



ARTICULO CIENTÍFICO

**Eficacia inhibitoria de ciprofloxacina ótica y doxiciclina sobre cepas de
Prevotella intermedia: Estudio in vitro**

**Inhibitory efficacy of ciprofloxacin otic and doxycycline on strains of
Prevotella intermedia: In vitro study**

**Eficácia inibitória de ciprofloxacina ótica e doxiciclina em cepas de
Prevotella intermedia: Estudo in vitro**

Christian Andrés Singo Salazar¹, Eduardo Garrido Cisneros²

RECIBIDO: 2/feb/2017 **CORREGIDO:** 20/oct/2017 **APROBADO:** 10/dic/2017

1. Odontólogo General. Egresado de la Facultad de Odontología de la Universidad Central del Ecuador (FOUCE); akama-ru@hotmail.com
2. PhD en Formación Biomateriales y Biología Oral en la Universidad de Sao Paulo-Brasil, Especialista en Periodoncia e Implantes. Docente de pre y posgrado de la FOUCE; agarrido@uce.edu.ec

RESUMEN

La ciprofloxacina ha sido propuesta como una alternativa para la aplicación local en terapia complementaria del tratamiento periodontal. Su forma tópica (ótica) se presenta como una alternativa de bajo costo y eficaz contra periodontopatógenos. **Objetivo:** Determinar el efecto inhibitorio de la Ciprofloxacina ótica (CIP) y Doxiciclina (DOXI) sobre cepas de *Prevotella intermedia* (Pi). **Materiales y métodos:** Estudio experimental, in vitro. La muestra estuvo constituida por cultivos de Pi ATCC®25611 en Agar Mueller Hinton para determinar mediante el test de susceptibilidad antibiótica el halo de inhibición. Se colocaron discos de CIP-5ug/10ul (G1 n=10); discos de DOXI-5ug (G2 n=10); y, discos de suero fisiológico-10ul (G3 n=10). Luego de 24 horas de incubación se realizó la medición de halos utilizando Antibiotic Zone Scale (mm) con los parámetros del BD BBL Sensi-Disc Antimicrobial Susceptibility Test Disc., con los siguientes parámetros: DOXI: resistente ≤ 12 mm, intermedio 13-15 mm, sensible ≥ 16 mm; CIP: resistente ≤ 15 mm, intermedio 16-20 mm, sensible ≥ 21 mm. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney con un nivel de significancia del 5%. **Resultados:** Todos los halos de inhibición de ambos grupos presentaron valores superiores a los parámetros de sensibilidad (efectividad 100%). La mediana para doxiciclina fue de 38 mm y de ciprofloxacina fue de 36 mm. Existió diferencia estadísticamente significativa para los grupos G1 y G2 al ser comparados con los valores de referencia ($p < 0.05$). **Conclusión:** La ciprofloxacina local demostró la misma eficacia que la doxiciclina sobre cepas de *Prevotella intermedia*.

Palabras clave: Periodoncia, periodontitis, tratamiento Farmacológico

ABSTRACT

Ciprofloxacin has been proposed as an alternative for local application in complementary therapy of periodontal treatment. Its topical (otic) form presents as a low cost and effective alternative against periodontopathogens. **Objective:** To determine the inhibitory effect of Ciprofloxacin otica (CIP) and Doxycycline (DOXI) on strains of *Prevotella intermedia* (Pi). **Materials and methods:** Experimental study, in vitro. The sample was consisted of cultures of Pi ATCC®25611 in Agar Mueller Hinton to determine by the antibiotic susceptibility test the inhibition halo. CIP-5ug / 10ul discs (G1 n = 10) were placed; DOXI-5ug discs (G2 n = 10); and, physiological saline discs-10ul (G3 n = 10). After 24 hours of incubation, halos were measured using Antibiotic Zone Scale (mm) with the parameters of the BD BBL Sensi-Disc Antimicrobial Susceptibility Test Disc., With the following parameters: DOXI: resistant <12 mm, intermediate 13-15 mm, sensitive > 16 mm; CIP: resistant <15 mm, intermediate 16-20 mm, sensitive > 21 mm. The Mann Whitney U test was used with a level of significance of 5%. **Results:** All the inhibition zones of both groups presented values higher than the sensitivity parameters (100% effectiveness). Median for doxycycline was 38 mm and ciprofloxacin was 36 mm. There was a statistically significant difference for the G1 and G2 groups when compared with the reference values ($p < 0.05$). **Conclusion:** Local ciprofloxacin demonstrated the same efficacy as doxycycline on strains of *Prevotella intermedia*.

