

## Efecto inmunomodulador anti-inflamatorio de la moxifloxacina como coadyuvante en la terapia periodontal

### *Immunomodulatory anti-inflammatory effect of moxifloxacin as an adjunct in periodontal therapy*

Dr. C. Carlos Martín Ardila Medina<sup>I</sup>; Dr. Jader Bedoya García<sup>II</sup>; Dr. Jorge Eliecer Patiño Giraldo.<sup>III</sup>

I Universidad de Antioquia. Antioquia, Colombia.

II Universidad de Chile. Chile.

III Universidad Antonio Nariño. Universidad de Antioquia. Antioquia, Colombia.

---

#### RESUMEN

**Fundamento:** la periodontitis es una enfermedad infecciosa que se presenta como producto de la interacción entre algunos microorganismos y diversas reacciones del huésped a la infección. La función inmunomoduladora anti-inflamatoria de antimicrobianos como la moxifloxacina puede ser una cualidad de gran utilidad en el tratamiento de la periodontitis.

**Objetivo:** revisar la literatura científica con el fin de determinar si la moxifloxacina presenta un efecto inmunomodulador.

**Métodos:** se realizó una revisión sistemática de investigaciones realizadas en humanos o células humanas publicadas en las bases de datos Medline-Pubmed, SciELO, LILACS y Google académico entre 1996 y 2015, se utilizaron los siguientes términos en diferentes combinaciones: moxifloxacina, inmunomodulación, citocinas, interleucinas y factor de necrosis tumoral. Se excluyeron las series de casos, resultados duplicados debido a las combinaciones de los términos de búsqueda, datos no disponibles, cartas al editor y revisiones históricas.

**Desarrollo:** un total de nueve estudios presentaron disminución de la liberación de las interleucinas 1 $\beta$ , 6, 8 mientras que cinco estudios mostraron su inhibición. Tres publicaciones demostraron inhibición del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y tres presentaron reducción de su liberación.

**Conclusiones:** la moxifloxacina, además de su eficacia contra los principales periodontopatógenos, tiene un efecto inmunomodulador importante en el proceso inflamatorio de la periodontitis que debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones clínicas para el tratamiento de esta enfermedad.

**DeCS:** PERIODONTITIS/TERAPIA; INMUNOMODULACIÓN; ANTIINFECCIOSOS; ENFERMEDADES TRANSMISIBLES; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

## ABSTRACT

**Background:** periodontitis is an infectious disease that occurs as a result of the interaction between microorganisms and some different reactions of the host to infection. The anti-inflammatory immunomodulatory function of antimicrobial drugs such as moxifloxacin can be a useful quality in the treatment of periodontitis.

**Objective:** to review the scientific literature related to the immunomodulatory effect of moxifloxacin.

**Methods:** a systematic review of research conducted in humans or human cells published in Medline-Pubmed, SciELO, LILACS and academic Google between 1996 and 2015 data was performed using the following terms in different combinations: moxifloxacin, immunomodulation, cytokines, interleukins and tumor necrosis factor. Case series, duplicate results due to combinations of search terms, missing data, letters to the editor and historical revisions, were excluded.

**Development:** a total of nine studies showed decreased release of the interleukins 1 $\beta$ , 6, 8, while five studies showed inhibition. Similarly, three publications showed inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$  and three arranged reduction of their release.

**Conclusions:** moxifloxacin, besides its effectiveness against the main periodontopathogens, has a significant immunomodulatory effect in the inflammatory process of periodontitis to be taken into account in the clinical decision to treat this disease.

**DeCS:** PERIODONTITIS/THERAPY; IMMUNOMODULATION; ANTI-INFECTIVE AGENTS; COMMUNICABLE DISEASES; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

---

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa que se presenta como producto de la interacción entre algunos microorganismos y diversas reacciones del huésped a la infección.<sup>1</sup> La comprensión del proceso inmunoinflamatorio permite entender a su vez el mecanismo involucrado en la destrucción de los tejidos periodontales, en donde un número importante de mediadores biológicos está presente, donde se incluye una variedad de citoquinas producidas por diferentes células. Las citoquinas regulan la adhesión de moléculas sobre los leucocitos y las células endoteliales, fundamental para que los leucocitos abandonen el sistema vascular y se infiltren alrededor de los tejidos.<sup>2</sup> La interleuquina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral (FNT), considerados mediadores inflamatorios primarios, estimulan la producción de mediadores secundarios como las citoquinas quimiotácticas y las ciclooxigenasas que a su vez producen prostaglandinas. Este complejo proceso conduce a la ampliación de la

respuesta inflamatoria, a la inducción de enzimas que degradan el tejido conectivo y a la reabsorción ósea.<sup>3</sup>

La terapia mecánica periodontal se considera un abordaje exitoso en el tratamiento de los pacientes con periodontitis, pero no establece los cambios microbiológicos necesarios para que los resultados terapéuticos se mantengan a largo plazo. El tratamiento antimicrobiano sistémico como coadyuvante a la terapia mecánica periodontal, gana importancia en la medida que permite mejorar los parámetros clínicos y microbiológicos periodontales.<sup>4</sup> Las alternativas antimicrobianas adjuntas a la terapia mecánica para el tratamiento de la periodontitis incluyen varios antibióticos y combinaciones de ellos.

