

Infecciones orofaciales de origen odontogénico

José Luis Gutiérrez Pérez ⁽¹⁾, Evelio José Perea Pérez ⁽²⁾, Manuel M^a Romero Ruiz ⁽³⁾, José Antonio Girón González ⁽⁴⁾

(1) Médico Estomatólogo. Cirujano Oral y Maxilofacial. Jefe del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Profesor Titular Vinculado de Cirugía Bucal y Director del Máster Universitario de Cirugía Bucal. Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla

(2) Catedrático Director del Departamento de Microbiología. Facultades de Medicina y Odontología. Universidad de Sevilla

(3) Médico Estomatólogo. Máster en Cirugía Bucal. Profesor del Máster Universitario de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de Sevilla y del Equipo Docente de Cirugía Bucal. Facultad de Odontología, Universidad de Sevilla

(4) Médico especialista en Medicina Interna. Profesor Titular del Área de Medicina, Departamento de Medicina de la Universidad de Cádiz. Vinculado al Hospital Puerta del Mar de Cádiz, Servicio de Medicina Interna. España

Correspondencia:

Dr. José Luis Gutiérrez Pérez

E-mail: jlgp@us.es

Recibido: 9-05-20043 Aceptado: 16-11-2003

Indexed:

-Index Medicus / MEDLINE
-EMBASE, Excerpta Medica
-Índice Médico Español
-IBECs

Gutiérrez-Pérez JL, Perea-Pérez EJ, Romero-Ruiz MM^a, Girón-González JA. Infecciones orofaciales de origen odontogénico. *Med Oral* 2004;9:280-7.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

La naturaleza polimicrobiana de las infecciones odontógenas así como la heterogeneidad de los cuadros clínicos asociados son consecuencia de la diversidad de la microbiota bucal y de la complejidad anatómica y funcional de la cavidad oral. Así mismo, estos procesos pueden dar lugar a múltiples complicaciones que pueden limitarse a afecciones locales o derivar hasta compromisos sistémicos.

En el tratamiento farmacológico de estas infecciones es crucial la elección del antibiótico y la pauta posológica más eficaces. La farmacodinamia proporciona los parámetros que hacen posible valorar como varía la actividad de los antibióticos en función del tiempo.

Como norma general, en el manejo inicial de las infecciones orofaciales en el adulto, incluidas las infecciones odontógenas, se utilizará amoxicilina/ac. Clavulánico en dosis de 875 mg de amoxicilina y 125 mg de ac. clavulánico pautado cada 8 horas. El cumplimiento terapéutico es clave para evitar la aparición de resistencias, por lo que se ha de maximizar la aceptación por parte de los pacientes. En este sentido se ha demostrado que la nueva presentación de 2000/125 mg de Augmentine Plus pautado cada 12 horas tanto en profilaxis como tratamiento disminuye significativamente la tasa de complicaciones infecciosas derivada de la extracción del tercer molar.

Palabras clave: *Infecciones odontógenas, amoxicilina/ac clavulánico, CMI, betalactámicos.*

Este artículo resume las ponencias presentadas en el Curso de Infecciones Orofaciales celebrado el 28-29 de noviembre de 2003 en Sanlúcar de Barrameda, Cádiz.

INTRODUCCION

La heterogeneidad de los cuadros clínicos agrupados bajo el término "infecciones orofaciales" viene determinada tanto por la complejidad morfológica de la cavidad bucal, así como por la encrucijada anatómica y funcional que representa. Así, se distinguen múltiples y variables formas de infecciones odontógenas, periodontales, periimplantarias etc. La elevada incidencia de algunos de estos cuadros confiere gran importancia y actualidad a estas patologías. Concretamente, las infecciones odontógenas resultan de especial interés debido a la intensidad local de los síntomas y el riesgo asociado de pérdida de piezas dentarias y compromisos sistémicos a nivel retrofaríngeo, sinusal, cardíaco, articular, etc.

En aquellas ocasiones en que el tratamiento farmacológico está indicado, éste puede limitarse a un enfoque meramente complementario o bien buscar el control del agente infeccioso. La aproximación etiológica y curativa es la que en última instancia proporcionará la eliminación definitiva del agente causal. Por lo tanto, resulta de gran importancia que el profesional de la medicina odontológica conozca los aspectos farmacodinámicos, farmacocinéticos y microbiológicos inherentes a la quimioterapia antibacteriana de estas infecciones.

La gran variedad anatómica y tisular existente en la cavidad bucal, entre otros factores, hace posible la convivencia de diferentes ecosistemas microbianos, cada uno con características metabólicas y nutricionales específicas y todos ellos conviviendo dentro de un delicado equilibrio ecológico. Por otro lado, la proporción de las distintas especies bacterianas varía en función de diversos factores tales como, edad, dieta, higiene oral, presencia de caries o de enfermedad periodontal, tratamiento antimicrobiano previo y/o concomitante, estado de

inmunosupresión y determinados factores genéticos y raciales (1, 2). En conjunto, en la boca existe una microbiota saprofita endógena compuesta por más de 500 especies bacterianas (3). Los géneros *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium* y *Actinomyces* representan más del 80% de toda la microbiota cultivable y algunos de ellos son productores de betalactamasas, lo que supone el principal problema en el tratamiento con antibióticos betalactámicos (1). No es frecuente aislar bacilos gramnegativos facultativos en adultos sanos y su detección suele venir condicionada por factores como edad avanzada, enfermedad periodontal activa, inmunodepresión, etc. (4).

