

# Infecciones Periodontales: Papel de los anaerobios estrictos, importancia de las $\beta$ lactamasas, elección de un antibiótico

Dr. L. Dubreuil\* y Dr. A. Bascones\*\*

Avances en Periodoncia 1994; 6: 99-108.

\* Facultad de Farmacia de Lille. Servicio regional universitario de enfermedades infecciosas. Hospital Dron Tourcoing.

\*\* Facultad de Odontología. Universidad Complutense Madrid.

## RESUMEN

El papel de los anaerobios estrictos y principalmente el de la Prevotella y de las Porphyromonas está perfectamente establecido en el curso de las patologías periodontales destructivas. La aparición durante los tratamientos de cepas resistentes a la tetraciclina, la acción insuficiente del metronidazol y de la clindamicina sobre las cepas que acompañan a los anaerobios (Eikenella, Actinobacillus), hacen que se vuelva hacia diversas asociaciones de antibióticos. Las penicilinas son activas si no las destruyen las  $\beta$  lactamasas producidas por numerosas especies bacterianas. Los inhibidores de  $\beta$  lactamasa asociados a las penicilinas hacen que esto tenga un gran interés. Así el ácido clavulánico al bloquear las  $\beta$  lactamasas de los anaerobios y de cepas de Eikenella, devuelve a la amoxicilina su actividad inicial. Además, la acción intrínseca de los inhibidores sobre los anaerobios hace que la acción sea sinérgica incluso sobre especies no productoras de  $\beta$  lactamasa. Finalmente contribuyen a la obtención de un bactericida que actúe más precozmente.

## SUMMARY

The role of anaerobic bacteria mainly Prevotella and Porphyromonas, is well established in destructive periodontal diseases. Emergence during treatment of tetracycline-resistant strains, lack of action of metronidazole and clindamycin against aerobic bacteria (Eikenella, Actinobacillus), lead investigators to use antibiotic combinations. Penicillins are active in this field when  $\beta$  lactamase inhibitors combined with penicillins have a great interest. Clavulanic acid by blocking  $\beta$  lactamases produced by anaerobes and Eikenella strains restore the previous activity of amoxicillin. Moreover, the intrinsic antibacterial activity of inhibitors on anaerobes leads to a synergism even on non  $\beta$  lactamase producing strains. Finally, inhibitors contribute to the killing activity of penicillins which occurs then earlier.

## PALABRAS CLAVES

Anaerobios, inhibidores de  $\beta$  lactamasa,  $\beta$  lactamasa, asociaciones antibióticas.

## KEY WORDS

Anaerobes,  $\beta$  lactamase inhibitors,  $\beta$  lactamase, Antibiotic combinations.

## INTRODUCCION

El tratamiento de las infecciones periodontales, a menudo destructoras, necesita de la cirugía, de la tartrectomía también del tratamiento antibiótico. Este

se elige de forma empírica teniendo en cuenta las especies bacterianas implicadas, su sensibilidad a los antibióticos pero también en función de los resultados clínicos publicados en la literatura.

## Bacilos Gram Negativos:

**Bacteroides del grup fragilis:** *B. caccae*, *B. distasonis*, *B. eggerthii*, *B. fragilis*, *B. merdax*, *B. ovatus*, *B. stercoris*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*.

**Prevotella:** *P. corporis*, *P. denticola*, *P. intermedia*, *P. loeschii*, *P. melaninogenica*, (pigmentados), *P. buccae*, *P. buccalis*, *P. disiens*, *P. heparinolytica*, *P. oralis*, *P. oris*, *P. parvula*, *P. xerocalis*, *P. zoogloeiformans* (no pigmentados).

**Porphyromonas:** *P. assacharolytica*, *P. endodontalis*, *P. gingivalis*.

**Otras bacterias:** **Bacterias:** *B. splanchnicus* (tolerantes a la bilis), *B. capillosus*, *B. coagulans*, *B. forsythus*, *B. galacturonicus*, *B. pectinophilus*, *B. pneumosintes*, *B. putredinis* (sensibles a la bilis); **Bacterias corrodant la gélose:** *B. gracilis*, *B. ureolyticus*, ex **Bacteroides** nuevamente reclasificados en diferentes géneros: *Anaerorhabdus furcosus*, *Megamonas hypermegas*, *Mitsuokella multiacida*, *Mitsuokella dentalis*, *Tisierella paecuta*.

**Fusobacterium:** *F. ocalis*, *F. gonidiaformans*, *F. mortiferum*, *F. necrogenes*, *F. necrophorum*, *F. nucleatum* (tres subespecies: *F. nucleatum*, *F. polymorphum*, *F. vincentii*), *F. periodonticum*, *F. prausnitzii*, *F. pseudonecrophorum*, *F. rusii*, *F. sulci*, *F. ulcerans*, *F. varium*.

**Bacilos curvos, móviles (vibrones "anaérobios"):** *Anaerobiospirillum succiniciproducens*, *Butyrivibrio crossotus*, *B. fibrosolvens*, *Campylobacter concisus*, *Desulfovibrio vulgaris*, *Selenomonas artemidis*, *S. diana*, *S. flueggei*, *S. infelix*, *S. noxia*, *S. sputigena*, *Wolinella curva*, *W. recta*.

**Otros bacilos Gram negativos:** *Bilophila wadsworthia*, *Centipeda periodontii*, *Deesulfomonas pigra*, *Leptotrichia buccalis*.

**Cocos Gram Negativos:** *Acidaminococcus fermentans*, *Megasphaera elsdenii*, *Veillonella atypica*, *V. dispar*, *V. parvula*.

