ven Steenberghe, D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of cronic adult periodontitis. Microbiological aspects. *Periodontol* 2000. 2002, 28, 72-90.
- 40.-Slots, J., Ting, M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2002, 28, 106-176.
- 41.-S. Eick, T., Seltmann, W. Pfister. Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm an in vitro study. *J. Clin Periodontol* 2004; 31: 376-383.
- 42.-Bascones Martínez, A., Manso Platero, F.J. Tratamiento de las infecciones orofaciales de origen bacteriano. En: Bascones Martínez A, Manso Platero FJ, eds. *Infecciones orofaciales. Diagnóstico y Tratamiento*. Madrid: Avances Médico-Dentales; 1994. p. 89-116.
- 43.-Mombelli, A., Lehmann, B., Tonneti, M. (1997). Clinical response to local delivery of tetracycline. *Clinical microbiological and radiological results*. *Clinical Oral Implants Research* 12, 287-294.
- 44.-Eakle, W., Ford, C., Boyd, R. (1986). Depth of penetration in periodontal pockets with oral irrigation. *Journal of Clin Periodontol*. 13, 39-44.
- 45.-Mombelli, A., Feloutzis, A., Bragger, U. (2001). Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. *Clinical Oral Implant Research*. 12, 287-294.
- 46.-Renvert, S., Leese, J., Dahlen, G. (2006). Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *Jornal of Clinical Periodontology*, 33, 362-369.
- 47.-Sandor, G.K.B., Low, D.E., Judd, P.L., Davidson, R.J. Antimicrobial treatment options in the management of odontogenic infections. *J Can Dent Assoc* 1998;64:508-14.
- 48.-Jorgensen, M.G., Slots, J. Responsible use of antimicrobials in periodontics. *J Calif Dent Assoc* 2000;28:185-93.
- 49.-Walker, C., Gorden, J. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1990;61:692-8.
- 50.-Tonetti, M.S. Advances in periodontology. *Prim Dent Care* 2000;7:149-52.
51. Golub LM, Ryan ME, Williams RC. Modulation of the host response in the treatment of periodontitis. *Dent Today* 1998;17:102-6.
- 52.-E. Sauvetre. The Effect of Clindamicyn Gel insert in periodontal pockets, as observed on smears and cultures. *Infection* 1993. Vol 21 No. 4. p.245-55.
- 53.-Eick, S., Pfister, W., Fiedler, D. Clindamycin promotes phagocytosis and intercellular killing of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes: an in vitro study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000, 46, 583-588.