Aunque pueden aislarse en toda la boca, distintas bacterias presentan un marcada predilección por determinados nichos ecológicos. La acumulación de microorganismos en los distintos tejidos bucales y la consiguiente formación de placa bacteriana dependen de múltiples factores entre los que cabe citar factores fisicoquímicos, fundamentalmente características cualitativas y cuantitativas de la saliva, mecánicas (frecuencia y técnicas de cepillado, estado de higiene bucal,...) y de interacción con el huésped (adhesión a la mucosa o el esmalte, mecanismos inmunológicos,...).

La naturaleza polimicrobiana de las infecciones odontógenas favorece que se produzcan fenómenos de simbiosis y de sinergia bacteriana. Generalmente, el proceso infeccioso estará desencadenado a partir de caries que progresan a través del esmalte y la dentina hasta invadir la pulpa dentaria. Hasta el inicio de la pulpitis, las bacterias implicadas serán principalmente aerobias. Sin embargo su proliferación originará condiciones de anaerobiosis y la necrosis del paquete vasculonervioso pulpar, creándose así condiciones favorables para el crecimiento de bacterias anaerobias facultativas y, posteriormente, de anaerobias estrictas principales responsables de los procesos infecciosos que afectan, entre otras localizaciones, a los planos profundos cervicofaciales.

Para poder realizar un manejo eficaz de estos procesos resulta fundamental la realización de una correcta y completa historia clínica que proporcione suficiente información, con el objeto de descartar y/o identificar patologías de base o procesos silentes concomitantes que puedan agravar o enmascarar la situación en sus primeros estadios, con el fin de realizar una aproximación diagnóstica y etiológica lo más exacta posible. Con respecto a los aspectos terapéuticos, resulta esencial el momento en el que se instaura el tratamiento del proceso infeccioso, ya que en las situaciones de procesos patológicos prolongados y/o cronicados, el manejo terapéutico de las especies que han ido evolucionando hasta crear un estado de anaerobiosis estricto resulta mucho más complejo y tedioso. La variabilidad y complejidad inherente a la microbiota bacteriana hacen que las posibles estrategias de tratamiento estén sujetas a condicionantes completamente distintos dependiendo de la fase en que se encuentre el proceso infeccioso. Así, se podrá emplear un enfoque terapéutico-odontológico, farmacológico o quirúrgico o una aproximación que sincronice las tres anteriores en distintos momentos y con mayor o menor intensidad.

El carácter polimicrobiano de las infecciones odontógenas justifica la utilización y combinación de antibióticos de amplio

espectro con actividad frente a bacterias aerobias y anaerobias. Tradicionalmente, se han utilizado antibióticos betalactámicos como penicilina, ampicilina y amoxicilina en el tratamiento de las infecciones odontógenas debido a que su espectro de actividad presenta especial coincidencia con las bacterias de la cavidad bucal, tanto aerobias como anaerobias (5). Sin embargo, estos agentes se han dejado de utilizar de forma aislada como consecuencia de la aparición en los últimos años de cepas productoras de betalactamasas que justifican las resistencias a los antibióticos betalactámicos y, por tanto, el fracaso terapéutico (6,-8). La asociación de un antibiótico betalactámico con un agente inhibidor de betalactamasas, como la amoxicilina con ácido clavulánico, reestablece la actividad de la primera frente a dichas bacterias (9,10). Actualmente, la combinación amoxicilina/ác.clavulánico está considerada como un antibiótico de primera línea en el tratamiento de las infecciones odontógenas gracias a su amplio espectro de actividad (10).

ETIOPATOGENIA Y EVOLUCION DE LA INFECCION ODONTOGENA

La sintomatología aguda que presenta un paciente con infección de origen odontogénico origina, entre otros, signos como tumefacción, dolor, induración, trismus, odinofagia e incluso cuadros sistémicos de afectación grave cuando determinadas infecciones progresan y evolucionan de forma descontrolada. Como se ha mencionado anteriormente, la causa más frecuente de infección odontógena es la caries, la cual conduce a una necrosis pulpar y, posteriormente, a un absceso periapical o a una periodontitis apical aguda. Existen otras causas menos frecuentes como la invasión de la pulpa dental por canalículos secundarios a partir del ligamento periodontal o desde el ápice en los casos de enfermedad periodontal activa. Es necesario tener en cuenta también las inoculaciones microbianas producidas en el paquete vasculonervioso secundarias a traumatismos dentofaciales, pequeños traumas repetidos por maloclusiones dentarias o bruxismo, estas últimas más habituales en ancianos. Una vez que se establece la infección periapical, ésta tiende a expandirse por las vías de salida que ofrecen menor resistencia. Lo más frecuente es que se extienda hacia la cortical ósea vestibular una vez que el componente infeccioso, inicialmente subperióstico, haya roto esta membrana originando un absceso a este nivel que suele evolucionar originando una fístula vestibular. En otras ocasiones, el componente infeccioso se propaga hacia espacios profundos cervicofaciales a través de las aponeurosis musculares y tejidos blandos, complicando la evolución del proceso y originando abscesos a este nivel. Si este tipo de celulitis que afecta a espacios profundos evoluciona de forma descontrolada, puede consolidar el proceso con consecuencias letales debido a la proximidad de la cavidad bucal con los espacios deglutorios, respiratorios y mediastínicos, hecho del cual se deriva la consecuencia del tratamiento precoz de este tipo de infecciones.