Keywords: Periodontics, periodontitis, drug Therapy

RESUMO

A ciprofloxacina tem sido proposta como alternativa para aplicação local em terapia complementar do tratamento periodontal. Sua forma tópica (ótica) é apresentada como uma alternativa eficaz e de baixo custo contra os periodontopatógenos. **Objetivo:** Determinar o efeito inibitório da Ciprofloxacina ótica (CIP) e Doxycycline (DOXI) em cepas de *Prevotella intermedia* (Pi). **Materiais e métodos:** Estudo experimental, in vitro. A amostra esteve constituída por culturas de Pi ATCC®25611 em Agar Mueller Hinton para determinar pelo teste de susceptibilidade aos antibióticos o halo de inibição. Foram colocados discos CIP-5ug / 10ul (G1 n = 10); Discos DOXI-5ug (G2 n = 10); e, discos solução salina - 10ul (G3 n = 10). Após 24 horas de incubação, os halos foram medidos usando a Antibiotic Zone Scale (mm) com os parâmetros do BD BBL Sensi-Disc Antimicrobial Susceptibility. Com os seguintes parâmetros: DOXI: resistente ≤ 12 mm, intermediário 13-15 mm, sensível ≥ 16 mm; CIP: resistente ≤ 15 mm, intermediário 16-20 mm, sensível ≥ 21 mm. O teste U de Mann Whitney foi utilizado com um nível de significância de 5%. **Resultados:** Todos halos de inibição de ambos os grupos apresentaram valores superiores aos parâmetros de sensibilidade (100% de eficácia). A mediana da doxiciclina foi de 38 mm e a ciprofloxacina foi de 36 mm. Houve diferença estatisticamente significativa para os grupos G1 e G2 quando comparados com os valores de referência ($p < 0,05$). **Conclusão:** A ciprofloxacina local demonstrou a mesma eficácia que a doxiciclina em cepas de *Prevotella intermedia*.

Palavras-chave: Periodontia, periodontite, tratamento Farmacológico



INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad crónica que afecta a los tejidos de soporte del diente, está originada por una compleja biopelícula constituida prevalentemente por microorganismos gram negativos que interactúan sobre los tejidos periodontales del huésped en un proceso que no está entendido completamente.¹

La concepción de complejos microbianos es la más aceptada para entender el papel y la distribución del gran número de especies orales del biofilm y cómo estas pueden contribuir sobre la progresión de la enfermedad periodontal. Aunque el complejo rojo constituido por *P. gingivalis*, *T. forsythia*, y *T. denticola* es considerado el más significativo cuando incrementan los niveles clínicos de la enfermedad, este grupo está soportado y se desarrolla gracias a los microorganismos del complejo naranja que tienen un rol importante en la progresión de la enfermedad, en este grupo se encuentra la *Prevotella intermedia* (Pi).^{2,3}

Pi posee propiedades virulentas semejantes a la *Porphyromona gingivalis*, sirve como nexo o puente para la colonización del complejo rojo y ha sido asociada cuando aumenta sus niveles a una mayor posibilidad de tener periodontitis severa.^{4,5}

Una vez reconocidos los periodontopatógenos, la terapia periodontal tiene como objetivo establecer métodos de tratamiento que reduzcan al máximo o eliminen las especies patógenas, manteniendo la colonización de especies compatibles con el hospedador. Estos objetivos se han logrado solo parcialmente; y frecuentemente, debido a la heterogeneidad de la Biopelícula, se pueden esperar variaciones en la respuesta terapéutica.⁶

El tratamiento mecánico o raspado y alisado radicular (RAR) es la piedra angular de la terapia periodontal,^{7,8} tiene como objetivo limpiar y restaurar la compatibilidad biológica de las superficies radiculares y permite que nuevamente ocurran inserciones de los tejidos periodontales a la superficie tratada, sin embargo, existen casos donde el tratamiento mecánico no es suficiente y existe recidiva, por lo que, se han desarrollado diversos tratamientos complementarios, entre los más estudiados está el uso

INTRODUCTION

Periodontitis is a chronic disease that affects the supporting tissues of the tooth. It is originated by a complex biofilm constituted mainly by gram-negative microorganisms that interact on the host's periodontal tissues in a process that is not completely understood.¹

The conception of microbial complexes is the most accepted to understand the role and distribution of the large number of oral species of the biofilm and how these can contribute to the progression of periodontal disease. Although the red complex constituted by *P. gingivalis*, *T. forsythia*, and *T. denticola* is considered the most significant when they increase the clinical levels of the disease, this group is supported and develops thanks to the orange complex microorganisms that have a role important in the progression of the disease, in this group is the *Prevotella intermedia* (Pi).^{2,3}

Pi has virulent properties similar to *Porphyromona gingivalis*, serves as a bridge or bridge for the colonization of the red complex and has been associated when it increases its levels to a greater possibility of having severe periodontitis.^{4,5}

Once the periodontopathogens are recognized, periodontal therapy has as objective to establish treatment methods that minimize or eliminate the pathogenic species, maintaining the colonization of species compatible with the host. These objectives have only been partially achieved; and frequently, due to the Heterogeneity of the biofilm, variations in the therapeutic response can be expected.⁶