**Cocos Gram Positivos:** *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *P. asaccharolyticus*, *P. hydrogenalis*, *P. magnus*, *P. micros*, *P. prevotii*, *P. productus*, *P. tetradius*, *Staphylococcus saccharolyticus* (no esporulados), *Sarcina ventriculii* (esporulados).

## Bacilos Gram Positivos:

**Esporulados: Clostridium:** numerosas especies.

**No esporulados:**

**Actinomyces:** *A. israelii*, *A. meyeri*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*.

**Bifidobacterium:** *B. bifidum*, *B. breve*, *B. dentium*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. pseudocatenulatum*.

**Eubacterium:** nombreuses espèces.

**Propionibacterium:** *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum*, *P. propionicum*.

**Mobiluncus:** *Mobiluncus curtisii*, *M. mulieris*.

\* lista no limitada a los patógenos parodontales

Tabla 1. Clasificación de los anaerobios estrictos.

## PATOGENOS IMPLICADOS EN LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Es particularmente difícil, la búsqueda de patógenos específicos responsables de las

destrucciones del periodonto y de la pérdida de inserción de los dientes.

¿Cómo discriminar los patógenos entre las 300 y 400 especies encontradas en la placa dentaria?

¿Cuántas localizaciones hay que tratar por individuo y por que técnica? Ciertas bacterias son difíciles de cultivar y de mantener vivas cuando se hacen repeticiones sucesivas y cuando ellas sobreviven se plantean entonces problemas de taxonomía. Las patologías observadas no son el resultado de una sola bacteria sino de asociaciones bacterianas complejas. Para afirmarlo, es necesario que las especies sospechadas sean más frecuentemente aisladas y a niveles elevados en los pacientes bien a nivel de los lugares sanos de un mismo enfermo o en sujetos testigos. En casos de gingivitis la flora supragingival es muy abundante (Socransky y col. 1992). En el curso de periodontitis solo las tasas elevadas de ciertas especies hacen que ellas sean consideradas como patógenos potenciales (Loesche et col. 1993).

**ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS**, en el que el factor de virulencia principal es una leucotoxina, está considerado como el agente patógeno de las periodontitis juveniles localizadas incluso cuando es detectado a una tasa débil en el seno de la flora total. Igualmente en las periodontitis crónicas del adulto a menudo polimicrobianas es el *Porphyromonas gingivalis* a quien se atribuye el principal poder patógeno. El factor de virulencia de este anaerobio estricto es la gingivaina o encima de tipo trípico que puede ser detectado "in situ" con la ayuda de una reacción encima substrato (BANA), de los mutantes Try-habiendo perdido su poder patógeno "in vivo". Este enzima está igualmente producido por dos especies asociadas a *Porphyromonas gingivalis*: *Treponema denticola* y *Bacteroides forsythus* (Loesche, 1993).

**PREVOTELLA INTERMEDIA**, otro bacilo Gram negativo anaerobio estricto, pigmentado en negro, ha sido implicado en las infecciones periodontales, las gingivitis del embarazo, la gingivitis ulcerativa necrosante aguda (Kononen et col. 1993). Cuando la *P. intermedia* represente menos del 2,5 % de la flora total, la enfermedad no progresa (Slots et col. 1988). La progresión de la enfermedad periodontal se hará cuando se encuentran ciertos patógenos periodontales en tasas elevadas (Listgarten, 1992): *A. actinomycetemcomitans*  $\geq 0,01$  %, *P. gingivalis*  $\geq 0,1$

% y *P. intermedia*  $\geq 2,5$  %. Entre las *Prevotella* pigmentadas, Dahlen (1993) ha podido demostrar que existen ciertas correlaciones entre la presencia de estas bacterias y de las diversas situaciones clínicas. Así el nivel de inserción del diente está en relación con la presencia de *P. gingivalis* mientras que la importancia de la gingivitis o la profundidad de bolsa estará en relación con la tasa de *P. intermedia*. Ninguna relación se ha encontrado con la *P. melaninogenica*.

Limitarse a tres especies sería sin duda un error. Así, en la periodontitis del adulto, Dzink et col (1988), comparando la flora de lugares activos e inactivos han podido identificar otros patógenos potenciales: *T. Socransky*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium alocis*, *B. forsythus*, *Camphylobacter rectus*, *P. melaninogenica*, *Streptococcus intermedius*, *Eikenella corrodens*. En las periodontitis juveniles el *A. actinomycetemcomitans* puede estar ausente o asociado al *P. gingivalis* y a ciertas especies anaerobias tales como *Eubacterium* y *Fusobacterium* (Tanner et col, 1993). En las gingivitis, el *Actinomyces naeslundii*, *Treponema parvum*, *C. concisus* han sido colocados por delante (Tanner et col, 1993).

### Microaérophiles

#### Bacilos Gram negativos

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*  
*Camphylobacter rectus* (ex *Wolinella recta*)  
*Eikenella corrodens*

#### Anaeróbios estrictos:

#### Bacilos Gram negativos

*Porphyromonas gingivalis*, *P. endodontalis*,  
*Prevotella intermedia*, *P. buccae*, *P. oris*, *P. veroralis*, *P. zooglyphiformans*, *P. denticola*,  
*Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *F. alocis*, *Selenomonas sputigena*, *S. noxia*, *Treponemes*.

#### Bacilos Gram positivos

*Actinomyces naeslundii*, *Eurobacterium timidum*, *E. alactolyticum*, *E. brachy*,  
*E. nodatum*.

#### Cocos Gram positivos

*Peptostreptococcus micros*, *P. anaerobius*.