COMPLICACIONES DE LA INFECCION ODONTOGENA

Las infecciones odontógenas pueden extenderse hacia espacios anatómicos vecinos por contigüidad o bien diseminarse vía hematógena hacia otras localizaciones, dando lugar en ambos casos, a complicaciones de naturaleza sistémica.

Las complicaciones por extensión directa de estas infecciones son, entre otras, sinusitis maxilar, infecciones intracraneales, osteomielitis de los maxilares, tromboflebitis yugular supurada, erosión carotídea, etc, dependiendo del área anatómica afectada en concreto, siendo la afección del mediastino la que puede conducir a la muerte del paciente.

En concreto, la osteomielitis a nivel mandibular puede aparecer como consecuencia de un proceso infeccioso periapical no controlado, aunque existen una serie de factores predisponentes, fundamentalmente todos aquellos relacionados con un estado de inmunosupresión.

En los casos de mediastinitis, así como de erosión de una arteria carotídea, ambas suponen complicaciones de desenlace fatal, ya que, durante su curso, comprometen tanto la vascularización cerebral, como la viabilidad de las vías respiratorias. Los procedimientos dentales se asocian con frecuencia a bacteriemias transitorias en las que se ven involucrados microorganismos que se pueden asentar sobre las válvulas cardíacas o sobre dispositivos protésicos, desembocando en procesos de endocarditis bacteriana en infecciones de dichos dispositivos. Las bacteriemias se puede asociar prácticamente a cualquier manipulación interna, incluyendo los tratamientos dentales, de ahí la recomendación de la profilaxis ante determinados procedimientos dentales con el fin de evitar complicaciones por diseminación de la infección vía hematógena. De hecho se han comunicado casos de bacteriemias transitorias asociadas al simple consumo de chicle o al simple cepillado dental, aunque normalmente sin ninguna repercusión clínica.

La profilaxis estándar se realiza con amoxicilina en dosis de 2g vía oral (en adultos) 60 minutos antes de realizar alguno de estos procedimientos (11). Cuando no sea posible su administración oral, se recomienda aplicar ampicilina 2g intramuscular (en adultos) o intravenosa 30 minutos antes, mientras que en los casos de hipersensibilidad a los betalactámicos se utilizarán como alternativa clindamicina, claritromicina, o cefalosporina tipo cefalexina.

Ante cualquiera de los siguientes aspectos, el paciente con infección odontógena ha de ser derivado al hospital:

- aparición de trismus
- dificultad respiratoria
- trastornos fonatorios o deglutorios
- sospecha de afectación de espacios anatómicos profundos
- afectación progresiva del estado general del paciente (fiebre alta y malestar)
- respuesta inadecuada al tratamiento ambulatorio previo

FARMACODINAMIA ANTIBIOTICA

Dentro de la farmacología, la farmacocinética se ocupa del estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos; factores que, junto a la posología, determinan

la concentración del fármaco en el suero y en los tejidos a lo largo del tiempo y, por lo tanto, la intensidad y duración del efecto terapéutico. Éste también depende de la biodisponibilidad del agente, es decir de la fracción inalterada de un fármaco que llega a la circulación sistémica, tras su administración por cualquier vía.

La farmacodinamia antibiótica interrelaciona las concentraciones plasmáticas de un antibiótico y su actividad antimicrobiana frente a un determinado microorganismo. En el estudio y predicción de la actividad antibiótica de determinados agentes, se suelen emplear curvas de concentración plasmática en función del tiempo. Estas curvas representan la farmacocinética del antibiótico, de forma que a tiempo "0" no existe todavía antibiótico en sangre; el trazado asciende desde la administración hasta alcanzar la concentración plasmática máxima; a continuación, el antibiótico comienza a ser eliminado y la curva desciende hasta alcanzar un punto en el que los niveles de antibiótico no son ya detectables. En estas gráficas también es habitual representar el valor de la "Concentración Mínima Inhibitoria" o CMI(12), obtenida por diversos métodos en el laboratorio de microbiología a partir de cultivos del patógeno. De esta manera, estas curvas pueden utilizarse para determinar en qué medida y durante cuánto tiempo los niveles plasmáticos de antibiótico se encuentran por encima de la CMI, lo cuál se utiliza para predecir en primera instancia la eficacia de penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, claritromicina y clindamicina. Otro parámetro farmacodinámico de extraordinaria importancia a la hora de predecir la eficacia de algunos antibióticos es el "Área Bajo la Curva partido por la CMI (ABC/CMI). Fig. 1



Fig. 1. Concentración plasmática de antibiótico: *Plasmatic concentration of antibiotic*
Tiempo: *Time*
CMI frente a un patógeno dado: *MIC against a certain pathogen*

Si la curva de concentración queda notablemente por encima de la CMI, y suponiendo una cinética similar en el foco de infección, es razonable esperar que el antibiótico sea eficaz frente al patógeno. Otro parámetro farmacodinámico empleado es el cociente C_{max}/CMI . La posibilidad de obtener éxito terapéutico en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas con aminoglucósidos y fluorquinolonas se ha puesto en relación con cocientes $C_{max}/CMI > 8$.