The mechanical treatment or scaling and root planing (RAR) is the cornerstone of periodontal therapy,^{7,8} it has as objective to clean and restore the biological compatibility of the root surfaces and allows re-insertions of the periodontal tissues to occur on the treated surface. However, there are cases where mechanical treatment is not enough and there is recurrence, which is why several complementary treatments have been developed, among the most studied is the



de antimicrobianos aplicados de forma sistémica o local.⁸ El razonamiento para usar agentes antimicrobianos complementarios se basa en la necesidad de erradicar o reducir el número de bacterias patógenas en bolsas profundas, bifurcaciones y concavidades de la raíz o las que residen en o dentro de los tejidos periodontales.⁹ Estos medicamentos han obtenido resultados clínicos positivos y alterado drásticamente la microbiota subgingival, a pesar de la supuesta protección conferida por la biopelícula, probablemente debido a que varios microorganismos patógenos se encuentran en la pared de la bolsa donde el antibiótico ingresa al ambiente subgingival.⁶ En la forma sistémica y prescritos de forma adecuada a pacientes con periodontitis agresiva obtienen resultados clínicos favorables, pero en pacientes con periodontitis crónica no es tan clara su eficacia.¹⁰ La evidencia científica también ha demostrado efectos benéficos con la aplicación local, revisiones sistemáticas sugieren una reducción significativa de la profundidad de sondaje y ganancia de inserción cuando se utilizan como terapia adyuvante a RAR.^{11,12,13}

Dentro de los antimicrobianos locales existen múltiples opciones: metronidazol, clorhexidina, minociclina, doxiciclina y tetraciclina. Los medicamentos de administración local que se utilizan en bolsas periodontales pueden inhibir o eliminar los microorganismos patógenos periodontales, así como modular la respuesta inflamatoria de los tejidos.^{14,15} La tetraciclina y la Doxiciclina han sido ampliamente estudiadas y se ha comprobado su eficacia como terapia adjunta en el tratamiento de la enfermedad periodontal y son utilizadas también para aplicación local.⁹

La ciprofloxacina (CIP) es una fluoroquinolona de amplio espectro, potente contra los bacilos G-, tiene efecto post antibiótico, baja frecuencia de resistencia contra microbios y una alta penetrabilidad tisular junto con una alta solubilidad en agua que le permite llegar a todos los sitios de la cavidad periodontal.¹⁶ La eficacia y la capacidad de la ciprofloxacina administrada sistémicamente para alcanzar y concentrarse en sitios periodontales infectados ha sido demostrada. Esta propiedad puede ser útil para la erradicación de patógenos periodontales, mejorando así el resultado de la terapia periodontal.¹⁷ Apli-

use of antimicrobials applied systemically or locally.⁸ The rationale for using complementary antimicrobial agents is based on the need to eradicate or reduce the number of pathogenic bacteria in deep pockets, bifurcations and concavities of the root or those that reside in or within the periodontal tissues.⁹ These medications have obtained results positive clinical and drastically altered the subgingival microbiota, despite the alleged protection conferred by the biofilm, probably because several pathogenic microorganisms are found in the wall of the pouch where the antibiotic enters the subgingival environment.⁶ In the systemic and prescribed form In patients with aggressive periodontitis, they obtain favorable clinical results, but in patients with chronic periodontitis their efficacy is not clear.¹⁰ Scientific evidence has also shown beneficial effects with local application, systematic reviews suggest a significant reduction in depth. SW insertion and insertion gain when used as adjuvant therapy to RAR.^{11,12,13}

Within local antimicrobials there are multiple options: metronidazole, chlorhexidine, minocycline, doxycycline and tetracycline. Locally administered medications that are used in periodontal pockets can inhibit or eliminate periodontal pathogenic microorganisms, as well as modulate the inflammatory response of tissues.^{14,15} Tetracycline and Doxycycline have been extensively studied and their efficacy as adjunctive therapy has been proven in the treatment of periodontal disease and they are also used for local application.⁹

Ciprofloxacin (CIP) is a broad-spectrum fluoroquinolone, potent against G-bacilli, has a post-antibiotic effect, low frequency of resistance against microbes and a high tissue penetrability together with a high solubility in water that allows it to reach all sites of the periodontal cavity.¹⁶ The efficacy and capacity of ciprofloxacin administered systemically to reach and concentrate in infected periodontal sites has been demonstrated. This property can be useful for the eradication of periodontal pathogens, thus improving the outcome of periodontal therapy.¹⁷ Locally applied in



cada localmente en otitis crónica ha demostrado efectividad y no es tóxica.¹⁸

Administrada sistémicamente ha demostrado la capacidad de obtener concentraciones terapéuticas adecuadas en el líquido crevicular;¹⁷ se ha encontrado resistencia en cepas de *Porphyromona gingivales* aisladas de pacientes con periodontitis crónica,¹⁹ y se demostró una sensibilidad intermedia en otros microorganismos periodontales.²⁰ No existe evidencia científica que compare la eficacia antimicrobiana de la doxiciclina y la ciprofloxacina tópica (ótica) con los patógenos periodontales, por lo que, el objetivo del estudio fue evaluar in vitro el efecto inhibitorio de la ciprofloxacina y la doxiciclina sobre cepas de *Pi* ATCC®25611, activadas y cultivadas en ambiente anaerobio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio comparativo in vitro, fue aprobado por el Subcomité de Ética de Investigación de la Universidad Central del Ecuador (SEISH-UCE) y se realizó en el laboratorio de Microbiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Central del Ecuador (FVUCE), utilizando una cepa estandarizada de *Pi* ATCC®25611.