**Tabla 2.** Las principales especies bacterianas incriminadas en las infecciones parodontales (adaptado después 5, 25, 40, 46)

Los *Prevotella* no pigmentados (*P. oralis*, *P. buccae*, *P. oris*) han sido igualmente asociados a patologías periodontales. En cuanto al *P. veroralis* et *P. zoogloformas*, su viscosidad y su capacidad de adhesión sobre los medios de cultivo hacen que deban jugar un papel en los fenómenos de coaglutinación (Yousefi et col, 1993). Estos fenómenos de coaglutinación han sido bien demostradas por Kolenbrander et col. (1993).

Las especies características de las gingivitis y periodontitis (tabla 2) pueden simplemente reflejar la

existencia de una inflamación de la encía o pueden ser el testigo que indica que hay lesiones gingivales con un riesgo de periodontitis. Por el contrario, en odontología los abscesos encierran un número limitado de especies como *P. gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis* y *P. intermedia*.

Los hechos son sin duda más complejos. Socransky y col (1992) han propuesto un esquema (tabla 3) de la enfermedad periodontal y clasificado las bacterias en dos grupos: especies patógenas y bacterias favorables para el paciente. Es más razonable pensar que las

| Periodontitis destructiva = |   |                                 |   |                                    |
|-----------------------------|---|---------------------------------|---|------------------------------------|
| Huesped receptivo           | + | Presencia de patógenos          | + | ausencia de bacterias beneficiosas |
| Deficit inmunológico        |   | <i>A. actinomycetemcomitans</i> |   | <i>Actinomyces</i> sp              |
| Neutropenia                 |   | <i>B. forsythus</i>             |   | <i>C. ochracea</i>                 |
| SIDA                        |   | <i>E. corrodens</i>             |   | <i>S. mitis</i>                    |
| Diabetes                    |   | <i>F. nucleatum</i>             |   | <i>V. parvula</i>                  |
| Tabaco                      |   | <i>P. micros</i>                |   | <i>S. sanguis</i>                  |
| Medicamentos                |   | <i>P. gingivalis</i>            |   |                                    |
|                             |   | <i>P. intermedia</i>            |   |                                    |
|                             |   | <i>C. rectus</i>                |   |                                    |
|                             |   | <i>Selenomonas</i> sp           |   |                                    |
|                             |   | <i>Eurobacterium</i> sp         |   |                                    |
|                             |   | <i>Spirochetes</i>              |   |                                    |

**Tabla 3.** Representación esquemática de los factores que contribuyen a la evolución de la periodontitis o que requieren un sitio activo (38)

consideraciones ecológicas son más importantes en la progresión de enfermedades periodontales que la presencia o la ausencia de tal o cual bacteria.

## PAPEL E INTERES DE LOS ANTIBIOTICOS EN LAS PERIODONTITIS

Otro medio de afirmar el papel patógeno de una determinada especie bacteriana consiste en observar su desaparición simultáneamente a la mejoría clínica juzgada por disminución de la profundidad de la bolsa periodontal y ganancia en la inserción del diente y esto bajo la influencia de un tratamiento quirúrgico o/ y el uso de antibióticos. El empleo de esto últimos durante algunas semanas asociados a los tratamientos dentales parece beneficioso si se compara con el uso de un placebo o de un antiinflamatorio (Socransky et col. 1993). Los pacientes de este estudio se volvían a

ver en un año. Algunos estaban clínicamente curados y se constataba entonces una disminución del número de localizaciones colonizadoras por *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Prevotella nigrescens* y *B. forsythus* con tasa generalmente inferior a 10<sup>6</sup> UFC. Por el contrario en los pacientes donde la periodontitis había progresado el *B. gingivalis* y *B. forsythus* habían aumentado en relación a la determinación inicial (Socransky et col. 1993).

### 1. Las tetraciclinas

El papel jugado por los antibióticos ha sido bien demostrado con la utilización de las tetraciclinas en las periodontitis juveniles localizadas. Se observa entonces una desaparición del *A. actinomycetemcomitans* (Genco, 1981; Gordon et col. 1981). En las periodontitis del adulto, Bragd y col. (1989) han

observado la desaparición de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* y *P. intermedia* mientras que Haffajee y col (1988) han observado una disminución de *A. actinomycetemcomitans* et *C. rectus* pero no de la *Prevotella*. Walker y col. (1993) han demostrado que la pérdida rápida de inserción del diente se producía cuando la flora era rica en bacilos Gram negativos que contenían anaerobios estrictos (*P. intermedia*, *Fusobacterium*) y espiroquetas. Una evolución más lenta del fenómeno está asociada a la presencia de una flora compuesta de bacterias Gram positivas. Sin embargo las recaídas se observan en otros pacientes, ellas conducen a la periodontitis refractarias con aparición de resistencias plasmídicas que afectan fundamentalmente a las tetraciclinas (Gordon y col. 1993) La resistencia a la tetraciclina está descrita en varios géneros de anaerobios: *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Petostreptococcus*. Se ha visto que la resistencia a la

tetraciclina de cepas aisladas en pacientes que han recibido varios tratamientos con tetraciclinas, la presencia de cepas de *A. actinomycetemcomitans* resistentes a la tetraciclina, se ha vuelto hacia otros antibióticos: metronidazol (Loesche y col. 1981), clindamicina (Gordon y col. 1985) o la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (Magnusson y col. 1989).