Se entiende por EPA (Efecto Post Antibiótico) el período de tiempo en el que perdura la inhibición del crecimiento bacteriano, tras una exposición de un microorganismo a un antimicrobiano y una vez que éste ha desaparecido. No se ha de confundir este efecto con el que puedan ejercer concentraciones subinhibitorias de antimicrobiano, ya que el EPA es posterior a las mismas.

El mecanismo subyacente del EPA no es bien conocido y su duración aumenta con las concentraciones de antibiótico y con la prolongación de la exposición del microorganismo al mismo. Los antibióticos que tienen un EPA prolongado permiten una dosificación más espaciada o discontinua.

Los parámetros farmacodinámicos que se relacionan con la eficacia bacteriológica y la eficacia clínica varían en función del antibiótico. Es importante tener en cuenta estos parámetros a la hora de elegir el antibiótico y la pauta posológica más adecuada del mismo con objeto de obtener la máxima capacidad de erradicación y el mínimo potencial para desarrollar resistencias. Algunos antibióticos presentan una acción mantenida, por lo que no es necesario superar en gran medida la CMI. Otros agentes se caracterizan por disponer de un prolongado efecto post-antibiótico, alterando las estructuras de la bacteria y la síntesis de las proteínas de forma duradera, con lo que el efecto inhibitorio persiste a lo largo de un periodo de tiempo mayor. Según su actividad y la duración de su efecto, los antimicrobianos se clasifican en dos grandes grupos: concentración-dependientes y tiempo-dependientes.

-Antimicrobianos concentración-dependientes

Este primer grupo estaría representado por los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas fundamentalmente, aunque también forman parte del mismo los cetólidos, la azitromicina y la vancomicina (13).

Se trata de antibióticos con un prolongado efecto post-antibiótico y cuyo efecto bactericida máximo, acontece cuando las concentraciones séricas del antibiótico son cuatro veces superiores a la CMI.

El mayor efecto de estos agentes se consigue alcanzando picos séricos máximos muy altos por medio de una única dosis diaria (la cual comporta una eficacia similar a la del esquema clásico de dosificación, pero con menores coste y toxicidad). Lo deseable en este grupo es que la dosificación obtenga una concentración de antibiótico como mínimo 10 veces la CMI durante las primeras 24 horas.

-Antimicrobianos tiempo-dependientes

A este segundo grupo pertenecen fundamentalmente los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas), aunque también lo hacen los macrólidos (eritromicina, claritromicina) y la clindamicina.

Se caracterizan por mantener concentraciones ligeramente superiores a la CMI durante el mayor tiempo posible. En este grupo de antibióticos, las concentraciones mayores de 4-5 veces la CMI no se traducen, generalmente, en un mayor efecto bactericida. Por este motivo, es importante administrar estos antibióticos con una posología acorde con las características farmacodinámicas, tanto en relación a su dosis como al número de tomas (14).

En estos casos, el éxito terapéutico requiere prescribir una do-

sis mantenida o un preparado de liberación lenta que garantice que la concentración de antibiótico superará la CMI del patógeno durante el intervalo entre dosis; si se supera a lo largo del 40-50% del intervalo entre dosis se conseguirá un efecto bactericida, consiguiendo una buena eficacia bacteriológica (erradicación) y, en consecuencia, una buena eficacia clínica.

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Tanto la enfermedad periodontal como la periimplantaria presentan una etiología bacteriana, por tanto, su tratamiento será el mismo que para las infecciones odontógenas: odontológico, farmacológico (antibiótico) y quirúrgico.

Las bacterias acantonadas generan mecanismos a distancia de índole inmunopatogénica que guardan relación con la diabetes, la enfermedad coronaria o los recién nacidos de bajo peso, por lo que se instaura inicialmente una antibioterapia empírica (15). Los cultivos posteriores permitirán conocer si el antibiótico administrado es el correcto o no y, en función de ello, tomar las decisiones oportunas.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA INFECCION ODONTOGENA

Se debe realizar una toma de cultivo lo antes posible con el fin de conocer la composición de la microbiota causal de la infección y la identidad exacta de los microorganismos presentes. De esta forma, se podría rectificar el tratamiento antibiótico empírico en caso de que no sea adecuado, o bien continuar con él si es apropiado para los patógenos causantes de la infección. Actualmente, el antibiótico recomendado en las infecciones orofaciales es amoxicilina/ác.clavulánico debido, entre otras características, a su facilidad de administración y a su acción bactericida, especialmente frente al grupo de los *Streptococcus*. La pauta general para el manejo inicial de las infecciones orofaciales en el adulto, incluidas las infecciones odontógenas, es amoxicilina/ac. clavulánico en dosis de 875 mg manteniendo 125 mg de ácido clavulánico en pautas cada 8 horas, con lo que se logra superar durante mayor tiempo la CMI, aumenta la superficie del área bajo la curva y mejora el perfil de curación de los pacientes, al tiempo que se genera un número menor de resistencias. Con la nueva dosificación de 2.000/125 mg de Augmentine Plus, pautado cada 12 horas, se reducirá el número de administraciones diarias, con la consiguiente mejora del cumplimiento, a la vez que se consiguen concentraciones más adecuadas frente a los patógenos responsables de la infección. Recientemente se ha presentado un estudio en el que se evaluaba la eficacia de amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg en la prevención de complicaciones infecciosas tras la extracción del tercer molar. En este estudio se comparó amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg en profilaxis (una dosis antes de la cirugía), amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg en tratamiento (una administración cada 12 horas durante 5 días siguiendo a la intervención) y placebo. La administración de amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mg tanto en profilaxis como en tratamiento disminuyó significativamente la tasa de complicaciones infecciosas derivada de la extracción del tercer molar comparada con placebo (5,3% en el grupo de profilaxis,