La cepa fue activada en agar chocolate durante 7 días, con controles cada 48h realizando tinciones Gram para verificar contaminación. Posteriormente *Pi* ATCC®25611 fue cultivada en Agar Müeller Hinton utilizando la fórmula de McFarland. En estas placas se colocaron 3 discos por placa dando un total de 10 muestras (determinadas por prueba piloto) conteniendo en 3 grupos: G1 (n=10): discos de CIPO; G2 (n=10): discos de DOXI; y, G3 (n=10): discos de suero fisiológico= 10µl. La conformación de discos con CIPO fue calculada y estandarizada para contener una concentración de 5µg/10µl, realizada con micro pipeta para posteriormente embeber discos en blanco para antibiogramas; los discos de doxiciclina vienen preparados en concentraciones de 5µg/10µl. Después de 24 horas de incubación se realizó la medición de los halos utilizando la regla Antibiotic Zone Scale (mm) y fueron comparados con los parámetros del BD BBL Sensi-Disc Antimicrobial Susceptibility Test Disc que nos indica tres rangos: sensible, in-

chronic otitis has demonstrated effectiveness and is not toxic.¹⁸

Administered systemically, it has demonstrated the ability to obtain adequate therapeutic concentrations in the crevicular fluid;¹⁷ resistance has been found in *gingival Porphyromona strains isolated* from patients with chronic periodontitis,¹⁹ and intermediate sensitivity was demonstrated in other periodontal microorganisms.²⁰ There is no scientific evidence comparing the antimicrobial efficacy of doxycycline and topical ciprofloxacin (otic) with periodontal pathogens, therefore, the objective of the study was to evaluate in vitro the inhibitory effect of ciprofloxacin and doxycycline on *Pi* strains ATCC®25611, activated and grown in anaerobic environment.

MATERIALS AND METHODS

This comparative in vitro study was approved by the Research Ethics Subcommittee of the Central University of Ecuador (SEISH-UCE) and was carried out in the Microbiology laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine of the Central University of Ecuador (FVUCE), using a standardized strain of *Pi* ATCC®25611.

The strain was activated on chocolate agar for 7 days, with controls every 48h making Gram stains to verify contamination. Subsequently *Pi* ATCC®25611 was cultivated in Agar Müeller Hinton using the McFarland formula. In these plates, 3 discs were placed per plate giving a total of 10 samples (determined by pilot test) containing in 3 groups: G1 (n = 10): CIPO discs; G2 (n = 10): DOXI disks; and, G3 (n = 10): physiological saline discs = 10µl. The conformation of discs with CIPO was calculated and standardized to contain a concentration of 5µg / 10µl, made with micro pipette to later embed blank discs for antibiograms; Doxycycline discs are prepared in concentrations of 5µg / 10µl. After 24 hours of incubation, the halos were measured using the Antibiotic Zone Scale (mm) and compared with the parameters of the BBL Sensi-Disc Antimicrobial Susceptibility Test Disc that indicates three ranges: sensitive, intermediate or resistant (Table 1). The measurements were

termedio o resistente (Cuadro 1). Las mediciones fueron validadas por un experto del laboratorio de Microbiología de la FVUCE (Figura N°1).

	Doxiciclina	Ciprofloxacina
Resistente	≤ 12 mm	≤ 15 mm
Intermedio	13 a 15 mm	16 a 20 mm
Sensible	≥ 16	≥ 21

Cuadro 1: Equivalencias de inhibición sobre cepa de Pi

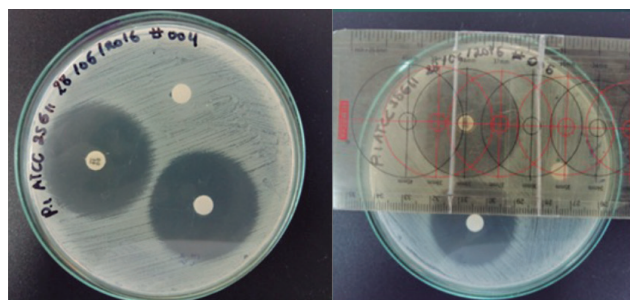


Figura N° 1. Medición de los halos después de 24h de incubación

Los datos fueron procesados y analizados en el programa BIOESTAT® 5.0. Fue utilizada la prueba de U Mann Whitney con un nivel de significancia de 5%.