## 2.El metronidazol

Administrado a razón de 750 mg./día en tres tomas, no es eficaz más que cuando la flora predominante contiene anaerobios o espiroquetas, si estos están ausentes los resultados son insignificantes (Lindhe y col. 1983; Lundstrum y col. 1984; Soder y col. 1990). La resistencia del *A. actinomycetemcomitans* y del *Eikenella corrodens* hace que el uso del metronidazol en monoterapia debe estar limitado al tratamiento de floras sensibles. Utilizar este agente sobre patógenos resistentes podría exacerbar la enfermedad. Varias

| Antibióticos                              | CMI 90% en mg/l. |        |       |         |         |      |
|-------------------------------------------|------------------|--------|-------|---------|---------|------|
|                                           | AMX1             | AMC1   | ERY1  | Clinda1 | Tetra1  | MOL1 |
| Concentración en el surco gingival (mg/l) | 4                | 4:2    | 1     | 2       | 4       | 8    |
| <i>Porphyromonas</i> sp                   | 0,03             | 0,0015 | 0,25  | 0,01    | 0,25    | 0,03 |
| <i>P. intermedia</i>                      | 0,06-8*          | 1      | 4     | 0,06    | 0,06-16 | 1    |
| <i>Prevotella</i> sp                      | 4-128            | 0,5-1  | 4-8   | 0,12    | 16      | 4    |
| <i>Fusobacterium</i> sp                   | 8                | 1-2    | >32   | 1-64*   | 2*      | 1-2  |
| <i>Eikenella corrodens</i>                | 8-64             | 2-4    | >32   | >32     | 16      | >32  |
| <i>Capnocytophaga</i>                     | 1*               | 0,5    | 1     | 1       | 2       | >32  |
| <i>C. rectus</i>                          | 0,125            | 0,125  | 0,125 | <1      | 2       | 1    |
| <i>Actinobacillus</i> sp                  | 2*               | 2*     | >8    | 16      | 0,5-8   | >32  |
| <i>Peptostreptococcus</i>                 | 0,5-8*           | 0,25-4 | 2-32  | 1-8     | 0,5     | 16*  |
| <i>Actinomyces</i> sp                     | 1                | 0,5    | 1     | 0,12    | 4-8     | >32  |

1 AMX= amoxicilina, AMC= amoxicilina/ácido clavulánico, ERY= eritromicina, Clinda=clindamicina, Tetra= tetraciclina, MOL= metronidazole

\* resistencia rara pero descrita.

Tabla 4. Actividad in vitro de los antibióticos sobre los patógenos periodontales (adaptado después 2, 9, 14, 18, 42).

publicaciones señalan la existencia de algunos bacilos anaerobios gram negativos, fundamentalmente del *P. melaninogenica*, resistentes a los nitro-imidazoles (Rylander y col. 1993; Sheikh y col. 1993). Los *Actinomyces* y un tercio de los *Eubacterium* son resistentes al metronidazol (Dubreuil, 1990).

### 3. La clindamicina

El éxito clínico se ha asociado con la desaparición de espiroquetas, bacilos móviles y *P. intermedia*. Se reprocha a este antibiótico la inactividad sobre *A. actinomycetemcomitans* y *E. corrodens* con riesgo de agravación de la enfermedad, así como los efectos secundarios entre ellos la colitis pseudomembranosa.

### 4. Los macrólidos

Las tasas de eritromicina en el líquido gingival no sobrepasa 1 mg/l. A esta concentración son resistentes la mayoría de los patógenos implicados. (*A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *E. corrodens*, *Selenomonas sputigena*. esto es igual para la espiramicina incluso si las tasas son más elevadas. El aspecto de la espiramicina es mayor cuando se asocia con el metronidazol (Dubreuil, 1993). Nuevos macrólidos como acitomicina están en vías de estudio (Dubreuil, 1993; Listgarten, 1992; Pajukanta, 1993).

### 5. Las penicilinas

Se sabe que el *A. actinomycetemcomitans* es poco sensible a la penicilina G. (CMI 90%: 4 mg/l). Si la actividad de la amoxicilina (CMI 90%: 1 mg/l) es ligeramente superior (Pajukanta y col. 1993; van Winkelhoff y col. 1994), este antibiótico no constituye, en monoterapia, la terapéutica de elección de las infecciones periodontales en los que esté implicado el *A. actinomycetemcomitans*. Sin embargo en los pacientes que no pueden recibir tetraciclinas (alergia a las ciclinas, embarazo, niños menores de 8 años, insuficiencia hepática o renal) o en presencia de cepas resistentes a las tetraciclinas, hay dos alternativas al asociar la amoxicilina, el ácido clavulánico o el metronidazol. La asociación amoxicilina-metronidazol se revela como sinérgica (Pavicic y col. 1991) Yogeve y col. 1986) eficaz y con eliminación del *A. actinomycetemcomitans* (Gordon y col. 1993). Sobre

la base de resultados in vitro (tabla 4) son las penicilinas quienes parecen más activos que la tetraciclina, la clindamicina y el metronidazol. el mayor inconveniente de las penicilinas es su eventual degradación por las  $\beta$  lactamasas producidas por ciertas especies bacterianas: *E. corrodens* (Lacroix y col. 1991), *Capnocytophaga ochracea* (Roescoe y col. 1992) y los bacilos Gram negativos anaerobios estrictos (Appelbaum y col. 1990 a; Nord y col. 1992; Turner y col. 1985).

### 6. La asociación amoxicilina-ácido clavulánico (augmentin<sup>®</sup>)

Para evitar la destrucción de la amoxicilina por las  $\beta$  lactamasas producidas in situ, la asociación de un inhibidor de  $\beta$  lactamasa parece razonable (tabla 5). En el plano clínico Magnusson (1989) ha demostrado el interés y la eficacia de esta asociación a dosis de 750 mg/día en pacientes que presentan una periodontitis refractaria tratada previamente sin eficacia con una tetraciclina.