2,7% en el grupo de tratamiento y 16% en el grupo de placebo; $p > 0,007$). Adicionalmente se produjo una también una resolución más rápida de los síntomas ($p < 0,002$) y una reducción en el consumo de analgésicos ($p < 0,003$) en los grupos que recibieron el antibiótico (16).

En las infecciones graves puede administrarse amoxicilina/ác. clavulánico por vía parenteral. En casos de hipersensibilidad, la alternativa sería la clindamicina asociada con un aminoglicósido.

Existen casos especiales, como la población de mujeres embarazadas, en los que se puede pautar amoxicilina como tratamiento empírico, sin añadir ácido clavulánico hasta no disponer de un antibiograma.

Otros factores a considerar en el tratamiento

Por otra parte, es necesario tener en cuenta las características individuales de cada paciente (edad, talla, peso, estado inmunológico, etc.) y la localización y naturaleza del foco infeccioso, pues las concentraciones y tipo de antibiótico variarán, fundamentalmente, en función de ambos factores.

Otro aspecto importante a tener en cuenta son los mecanismos de resistencia del microorganismo, independiente de que sean expresados o no por parte de la bacteria patógena, con el fin de adelantarse a un posible fracaso terapéutico.

En la actualidad, existen otros puntos a considerar como las llamadas funciones sociales. Es decir, es importante que el paciente sufra el menor número de efectos secundarios posible y que se minimice el impacto medioambiental. Por ejemplo, las quinolonas no se metabolizan y se eliminan sin sufrir cambios, sin embargo, los betalactámicos se degradan y tienen un efecto menor en el medio ambiente.

ENGLISH

Orofacial infections of odontogenic origin

GUTIÉRREZ-PÉREZ JL, PEREA-PÉREZ EJ, ROMERO-RUIZ MM^a, GIRÓN-GONZÁLEZ JA. OROFACIAL INFECTIONS OF ODONTOGENIC ORIGIN. *MED ORAL* 2004;9:280-7.

ABSTRACT

The polymicrobial nature of the odontogenic infections as well as the variety of associated conditions are a consequence of the diversity of the buccal microbiota and the anatomical and functional complexity of the oral cavity. In addition to this, all these processes can give way to multiple complications which range from the local to the systemic level.

The appropriate choice of antibiotic and posology is crucial in the successful management of these infections. Pharmacodynamics provides those parameters that make it possible to assess how antibiotics activity varies in time. As a general rule, the first step in the initial management of orofacial infections in adults, included odontogenic infections, will be the administration of 875 mg of amoxicillin and 125 mg of clavulanic every 8 hours.

Therapeutic compliance is paramount to avoid resistance, therefore patient's acceptance must be sought. In this sense, it has been proved that Augmentine Plus (2000/125) every twelve hours both as prophylaxis and as treatment significantly decreases the rate of infective complications associated to extraction of the third molar.

Key words: *Odontogenic infections, amoxicillin/clavulanic, MIC, betalactam*

INTRODUCTION

The morphological complexity of the oral cavity as well as it being a functional and anatomical crossroads brings about the great variety of conditions classified as "orofacial infections". Thus, we distinguish between multiple and variable forms of odontogenic infection such as periimplantitis, periodontitis, odontogenic infections, etc. The high incidence rate of some of these conditions confers these pathologies great importance and relevance. More specifically, odontogenic infections are specially interesting on account of its intense local symptoms together with associated risks such as tooth loss or retropharyngeal, sinusial, cardiovascular or polyarticular compromise among other distant complications. On those occasions when drug treatment is indicated, this can be limited to a merely palliative approach or seek to control the infectious agent. Ultimately, what provides definite symptomatic relieve is the ethiological and curative approach. Therefore, it is of the utmost importance that odontologists are aware of the microbiological, pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the antibacterial chemotherapy used to control these infections. The great anatomical and histological diversity of the buccal cavity makes it possible for different microbial ecosystems to co-exist; each one possessing specific metabolic and nutritional characteristics and being part of a delicate ecological balance. In addition, the proportion of each bacterial species to the whole varies according to age, diet, buccal hygiene, the occurrence of caries or periodontal disease, previous and/or concomitant antimicrobial treatment, hospitalisation, pregnancy and certain genetic and racial factors (1, 2). Generally, the oral cavity contains an endogenous, saprophytic microbiota which consists of over 500 species (3). The genera *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium* and *Actinomyces* constitute more than 80% of all cultured strains, several of which are betalactamase-producing organisms (1). The isolation of facultative gram-negative bacteria from healthy adults is not common and its occurrence is usually facilitated by factors such as old age, hospitalisation, immunological compromise, etc (4) Although all of them can be isolated all about the oral cavity, each species shows preference for particular niches. The accumulation of micro-organisms in the different mouth tissues and the subsequent formation of bacterial plaque depends on various factors. These can be physicochemical, fundamentally qualitative and quantitative features of saliva, mechanical (tooth brushing technique and frequency, buccal hygiene) and host-interaction factors (adhesion to the mucous membrane or enamel, immunological mechanisms...).