RESULTADOS

Los halos de inhibición presentaron resultados superiores a 35 mm para DOXI y de 31 mm para CIPO, superiores a los valores mínimos ≥ 16 y ≥ 21 respectivamente, demostrando ambos antibióticos una efectividad del 100%. No existieron resultados en los rangos de mediana sensibilidad (13 a 15 DOXI / 16 a 20 CIPO) ni en los rangos de resistencia (≤ 12 DOXI / ≤ 21 CIPO). G3 (suero fisiológico) no mostró halo de inhibición. (Tabla 1).

Primero, se compararon las medias de cada grupo con los valores mínimos de sensibilidad (≥ 16 Doxiciclina y ≥ 21 Ciprofloxacina). Existiendo heterocedasticidad, se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney a partir del cual se obtuvieron valores estadísticamente significativos para los dos grupos (p ≤ 0.001) (Tabla 1).

validated by an expert from the Microbiology laboratory of FVUCE (Figure N ° 1).

	Doxycycline	Ciprofloxacina
Resistent	≤ 12 mm	≤ 15 mm
Intermediate	13 a 15 mm	16 a 20 mm
Sensible	≥ 16	≥ 21

Chart 1: Equivalence of inhibition on Pi strain

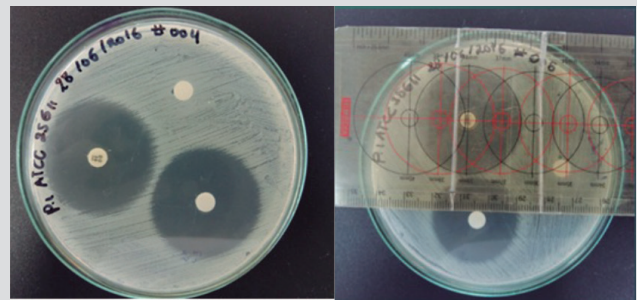


Figure No. 1. Measurement of halos after 24h of incubation

The data was processed and analyzed in the BIOESTAT® 5.0 program. The U Mann Whitney test was used with a level of significance of 5%.

RESULTS

The inhibition halos presented results superior to 35 mm for DOXI and 31 mm for CIPO, superior to the minimum values > 16 and > 21 respectively, showing both antibiotics an effectiveness of 100%. There were no results in the medium sensitivity ranges (13 to 15 DOXI / 16 to 20 CIPO) or in the resistance ranges (<12 DOXI / <21 CIPO). G3 (physiological saline) showed no halo of inhibition. (Chart 1).

First, the means of each group were compared with the minimum sensitivity values (> 16 Doxycycline and > 21 Ciprofloxacina). Existing heteroscedasticity, the non-parametric Mann-Whitney test was used, from which statistically significant values were obtained for the two groups (p <0.001) (Chart 1).



Solución	Mínimo-Máximo	Mediana	REF	p (unilateral)	p (bilateral)
G1: Ciprofloxacina	31mm – 37mm	36	21	<0.0001	<0.0001
G2: Doxiciclina	45mm – 40mm	38	16	0.0002	0.0002
G3: Suero Fisiológico	0 mm	0	0	<0.001	<0.001

Tabla N 1: Significancia estadística Unilateral y Bilateral de la Mediana comparado con valores mínimos de referencia de la sensibilidad

Solution	Minimun-Maximun	Median	REF	p (unilateral)	p (bilateral)
G1: Ciprofloxacina	31mm – 37mm	36	21	<0.0001	<0.0001
G2: Doxycycline	45mm – 40mm	38	16	0.0002	0.0002
G3: physiological serum	0 mm	0	0	<0.001	<0.001

Chart N 1: Unilateral and Bilateral Mean Significance of the Median compared to the minimum reference values of the sensitivity

El análisis inferencial determinó que tanto la doxiciclina como la ciprofloxacina tienen una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) sobre los valores de sensibilidad, por lo tanto, ambos antibióticos demostraron capacidad de inhibir el crecimiento de cepas de *Pi* ATCC®25611.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio demuestran efectividad de la ciprofloxacina sobre la *Pi* ATCC®25611 al igual que la doxiciclina. Existiendo una presentación farmacológica para uso local (Otica) de la ciprofloxacina, se perfila como una alternativa para aplicación en el tratamiento complementario de RAR.

La eficacia clínica de los antimicrobianos locales, aunque ampliamente demostrada, sigue ro-

The inferential analysis determined that both doxycycline and ciprofloxacin have a statistically significant difference ($p < 0.05$) on the sensitivity values, therefore, both antibiotics demonstrated the ability to inhibit the growth of *Pi* strains ATCC®25611.

DISCUSSION

The results of the study demonstrate the effectiveness of ciprofloxacin on the *Pi* ATCC®25611 as well as doxycycline. Existing a pharmacological presentation for local use (Otica) of ciprofloxacin, it is emerging as an alternative for application in the complementary treatment of RAR.