Gordon y col. (1993) han intentado dar algunas recomendaciones: las tetraciclinas están indicadas en el tratamiento de la periodontitis juvenil localizada o en las periodontitis donde el *A. actinomycetemcomitans* es predominante y sensible a estos antibióticos. En caso de resistencia o de intolerancia a la tetraciclina, la asociación de amoxicilina (500 mgx3/día) - metronidazol (250 mgx3/día) es una buena alternativa. en las periodontitis del adulto el tratamiento quirúrgico y los mantenimientos dentarios son a veces suficientes y la antibioticoterapia no ofrece más que pequeñas ventajas suplementarias, sin embargo, cuando los pacientes no responden la antibioticoterapia se hace necesaria. Ningún candidato (Tetraciclinas, clindamicina, metronidazol, asociaciones de la amoxicilina con metronidazol o ácido clavulánico) permite tratar el conjunto de periodontitis recurrentes y refractarias. Tratar estos pacientes sin análisis microbiológico puede dar lugar a un fracaso al ver agravar la enfermedad por seleccionar los patógenos resistentes al antibiótico empleado.

### Las $\beta$ lactamasas producido "in situ"

La presencia de una  $\beta$  lactamasa degradando las penicilinas ha sido investigada en el líquido gingival a partir de 406 localizaciones en 52 adultos afectados por periodontitis (Walker et col. 1987). Ella se encuentra

en 64 % de los pacientes y 24 % de las localizaciones estudiadas. En función de la profundidad de la bolsa (inferior a 1 mm. o superior a 3mm.), el encima es respectivamente encontrado en el 13 % (206 localizaciones) y 36 % (200 localizaciones). En el 60 % de los casos, la cantidad de enzima encontrado es

capaz de inactivar el 3,5 mg de penicilina por minuto (Walker y col. 1987). Las capas productoras de  $\beta$  lactamasa se vuelven a encontrar en 76% de los pacientes previamente expuestos a las penicilinas frente al 48% de los que no las han recibido (Kinder y col. 1986); la diferencia era significativa (tabla 6).

| Cepas             | CMI 90 en mg/l<br>Cepas productoras de<br>de $\beta$ lactamasa |                                     | Cepas no<br>productoras |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
|                   | Amoxilina                                                      | Amoxilina<br>+ ácido<br>clavulánico | Amoxilina               |
| Porphyromonas sp  | 32                                                             | 0,03                                | 0,015                   |
| Prevotella sp     | 32                                                             | 0,5                                 | 0,12                    |
| Fusobacterium sp  | 1024                                                           | 1                                   | 0,25                    |
| Capnocytophaga sp | >64                                                            | 0,5                                 | 0,25                    |
| Eikenella         | 64                                                             | 4                                   | 2                       |

**Tabla 5.** Actividades comparadas de la amoxilina sobre las cepas productoras de  $\beta$  lactamasa. Interés de un inhibidor de  $\beta$  lactamasa.

| Exposición<br>predecible en<br>un tratamiento<br>con penicilina | % de cepas<br>resistentes a<br>la penicilina* | % de sujetos<br>portadores de<br>cepas<br>$\beta$ lactamasa + | Prevalencia de cepas<br>productoras de<br>$\beta$ lactamasa |             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                                 |                                               |                                                               | Prevotella<br>pigmentadas                                   | Veillonella |
| -                                                               | 1,7                                           | 48                                                            | 30                                                          | 25          |
| +                                                               | 38                                            | 76                                                            | 75                                                          | 51          |
|                                                                 | p<0,05                                        | NS                                                            | p<0,05                                                      | p<0,05      |

**Tabla 6.** Detección de una actividad  $\beta$  lactamasa en el seno de la flora subgingival en caso de periodontitis chez el adulto

\*(en relación a la flora total) NS no significativo Tomado de Kinder y col (19)

|                                |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Bacteroides spp                | Prevotella spp                |
| B. capillosus                  | P. bivia                      |
| B. coagulans                   | P. melaninogenica             |
| B. spandicus                   | P. buccae                     |
|                                | P. disiens                    |
| Bacteroides del grupo fragilis | P. oralis                     |
| B. fragilis                    | P. ruminicola                 |
| B. thetaiotaomicron            | P. oris                       |
| B. distasonis                  | Porphyromonas asaccharolytica |
| B. caccae                      | Otros bacilos Gram negativos  |
| B. uniformis                   | Megamonas hypermegas          |
| B. vulgatus                    | Mitsuokella multiacida        |
| B. ovatus                      | Bilophila wadsworthia         |
| B. merdae                      |                               |
| Fusobacterium spp              | Clostridium spp               |
| F. nucleatum                   | C. buyricum                   |
| F. mortiferum                  | C. clostridioforme            |
| F. varium                      | C. ramosum                    |

**Tabla 7.** Especies anaerobias donde se ha puesto en evidencia la producción de  $\beta$  lactamasas.

**Tabla 8.** Producción de  $\beta$  lactamasa (%) en Prevotella y Fusobacterium.

| Prevotella:       |    | Fusobacterium: |     |
|-------------------|----|----------------|-----|
| P. bivia          | 79 | F. nucleatum   | 23  |
| P. oralis         | 60 | F. mortiferum  | 75  |
| P. oris/P. buccae | 41 | F. varium      | 100 |
| P. melaninogenica | 38 |                |     |
| P. disiens        | 37 |                |     |
| P. intermedia     | 35 |                |     |

Tomado de Jacobs y col. (18)

**Tabla 9.** Interés de las concentraciones débiles de Tazobactam sobre los anaerobios no productores de  $\beta$  lactamasa

| Cepas (Nº)              | Concentración en mg/l |              | Porcentajes de cepas inhibidas |
|-------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------------|
|                         | Piperacilina *        | Tazobactam * |                                |
| Peptostreptococcus (33) | 4                     | 8            | 79                             |
|                         | 4                     | 0,5          | 82                             |
|                         | 4                     | 8            | 92                             |

\* penicilina reservada al hospital  
 \*\* inhibidor de  $\beta$  lactamasa reservada a el hospital Tomado de Dubreuil et col (9)

**Tabla 10.** Frecuencia de obtención de la bacteria en función de los grupos de especies anaerobias (resultados personales).