The polymicrobial nature of the odontogenic infections increases the chance of bacterial synergism and symbiosis. Generally, the infection is triggered by caries progression through enamel and dentin and, eventually, the invasion of dental pulp. Up until the initiation of pulpitis, all bacteria involved in this process are mainly aerobic. However, anaerobiosis and neurovascular bundle necrosis take place as a result of bacterial accumulation. This generates optimal conditions for the establishment of facultative, and eventually, strict anaerobes, which are responsible for infective processes affecting, among other locations, deep cervicofacial planes.

In order to manage these processes efficiently and opt for the most suitable diagnostic and ethiological approach, it is of paramount importance to compile a correct and complete medical history that provides sufficient information to detect and/or identify any underlying pathology or concomitant silent processes that can worsen or mask the situation in early stages. With regards to the therapeutic aspects, timing the treatment appropriately is also essential because if odontogenic infections become a chronic condition, the therapeutical management of those species that have evolved and generated a strictly anaerobic environment turns out to be far more complex and tedious. The inherent variability and complexity of the bacterial microbiota make the various available therapies subject to completely different conditioning factors depending on which phase the infection is in. Thus, an odontological, pharmacological or surgical approach, or a combination of the three in different degrees of intensity, can be used.

The polymicrobial character of odontogenic infections makes it advisable to use broad spectrum antibiotics which are active against aerobic and anaerobic bacteria. On occasions, in order to obtain a broader antimicrobial spectrum and one more appropriate for the type of infection occurring, it is necessary to use combined therapies.

Traditionally, penicillin, ampicillin and amoxicillin have been used to treat odontogenic infections on account of the fact that their antibacterial spectrum notably matches those bacteria existing in the buccal cavity, both aerobic and anaerobic (5). However, in view of the emergence over the last years of betalactamase producing strains which explain resistance to betalactam antibiotics and cause treatment failure, these agents are no longer used in isolation (6, 7, 8). The association of a betalactam antibiotic agent with a betalactamase inhibitor, such as amoxicillin plus clavulanic acid, re-establishes the former's activity against these bacteria. (9, 10) Currently, the amoxicillin/clavulanic acid combination is considered as the first line antibiotic in the management of odontogenic infections in view of its broad spectrum (10).

ETHIOPATHOGENESIS AND EVOLUTION OF THE ODONTOGENIC INFECTION

Patients with infection of odontogenic origin show, among others, the following acute symptoms: tumefaction, pain, induration, trismus, odynophagia and even serious systemic complications, if particular infections progress in an uncontrolled manner.

As mentioned above, the most frequent cause of odontogenic

infection is caries leading into pulpar necrosis and eventually a periapical abscess or acute apical periodontitis. A less common cause is the invasion of the dental pulp through secondary canaliculus coming from the periodontal ligament or from the area of infection when periodontitis is present. Also important are inoculations of the neurovascular bundle secondary to odontofacial traumatism, small repeated traumas due to malocclusions or bruxism; these two being more common in the elderly. Once the periapical infection is established, it tends to spread following the path of least resistance. Most frequently, it will spread towards the vestibular cortical bone once the subperiosteal membrane is broken with the subsequent abscess usually originating a vestibular fistula. On occasions, the infectious component spreads towards deep cervicofacial regions through the muscular aponeurosis and soft tissue, a process that results in complications and abscesses at this level. If evolving uncontrolled, this kind of cellulitis can settle and have fatal consequences due to the proximity of the buccal cavity and the swallowing and breathing areas and the mediastinum; which is why these processes require early treatment.

COMPLICATIONS IN THE ODONTOGENIC INFECTION

Odontogenic infections can spread towards adjacent areas or enter the bloodstream and cause systemic complications.

Direct spreading of these infections can originate maxillary sinusitis, intracranial infections, maxillary osteomyelitis, suppurative thrombophlebitis of the jugular vein, carotid erosion, etc depending on the anatomical area involved, being mediastinum infection the one that can eventually be fatal.

More specifically, maxillary osteomyelitis can be consequence of an uncontrolled periapical infection, although there are several risk factors, fundamentally those arising from an immunocompromised state, which make patients prone to it.

In the event of mediastinitis or erosion of a carotid artery, a fatal outcome is to be expected, due to the fact that both complications compromise cerebral vascularization as well as the integrity of the airways. Odontological procedures are frequently associated to temporary bacteremia involving germs that can settle on the heart valves or on prosthesis, originating endocarditis when these devices are infected. Basically any internal intervention can be associated to bacteriemia, including dental interventions, hence the recommendation of prophylaxis before certain odontological procedures in order to avoid complications through the spreading of the infection in the blood-stream. In fact, temporary bacteremia associated to chewing gum or simple tooth brushing have been reported although they usually have no clinical repercussion.