The clinical efficacy of local antimicrobials, although widely demonstrated, is still



deada por un debate continuo sobre la relación costo-efectividad del tratamiento y cómo evaluar mejor la efectividad principalmente a largo plazo.^{20,21} Probablemente el riesgo de desarrollar resistencia con la aplicación local sea menor, ya que, en la administración sistémica los efectos adversos y el riesgo del desarrollo de resistencia bacteriana es alto y se ha incrementado por administración empírica como terapia adjunta.^{17,22}

La necesidad de un vehículo que mantenga concentraciones adecuadas de medicamento en la bolsa periodontal hace que la relación costo-eficacia sea menor versus la administración sistémica,^{11,23} pero no se ha considerado la ciprofolxacita ótica, una formulación farmacológica para uso local, de costo razonable, que no necesitaría un vehículo de administración. La ciprofloxacina local es ampliamente usada en infecciones resistentes a otros medicamentos y mantiene las propiedades farmacológicas de la administración sistémica: efectividad contra bacilos G-, efecto post antibiótico y una alta penetrabilidad tisular con buena solubilidad en agua, lo que le permite llegar a todos los sitios la cavidad periodontal.¹⁶

Los beneficios a largo plazo de la terapia antimicrobiana con antibióticos locales como adyuvante aún no están claros, y la evidencia de esto aún es controvertida ya que algunos ensayos no encontraron mejoras significativas;¹² es muy importante una prescripción adecuada, la terapia adjunta con antibióticos locales o sistémicos no es una opción en la periodontitis crónica y en bolsas superficiales.²⁴ Los clínicos no deben subestimar el efecto del desbridamiento mecánico adecuado (RAR) y la modificación de los factores de riesgo conductuales. Las “excepciones” que indican tratamientos con antibióticos incluyen: casos agresivos, necesidad de suprimirse rápidamente, pacientes con diabetes no controlada^{9,25} y sitios profundos localizados con enfermedad persistente o recurrente.^{9,11} Las propiedades farmacológicas de la ciprofloxacina local responden adecuadamente a estos requerimientos y debería ser evaluada clínicamente como terapia complementaria a RAR cuando está indicada la administración de antibióticos; CIP ha demostrado su eficacia en la forma tópica, aunque en el área óti-

surrounded by a continuous debate about the cost-effectiveness of treatment and how to better assess effectiveness mainly in the long term.^{20,21} Probably the risk of developing resistance with local application be less, since, in the systemic administration, the adverse effects and the risk of the development of bacterial resistance is high and has been increased by empirical administration as adjunct therapy.^{17,22}

The need for a vehicle that maintains adequate concentrations of medication in the periodontal pocket makes the cost-effectiveness ratio lower compared to systemic administration,^{11,23} but ciprofloxacin otic, a pharmacological formulation for local use, has not been considered. reasonable, that you would not need a management vehicle. Local ciprofloxacin is widely used in infections resistant to other drugs and maintains the pharmacological properties of systemic administration: effectiveness against G-bacilli, post-antibiotic effect and a high tissue penetrability with good solubility in water, which allows it to reach all sites the periodontal cavity.¹⁶

The long-term benefits of antimicrobial therapy with local antibiotics as adjuvant are not yet clear, and the evidence for this is still controversial as some trials did not find significant improvements;¹² an adequate prescription is very important, adjunctive therapy with local antibiotics or systemic is not an option in chronic periodontitis and in superficial pouches.²⁴ Clinicians should not underestimate the effect of adequate mechanical debridement (RAR) and the modification of behavioral risk factors. The “exceptions” that indicate treatments with antibiotics include: aggressive cases, need to be rapidly suppressed, patients with uncontrolled diabetes^{9,25} and localized deep sites with persistent or recurrent disease.^{9,11} The pharmacological properties of local ciprofloxacin respond adequately to these requirements and should be evaluated clinically as complementary therapy to RAR when the administration of antibiotics is indicated; CIP has demonstrated its efficacy in the topical



ca.²⁸ Los resultados del presente estudio avalan esta posibilidad.

El uso de antibióticos (locales o sistémicos) sobre biofilms no reducen drásticamente las cargas bacterianas totales. Los antibióticos solos, no tienen un efecto general sobre las biopelículas, esto justifica aún más la necesidad de RAR previo y el uso de antimicrobianos solo como terapia complementaria cuando está indicado.^{26,27} Otros microorganismos pueden presentar susceptibilidad variable a antibióticos y se considera un riesgo la prescripción empírica de antibióticos.²⁸

En este estudio la ciprofloxacina ha demostrado ser efectiva sobre *Pi*; es una limitación del estudio evaluar sobre una cepa pura ATCC; sin embargo, este resultado concuerda con los hallazgos obtenidos sobre microorganismos de bolsas periodontales con diagnóstico de periodontitis crónica severa, periodontitis agresivas, sanos y con gingivitis, la mayoría de microorganismos donde se incluye *Pi* fue sensible a la ciprofloxacina;²⁹ en otros estudios donde se trabajó con otros microorganismos periodontopatógenos la ciprofloxacina no fue tan efectiva.^{19,20} Nuevos estudios experimentales y ensayos clínicos deben evaluar la eficacia del medicamento propuesto como terapia complementaria al RAR.