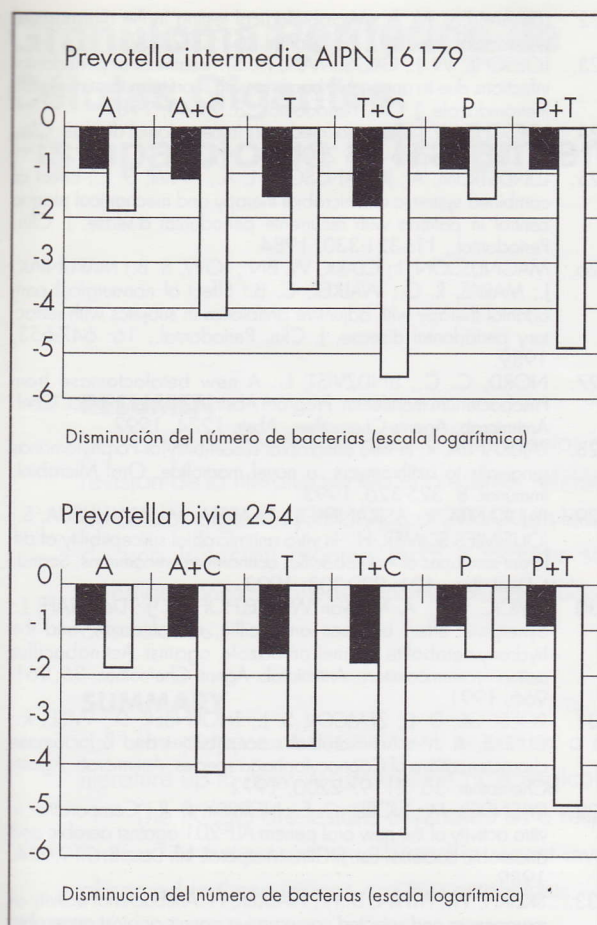
| Cepas (Nº)     | Bacteroides fragilis (11) | Prevotella Fusobacterium (8) | Anaerobios Gram+ (11) | Conjunto de los anaerobios (30) |
|----------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Antibióticos   |                           |                              |                       |                                 |
| Amoxilina      | 2                         | 5                            | 7                     | 14                              |
| Amoxilina + Ac | 10                        | 7                            | 7                     | 24                              |
| Clavulánico    |                           |                              |                       |                                 |

Tomado de Dubreuil y col. (9)

### $\beta$ lactamasas producidas por anaerobios estrictos periodontales

En 1986, según A. Sedallian, 19% de las cepas de Prevotella producen una  $\beta$  lactamasa mientras que ninguna cepa de Fusobacterium lo hacia (comunicación personal). Appelbaum y col. (1990 b) han puesto en evidencia una producción de  $\beta$  lactamasas en 27% y 42% de las cepas de Fusobacterium y Prevotella

aislados en Europa durante el año 1990. tasas más elevadas (41% de Fusobacterium y 71% de Prevotella) descritos en Estados Unidos (Appelbaum y col., 1992) hacen pensar que las cepas continuaran aumentando igualmente en Francia. Se han descrito las  $\beta$  lactamasas de Prevotella (Appelbaum y col. 1992) y Fusobacterium (Heldberg y col. 1992; Nord y col. 1992; Turner y col. 1985) ellos tienen la propiedad común de ser inhibibles por el ácido clavulánico (Appelbaum y col.



**Figura 1:** Actividades bactericidas comparadas de la amoxicilina 16 mg/l (A), de la ticarcilina 64 mg/l (T), y de la piperacilina 64 mg/l (P) solas o asociadas a el ácido clavulánico 2 mg/l (C) o al tazobactam 4 mg/l (T) a las 6 horas ■ y a las 24 horas sobre dos cepas de *Prevotella* (resultados personales).  
Ticarcilina y piperacilina son antibióticos reservados al hospital.

1990 a; Heldberg y col. 1992; Jacobs y col. 1990).

La lista de especies productoras de  $\beta$  lactamasas (tabla 7) aumenta cada día; la frecuencia de producción de  $\beta$  lactamasas en *Prevotella* y *Fusobacterium* está indicada en función de las especies de la tabla 8.

### Interés y papel de los inhibidores de $\beta$ lactamasa (IBL)

Desde el principio ellos van a oponerse a la acción de  $\beta$  lactamasas producidos por los anaerobios y restituir su actividad a las penicilinas asociadas. Las cepas de *Porphyromonas*, *Prevotella*, y *Fusobacterium*, produzcan o no una  $\beta$  lactamasa, son sin excepción sensibles a la asociación amoxicilina-ácido clavulánico. Potencian la acción de las  $\beta$  lactaminas frente a las cepas no

productoras de  $\beta$  lactamines. La adición de un inhibidor, incluso a concentración débil, desciende los valores de las concentraciones mínimas inhibitoras (CMI) de las penicilinas asociadas en las cepas, produzcan o no una  $\beta$  lactamasa (tabla 9). Esta acción se explica por la actividad intrínseca que poseen los tres IBL (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) sobre los anaerobios. Con los *Peptostreptococcus*, se asiste a una verdadera sinergia entre las actividades antibacterianas de los IBL y de las penicilinas asociadas; este fenómeno parece no tener lugar con los anaerobios Gram positivos no esporulados tales como el *Eubacterium* sp y *Propionibacterium* sp muy sensibles a las penicilinas empleados solas (Dubreuil y col. 1991). Ellos refuerzan la acción bactericida de los  $\beta$  lactamines (tabla 10, figura 1). Independientemente de la producción de  $\beta$  lactamina, se observan dos tipos de situación:

- cuando la acción bactericida no se obtiene con las  $\beta$  lactaminas solas, las IBL permiten mas frecuentemente alcanzar esta acción bactericida:
- cuando la  $\beta$  lactamina utilizada sola es bactericida, los IBL acortan el período de obtención y refuerzan la intensidad del efecto bactericida (Dubreuil y col. 1991 y 1993).