The standard profilaxis consists of 2 grs of amoxicillin, orally, 60 minutes before any of the above mentioned procedures is performed (11). When oral administration is not possible, it is recommended to inject 2 grs of amoxicillin i.m. in adults or i.v. 30 minutes before the procedure, whereas in patients with hypersensitivity to betalactam antimicrobials, clindamycin, clarithromycin or a cephalosporin such as cephalexin will be the alternative treatment.

If any of the following events occurs, the patient with odontogenic infection must be referred to hospital:

- trismus
- breathing difficulty
- phonatory of swallowing disorders
- compromise of deep anatomical spaces is suspected
- the patient's general status seems to be progressively compromised (high fever and discomfort)
- inadequate response to previous ambulatory treatment

ANTIBIOTIC PHARMACODYNAMICS

Pharmacokinetics is the part of pharmacodynamics that studies the absorption, distribution and elimination of drugs. Together with dosage, these factors determine how the drug concentration in serum and tissues varies with time and, therefore, the intensity and duration of the therapeutical effect. This is also a function of the agent's bioavailability, i.e. the amount of unaltered drug which reaches the systemic circulation after it is administered. Antibiotic pharmacodynamics studies the relation between the plasmatic concentrations of an antibiotic and its antimicrobial activity against a particular microorganism. When studying and trying to predict antibiotic activity, plasmatic concentration vs time curves are normally used. These curves display the pharmacokinetics of the antibiotic, so that there is not antibiotic in the blood-stream at time "0", then the trace rises after administration until it reaches the maximum concentration plateau. At a certain point, the antibiotic starts being removed from the circulation and subsequently the curve falls until antibiotic levels are non detectable. The "Minimum Inhibitory Concentration" or MIC (12), determined in the microbiology laboratory through various methods, is usually displayed across the concentration-time curve. Thus, these curves may be used to establish to what degree and for how long the plasmatic levels of antibiotic are above the MIC, and produce an initial estimation of the efficiency of penicillins, cephalosporins, erithromycin, clarithromycin and clindamycin. Two other extraordinarily important parameters used to predict some antibiotics performance are the "Area Under the Curve" and the "Time above MIC". (See Fig. 1, pag. 282)

If the concentration-time curve is notably above the MIC, and assuming a similar kinetic behaviour in the infected point, antibiotics can reasonably be expected to be effective against the pathogen.

Another pharmacodynamics variable is the C_{max}/MIC ratio. A C_{max}/MIC ratio > 8 has been correlated with therapeutical success in treating infections caused by gramnegative bacteria with aminoglycosides and fluoroquinolones.

Once the antibiotic is cleared off the blood stream, the bacterial growth inhibitory effect can remain present over a certain period of time. This phenomenon, known as post-antibiotic effect or PAE (Post Antibiotic Effect), should not be mistaken with the effect produced by sub-inhibitory concentrations of the antimicrobial agent, because the PAE effect occurs afterwards. The underlying mechanism of PAE is not well understood, is. The longer the microorganism is exposed to the antibiotic and the bigger the concentrations, the longer the PAE will last.

Antibiotics with a prolonged PAE can be administered with broader gaps between doses.

The different pharmacodynamic variables related with clinical and anti-bacterial efficiency vary depending on the antibiotic. Considering these variables is important, when selecting the ideal antibiotic and dosage, to maximise eradication and minimise potential development of resistance. Some antibiotics exhibit sustained activity, and therefore, their blood concentration needs not be excessively above the MIC. Others have a characteristically long post-antibiotic effect, extendedly altering the bacterial structures and protein synthesis, so that the inhibitory effect lasts longer.

According to their activity and the duration of their therapeutic effect, antimicrobial agents are classified within two big groups: concentration-dependant and time-dependant.

-Concentration-dependant antimicrobial agents

This group is mainly integrated by aminoglycosides and fluoroquinolones, although ketolides, azithromicine and vancomycin are also included (13).

These antibiotics have a persistent post-antibiotic effect and their maximum bactericide activity is reached when serum concentration is 4 times the MIC.

Their therapeutic effect is maximised with high serum concentration peaks. These are obtained by means of a daily dose, which confers a level of performance comparable to the traditional dosage system but with less cost and toxicity. When treating with members of this group the aim is to achieve antibiotic concentrations at least 10 times as big as the MIC within the first 24 hours.

-Time-dependant antimicrobial agents

This second group contains mainly betalactam antibiotics (penicillins, cephalosporins), although macrolides (erythromicin, clarithromycin) and clindamycin also belong in it.

Their main feature is that serum concentrations are kept slightly above the MIC over the longest possible period. Concentrations 4-5 times higher than the MIC do not generally imply greater bactericide action. Therefore, these agents should be administered according to the pharmacodynamic characteristics of the agent, both regarding dosage and posology (14).

Achieving therapeutic success requires prescribing a sustained dose or delayed release system which will guarantee that the antibiotic concentration will stay above the MIC of the pathogen over the interdose gap. If this is achieved for at least 40-50% of the interval between doses, the bactericide effect will be satisfactory, and consequently, pathogen eradication and symptom control will be accomplished.