Una cepa pura de *Pi* probablemente no represente el comportamiento del biofilm en pacientes comprometidos periodontalmente, los resultados de sensibilidad antibiótica en microorganismos aislados de pacientes con periodontitis son controversiales.^{12,17,19,23,28} Es un reto encontrar una terapia complementaria adecuada para el RAR en sitios donde el tratamiento mecánico no es suficiente, la aplicación local de antibióticos es viable,⁹ aunque existen discrepancias con respecto a la decisión de prescribir antibióticos, así como la elección del antibiótico. Es obvio que se necesitan directrices y protocolos más definitivos para el uso de antibióticos en la cirugía periodontal y de implantes.³⁰ Nuevos estudios y ensayos clínicos deben ser realizados para demostrar la eficacia de la ciprofloxacina ótica como terapia complementaria a RAR en el tratamiento de periodontitis en los casos que la administración antibiótica es indicada.

form, although in the otic area.²⁸ The results of this study support this possibility.

The use of antibiotics (local or systemic) on biofilms does not drastically reduce the total bacterial loads. Antibiotics alone, do not have a general effect on biofilms, this further justifies the need for prior RAR and the use of antimicrobials only as complementary therapy when indicated.^{26,27} Other microorganisms may have variable susceptibility to antibiotics and the empirical prescription of antibiotics is considered a risk.²⁸

In this study, ciprofloxacin has been shown to be effective on *Pi*; it is a limitation of the study to evaluate on a pure ATCC strain; however, this result is consistent with the findings obtained on periodontal pocket microorganisms with a diagnosis of severe chronic periodontitis, aggressive periodontitis, healthy and with gingivitis, the majority of microorganisms where *Pi* was included was sensitive to ciprofloxacin,²⁹ in other studies where worked with other periodontopathogenic microorganisms ciprofloxacin was not as effective.^{19,20} New experimental studies and clinical trials should evaluate the efficacy of the proposed drug as a complementary therapy to RAR.

A pure strain of *Pi* probably does not represent the behavior of the biofilm in periodontally committed patients, the results of antibiotic sensitivity in microorganisms isolated from patients with periodontitis are controversial.^{12,17,19,23,28} It is a challenge to find a suitable complementary therapy for RAR in places where mechanical treatment is not sufficient, local antibiotic application is feasible,⁹ although there are discrepancies with respect to the decision to prescribe antibiotics, as well as the choice of antibiotic. It is obvious that more definitive guidelines and protocols are needed for the use of antibiotics in periodontal and implant surgery.³⁰ New studies and clinical trials should be carried out to demonstrate the efficacy of otic ciprofloxacin as a complementary therapy to RAR in the treatment of periodontitis. in cases where antibiotic administration is indicated.



CONCLUSIÓN

La ciprofloxacina tópica demostró similar eficacia que la doxiciclina sobre cepas de *Prevotella intermedia* (ATCC® 25611) cultivadas in vitro; puede ser una alternativa terapéutica coadyuvante al RAR.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al equipo del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Central del Ecuador por su asesoramiento y soporte técnico para el desarrollo de la investigación.

BIBLIOGRAFÍA / BIBLIOGRAPHY

1. Xiong X, Buekens P, Fraser W, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006; 113(2): 135–43.
2. Holt SC, Ebersole JL. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannarella forsythia: the 'red complex', a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology 2000*. 2005; 38(1): 72–122.
3. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Martin L, Haffajee JA, Uzel NG, et al. Use of checkerboard DNA–DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. *Molecular Oral Microbiology*. 2004; 19(6): 352–62.
4. Torrungruang K, Jitpakdeebordin S, Charatkulangkun O, Gleebbua Y. Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, and Treponema denticola / Prevotella intermedia Co-Infection Are Associated with Severe Periodontitis in a Thai Population. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0136646.
5. Gatto MR, Montevecchi M, Paolucci M, Landini MP, Checchi L. Prevalence of six pe-

CONCLUSION

Topical ciprofloxacin showed similar efficacy as doxycycline on strains of *Prevotella intermedia* (ATCC® 25611) cultured in vitro; It can be a therapeutic alternative to the RAR.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank the team of the Microbiology Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine of the Central University of Ecuador for their advice and technical support for the development of the research.

riodontal pathogens in subgingival samples of Italian patients with chronic periodontitis. *New Microbiol*. 2014; 37(4): 517–24.