### Conclusión

Frente a los aumentos respectivos de las tasas de resistencia a las  $\beta$  lactaminas, y del número de especies productoras de  $\beta$  lactamasa, los inhibidores de  $\beta$  lactamasa restituyen a las  $\beta$  lactaminas asociadas, sus actividades anteriores. La asociación amoxicilina ácido clavulánico es activo sobre la casi totalidad de los anaerobios estrictos. Ello permite alcanzar las cepas productoras de  $\beta$  lactamasa (*Prevotella*, *Fusobacterium*). En cuanto a las cepas sensibles a las penicilinas, produzca o no una  $\beta$  lactamasa, el ácido clavulánico potencializa la amoxicilina. Esta asociación es igualmente activa sobre las cepas de *Eikenella corrodens* productoras de  $\beta$  lactamasa. Ella posee el espectro más amplio frente a los patógenos periodontales. Su eficacia clínica, ya demostrada por estudios deberá confirmarse.

## Bibliografía

1. APPELBAUM, P. C.; PHILIPPON, A.; JACOBS, M. R.; SPANGLER, S. K.; GUTMANN, I.: Characterization of  $\beta$ -lactamases from non-Bacteroides fragilis group Bacteroides spp belonging to seven species and their role in  $\beta$ -lactam resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34:2169-2176, 1990 a.
2. APPELBAUM, P. C.; SPANGLER, S. K.; JACOBS, M. R.: Beta-lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, imipenem and metronidazole of 320 non Bacteroides fragilis Bacteroides isolares and 129 fusobacteria from 28 U.S. Centers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34: 1546-1550, 1990 b.
3. APPELBAUM, P. C.; SPANGLER, S. K.; JACOBS, M. R.: Beta lactamase production and susceptibility of US and European anaerobic Gram negative bacilli to  $\beta$  lactams and other. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*, 11: 1081-1093, 1992.
4. BRAGD, L.; WILKISTROM, M.; SOLTS, J.: Clinical and microbiological study of refractory adult periodontitis. *J. Dent. Res.*, 68 (spec. issue): 234 (Abstract 400), 1989.
5. DAHLEN, G. G.: Black pigmented Gram negative anaerobes in periodontitis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 6: 181-192, 1993.
6. DUBREUIL, L.; BEUSCART, C.: Anaérobies stricts: interêt des inhibiteurs de  $\beta$  lactamases comparaison des activités antibatériennes des associations inhibiteurs de  $\beta$  lactamases -  $\beta$  lactamines. *Med. Mal. Inf.*, N° spécial, 22-30, 1993.
7. DUBREUIL, L.: Activity of macrolides against anaerobes in vitro. pl 83-196. In A. J. Bryskier, J. P. Butzler, H. C. Neu, and P. M. Tulkens (ed.), *Macrolides*. Arnette Balckwell, Paris 1993.
8. DZINK, J. L.; SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.: The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontitis in man. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 316-323, 1988.
9. ENGELKIRK, P. G.; DUBEN-ENGELKIRK, J.; DOWELL, V. R.: Susceptibility testing p 233-261. In Engerkirk P. G., J. Duben-Engelkirk, and V. R. Dowell (ed.), *Principles and practice of clinical anaerobic bacteriology*. Star Publishing Co., Belmont, California, 1992.
10. GENCO, R. J.: Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases. *J. Periodontol.*, 52: 545-558, 1981.
11. GORDON, J. G.; WALKER, C. B.; MURPHY, J. C.; GOODSON, J. M.; SOCRANSKY, S. S.: Concentration of tetracycline in human gingival fluid after single doses. *J. Periodontol.*, 8: 117-121, 1981.
12. GORDON, J. G.; WALKER, C. B.; LAMSTER, I.; WEST, T.; SOCRANSKY, S.; SEIGER, M.; FASCIANO, R.: Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 12 months results. *J. Periodontol.*, (suppl): 75-80, 1985.
13. GORDON, J. G.; WALKER, C. B.: Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. *J. Periodontol.*, 64: 760-771, 1993.
14. HAFFAJEE, A. D.; DZINK, J. L.; SOCRANSKY, S. S.: Effect of the modified widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 255-262, 1988.
15. HELDBERG, M.; LINDQVIST, L.; TUNER, J.; NORD, C. C.: Effect of clavulanic acid, sulbactam and tazobactam on three different  $\beta$ -lactamases from Bacteroides uniformis, Clostridium butyricum and Fusobacterium nucleatum. *J. Antimicrob. Chemother.*, 30: 17-25, 1992.
16. JACOBS, M. R.; SPANGLER, S. K.; APPELBAUM, P. C.: Susceptibility of Bacteroides non-fragilis and fusobacteria to amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, ticarcillin, ticarcillin/clavulanate, cefoxitin, imipenem and metronidazole. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 9: 417-421, 1990.
17. KINDER, S. A.; HOLT, S. C.; KORMAN, K. S.: Penicillin resistance in the subgingival microbiota associated with adult periodontitis. *J. Clin. Microbiol.*, 23: 1127-1133, 1986.
18. KOLENBRANDER, P. E.; LONDON, J.: Adhere today, here to tomorrow: oral bacterial adherence. *J. Bacteriol.*, 175: 3247-3252, 1993.
19. KOKONEN, E.: Pigmented Prevotella species in the periodontally healthy oral cavity. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 6: 201-206, 1993.