PERIODONTAL DISEASE

The etiology of both periimplantitis and periodontal disease is of bacterial nature. Thus, the treatment options are the same as for odontogenic infections: odontological, pharmacological (antibiotic) and surgical.

Lodged bacteria generate distant immunopathogenic mechanisms which are associated with diabetes, coronary disease or underweight newborns, which is why an empirical antimicrobial therapy is established initially (15). Subsequent

bacterial cultures will make it possible to find out if the administered antibiotic is appropriate and consequently make the appropriate therapeutical choices.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF THE ODONTOGENIC INFECTION

Buccal samples for culture must be collected as soon as possible in order to find out the microbiological makeup of the infection and the exact identity of those germs. Consequently, the empirical antimicrobial treatment can be confirmed or rectified once it is known whether it is appropriate or not.

Nowadays, amoxicillin/clavulanic acid is the recommended antibiotic in orofacial infections on account of, among other factors, its bacterial spectrum and high degree of user-friendliness, specially against the genus *Streptococcus*.

As a general rule, the initial management of orofacial infections in adults, including odontogenic infections, involves the administration of 875 mg of amoxicillin maintaining 125 mg of clavulanic every 8 hours, which provides concentrations above the MIC for a longer time and gets a bigger area under the curve and a better patient healing profile, while the generation of resistant strains is kept to a minimum. Augmentine Plus (2000/125) administered every twelve hours, permits taking a smaller number of capsules per day, which improves compliance, as well as achieving more adequate antibiotic concentrations against the odontogenic pathogens. Recently, a study assessing the efficacy of amoxicillin/clavulanic acid 2000/125 mg for the prophylaxis of infective complications after extraction of the third molar has been reported. Patients were randomised to receive 2000/125 mg of amoxicillin/clavulanic acid prior to surgery, treatment with 2000/125 mg of amoxicillin/clavulanic acid every 12 hours for 5 days after surgery or placebo. Treatment or prophylaxis with 2000/125 mg of amoxicillin/clavulanic acid significantly decreased the rate of infective complications associated to extraction of the third molar compared to placebo (5.3% in the prophylaxis arm, 2.7% in the treatment arm and 16% in the placebo arm; $p > 0.007$). Additionally, patients receiving the drug showed a quicker symptom relieve ($p < 0.002$) and less analgesic consumption ($p < 0.003$) (16).

Amoxicilline/clavulanic acid can be administered intravenously to patients with serious infections. In the event of hypersensitivity, the alternative choice would be clindamycin given with an aminoglycoside.

On special occasions, such as when treating pregnant women, the empiric treatment can consist of amoxicilline alone, and add clavulanic acid only when the antibiogram proves it necessary.

Other factors to be considered in the treatment

Further to what has been described so far in this article, it is necessary to take into account each patient's individual characteristics (age, size, weight, immunological status) and the infection location, as both these factors influence the antibiotic concentration.

Another important aspect to be considered is the pathogen's resistance mechanisms, regardless of whether they are being

expressed or not, so that potential treatment failure can be anticipated.

Nowadays, there are additional matters of consideration such as the so called social functions. In other words, adverse reactions suffered by the patient and environmental impact should be minimised. As an example, it could be mentioned that quinolones are not transformed by patient's metabolism and therefore they are excreted unaltered. However, betalactam antibiotics are degraded and the resulting effect on the environment is smaller.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Chow AW. Infections of the oral cavity, neck, and head. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of infectious diseases. 5th edition. Churchill Livingstone: Philadelphia; 2000. p. 689-701.
2. Yao ES, Lamont RJ, Leu SP. Interbacterial binding among strains of pathogenic and commensal oral bacterial species. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11:35.
3. Valle Rodríguez JL, Gómez-Lus Centelles ML, Prieto Prieto J, Liébana Ureña J. Composición y ecología de la microbiota oral. En: Liébana Ureña J, eds. *Microbiología oral*. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1995. p. 402-7.
4. Valenti WM, Trudell RB, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gramnegative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978;298: 1.108.
5. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:600-8.
6. Legg JA, Wilson M. Prevalence of betalactamase producing bacteria in subgingival plaque and their sensitivity to Augmentin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990;28:180-4.
7. Kinder SA, Holt SC, Korman KS. Penicillin resistance in subgingival microbiota associate with adult periodontitis. *J Clin Microbiol* 1986;23:112-33.
8. Heimdahl A, Von konow L, Nord CE. Betalactamase producing *Bacteroides* species in the oral cavity in relation to penicillin therapy. *J Antimicrob Chemother* 1981;8:225-9.
9. Marín M, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:42-5.
10. Maestre JR. Infecciones bacterianas mixtas de la cavidad oral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:98-101.
11. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995;332: 38-44.
12. Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:407-11.
13. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:589-96.
14. Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infec Dis* 1998;26:1-12.
15. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:727-52.
16. Martínez Lacasa J, Jiménez J, Ferrás V. A double blind, placebo-controlled, randomised, comparative phase III clinical trial of pharmacokine-tically enhanced amoxicillin/clavulanate 2000/125, as prophylaxis or as treatment vs placebo for infectous and inflammatory morbidity after third mandibular molar removal. Program and Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago 2003. American Society for Microbiology, Washington, DC.