6. Teles RP, Haffajee AD, Socransky SS. Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontology 2000*. 2006; 42(1):180–218.
7. Ishikawa I, Baehni P. Tratamiento periodontal no quirúrgico ¿ Dónde nos encontramos ? *Periodontology 2000*. 2005; 11(1): 9-13.
8. Aoki A, Miyuki K, Watanabe H, Ishikawa I. Láser en el tratamiento periodontal no quirúrgico. *Periodontology 2000*. 2005; 11(1):59-97.
9. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontology 2000*. 2016; 71(1): 82–112.
10. Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2002; 28(1): 106–76.
11. Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival



- debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013; 40(3): 227–41.
12. Chambrone L, Vargas M, Arboleda S, Serna M, Guerrero M, de Sousa J, et al. Efficacy of Local and Systemic Antimicrobials in the Non-Surgical Treatment of Smokers with Chronic Periodontitis: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*. 2016; 87(11):1320–32.
 13. Hanes P, Purvis J. Local anti-effective therapy: Pharmacological Agents. A systematic review. *Annals of Periodontology*. 2003; 8(1): 79-98.
 14. Da Rocha HA, Silva CF, Santiago FL, Martins LG, Dias PC, De Magalhães D. Local drug delivery systems in the treatment of periodontitis: A literature review. *J Int Acad Periodontol*. 2015; 17(3): 82–90.
 15. Prakasam A, Elavarasu S, Natarajan R. Antibiotics in the management of aggressive periodontitis. *J Pharma Bioallied Sci*. 2012; 4(2): S252-5.
 16. Pathak K, Sharma V, Singh K, Chhabra G. Thermosensitive periodontal sol of ciprofloxacin hydrochloride and serratiopeptidase: Pharmaceutical and mechanical analysis. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2014; 4(1): 5-14.
 17. Alamanda M, Denthumdas SK, Wadgave U, Pharne PM, Patil SJ, Kondreddi S, Deshpande P, Koppikar RS. Comparative Evaluation of Ciprofloxacin Levels in GCF and Plasma of Chronic Periodontitis Patients: Quasi Experimental Study. *Global Journal of Health Science*. 2014; 6(7): 48-50
 18. Samarei R. Comparison of local and systemic ciprofloxacin ototoxicity in the treatment of chronic media otitis. *Glob J Health Sci*. 2014; 6(7): 144-9.
 19. Japoni A, Vasin A, Noushadi S, Kiany F, Japoni S, Alborzi A. Antibacterial susceptibility patterns of *Porphyromonas gingivalis* isolated from chronic periodontitis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(7): e1031-5.
 20. Rams TE, Feik D, Mortensen JE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic susceptibility of periodontal *Streptococcus intermedius* clinical isolates. *J Periodontol*. 2014; 85(12): 1792-8.
 21. Heasman PA, Vernazza CR, Gaunt FL, Pennington MW. Cost-effectiveness of adjunctive antimicrobials in the treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*. 2011; 55(1): 217-30.
 22. Barça E, Çifçibasi E, Çintan S. Adjunctive use of antibiotics in periodontal therapy. *Istanbul Üniversitesi Dis Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2015; 49(3):55.
 23. Bidault P, Chandad F, Grenier D. Risk of Bacterial Resistance Associated with Systemic Antibiotic Therapy in Periodontology. *J Can Dent Assoc*. 2007; 73(8): 721-5.
 24. Palacio A, Herrera L, Duque A. Sistemas de liberación controlada de antimicrobianos. *CES Odont*. 2008; 21(2): 69-77.
 25. Gillam DG, Turner W. Antibiotics in the treatment of periodontal disease: a guide for the general dental practitioner. *Prim Dent J*. 2014 Aug; 3(3):43-7
 26. Rovai E, Souto M, Ganhito J, Holzhausen M, Chambrone, I, Pannuti C. Efficacy of Local Antimicrobials in the Nonsurgical Treatment of Periodontitis Patients With Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*. 2016; 87(12): 1406-17.
 27. Belibasakis GN, Thurnheer T. Validation of Antibiotic Efficacy on In Vitro Subgingival Biofilms. *J Periodontol*. 2014; 85(2): 343-8.
 28. Zandbergen D, Slot DE, Niederman R, Van der Weijden FA. The concomitant adminis-

tration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: =a systematic review=. BMC Oral Health. 2016 Feb 29; 16:27.

29. Jaramillo AE, Betancourth MQ, Mayorga-Fayad I, Castillo DMP, Aya MRC, Lafaurie GIV, Botero JET, Contreras AR. Perfiles

antimicrobianos de bacterias subgingivales en pacientes con periodontitis en Colombia. Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral. 2008;1(2): 61-5.

30. Froum SJ, Weinberg MA. An Evaluation of Antibiotic Use in Periodontal and Implant Practices. Int J Periodontics Restorative Dent. 2015;35(4): 481-7.

Cita Sugerida

Singo-Salazar CA, Garrido-Cisneros E. Eficacia inhibitoria de ciprofloxacina ótica y doxiciclina sobre cepas de *Prevotella intermedia*: Estudio in vitro. Revista ODONTOLOGÍA. 2017; 19(2): 5-16.