20. LACROIX, J. M.; WALKER, C. Characterization of a  $\beta$  lactamase found in Eikenella corrodens. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35: 886-891, 1991.
21. LINDHEM, J.; LIJENBERG, B.; ADIELSON, B.; BORJESSON, I.: Use of metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 10: 100-112, 1983.
22. LISTGARTEN, M. A.: Microbiological testing in the diagnosis of periodontal disease. *J. Periodontol.*, 63: 332-337, 1992.
23. LOESCHE, W. J.; GROSSMAN, N. S.: Treatment of periodontal infections due to anaerobic bacteria with short term treatment with metronidazole. *J. Clin. Periodontol.*, 8: 29-44, 1981.
24. LOESCHE, W. J.: Bacterial mediators in periodontal disease. *Clin. Inf. Dis.*, 16 (suppl 4): S 203-210, 1993.
25. LUNDSTRUM, A.; JOHANSSON, L. A.; HAMP, S. E.: Effect of combined systemic antimicrobial therapy and mechanical plaque control in patients with recurrent periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 11: 321-330, 1984.
26. MAGNUSSON, I.; CLARK, W. B.; LOW, S. B.; MARUNIAK, J.; MARKS, R. G.; WALKER, C. B.: Effect of non-surgical periodontal therapy with adjunctive antibiotics in subjects with refractory periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 16: 647-653, 1989.
27. NORD, C. C.; LINDQVIST, L.: A new betalactamase from Fusobacterium mortiferum. *Program Abstr. 32th Inter Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.*, Abstr. 1274, 1992.
28. PAJUKANTA, R.: In vitro anticobal susceptibility of Porphyromonas gingivalis to azithromycin, a novel macrolide. *Oral Microbiol. Immunol.*, 8: 325-326, 1993.
29. PAJUKANTA, R.; ASIKANEN, S.; SAARELA, M.; ALALUUSUA, S.; JOUSIMIES SOMER, H.: In vitro antimicrobial susceptibility of different serotypes of Actinobacillus actinomycetemcomitans. *Scand. J. Dent. Res.*, 101: 229-303, 1993.
30. PAVICIC, M. J. A. M.; Van WINKELHOFF, A. J.; De GRAFF, J.: Synergistic effect between amoxicillin, metronidazole, and the hydroxymetabolite of metronidazole against Actinobacillus actinomycetemcomitans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35: 961-966, 1991.
31. ROESCOE, D. L.; ZEMCOV, S. J.; THORNER, D.; WISE, R.; CLARKE, A. M.: Antimicrobial susceptibilities and  $\beta$  lactamase characterizations of Capnocytophaga species. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36: 21197-2200, 1992.
32. RYLANDER, M.; NORD, C. E.; NORRBY, S. R.: Comparative in vitro activity of the new oral penem ALP-201 against aerobic and anaerobic bacteria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*, 8: 919-924, 1989.
33. SKEIKH, W.; PITHIN, D. H.; NADLER, H.: Antibacterial activity of meropenem and selected comparative agents against anaerobic bacteria at seven north american centers. *Clin. Inf. Dis.*, 16: S361-S366, 1993.
34. SLOTS, J.; LISTGARTEN, M. A.: Bacteroides gingivalis, Bacteroides intermedius and Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 85-93, 1988.
35. SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.: The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. *J. Periodontol.*, 63: 322-331, 1992.
36. SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.: Effect of the rapy on periodontal infections. *J. periodontol.*, 64: 754-759, 1993.
37. SODER, P. O.; FRITHIOF, L.; WILKINERS, S.: The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J. Periodontol.*, 61:281-288, 1990.
38. TANNER, A.; STILLMAN, N.: Oral and dental infections with anaerobic bacteria: clinical features, predominant pathogens, and treatment. *Clin. Inf. Dis.*, 16 (suppl 4): S304-309, 1993.
39. TUNER, K.; LINGQVIST, L.; NORD C. E.: Purifications and properties of a novel  $\beta$ -lactamase from Fusobacterium nucleatum. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 28: 943-947, 1985.
40. Van WINKELHOFF, A. J.; PAVICIC, M. J. A. M.; De GRAFF, J.: Commentaires sur la technique utilisée dans les test de susceptibilité aux antibiotiques des microorganismes pathogènes parodontaux. *J. de parodontologie.*, 13: 87-90, 1994.
41. WALKER, C. B.; TYLER, K. T.; LOW, S. B.; KING, C. J.: Penicillin-degrading enzymes in sites associated with adult periodontitis. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2: 129-131, 1987.
42. WALKER, C. B.; GORDON, J. M.; MAGNUSSON, I.; CLARK, W. B.: A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. *J. Periodontol.*, 64: 772-781, 1993.
43. YOGEV, R.; SHULMAN, D.; SULMAN, S. T.; GLOGOWSKI, W. G.: In vitro activity of antibiotics alone and in combinations against Actinobacillus actinomycetemcomitans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 29: 179-181, 1986.
44. YOUSEF, R.; DUERDEN, B. I.; ELEY, A.; RAWLISON, A.; GOODWIN, L.: Incidence and distribution of nonpigmented Prevotella species in periodontal pockets before and after periodontal therapy. *Microb. Ecology Health Dis.*, 6: 35-42, 1993.