La moxifloxacina (MOX), es una fluoroquinolona de amplio espectro con efecto sobre bacterias Gram negativas y Gram positivas, aerobias y anaerobias, con actividad mejorada en microor

ganismos resistentes a la penicilina. Esta quinolona ha demostrado muy buena eficacia clínica y microbiológica en el tratamiento de la periodontitis.<sup>5,6</sup>

La función inmunomoduladora anti-inflamatoria de antimicrobianos como la moxifloxacina (MOX) puede ser una cualidad de gran utilidad en el tratamiento de la periodontitis. El objetivo del artículo es revisar la literatura científica con el fin de determinar si la MOX presenta un efecto inmunomodulador.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática que incluyó una búsqueda en todos los idiomas de artículos publicados, entre 1996 y 2015, en las bases de datos: Medline-Pubmed, SciELO, LILACS y Google académico se utilizaron los siguientes términos en diferentes combinaciones: moxifloxacin, antibiotics, immunomodulation, cytokines, interleukines y tumor necrosis factor. Se emplearon estrategias adicionales con el fin de encontrar artículos relevantes, se utilizaron artículos relacionados con el tema en la base de datos Medline-Pubmed, a partir de las publicaciones que se encontraron en un inicio con los términos de búsqueda utilizados.

Se incluyeron aquellos artículos que involucraron estudios realizados en seres humanos o en células humanas. Se excluyeron las series de casos, resultados duplicados debido a las combinaciones de los términos de búsqueda, datos no disponibles, cartas al editor y revisiones históricas. De esta manera, se revisaron los textos completos de las publicaciones seleccionadas.

## DESARROLLO

La búsqueda inicial de la revisión sistemática arrojó 32 publicaciones de las cuales se excluyeron 10 debido a que no cumplieron los criterios establecidos para su revisión. De esta forma, 22 artículos potenciales fueron seleccionados para la evaluación del texto completo; sin embargo, seis de ellos no cumplieron algunos criterios de inclusión, por lo que quedaron solo 16 publica-

ciones relevantes para esta revisión (figura 1).

Los hallazgos más relevantes de los estudios que cumplieron los criterios de selección fueron: la mayoría se realizaron entre 2002 y 2015, catorce estudios fueron experimentales fase cero y dos experimentales fase III, los monocitos fueron las células experimentales más estudiadas; de igual forma, las IL 1 $\beta$ ,<sup>7-10</sup> 6,<sup>11-14</sup> 8<sup>15-18</sup> y el FNT  $\alpha$ <sup>19-22</sup> son los mediadores inflamatorios más investigados. Un total de nueve estudios presentaron disminución de la liberación de estas IL, mientras que cinco estudios mostraron su inhibición. Se encontró que tres publicaciones demostraron inhibición del FNT $\alpha$ <sup>17,19,20</sup> y tres desplegaron reducción de su liberación.<sup>9,10,13</sup> Solo una investigación no reportó cambios en la liberación de los mediadores,<sup>21</sup> mientras que solo un estudio investigó la IL 10 y el interferón  $\gamma$ , donde se observó disminución de los dos mediadores (tabla 1).<sup>22</sup>

La mayoría de los estudios excluidos se descartaron por no estudiar los mediadores de interés<sup>23-26</sup> o por tratarse de una revisión de tema<sup>27</sup> o reporte de caso (tabla 2).<sup>28</sup>

La terapia antimicrobiana sistémica como coadyuvante a la terapia mecánica periodontal presenta gran eficacia debido a que permite mejorar los parámetros clínicos (nivel de inserción clínica, profundidad al sondaje) y microbiológicos (eliminación o reducción de la cantidad de microorganismos).<sup>29,30</sup> Las alternativas antimicrobianas adjuntas a la terapia mecánica para el tratamiento de la periodontitis incluyen varios antibióticos y combinaciones de ellos. Además, del efecto bactericida y bacteriostático de los antimicrobianos sobre los periodontopatógenos, es importante examinar su efecto inmunomodulador y su posible relación con el componente inmune de la periodontitis.

El efecto inmunomodulador de varios antimicrobianos se ha estudiado en varias áreas médicas,<sup>8</sup> por lo cual emerge la posibilidad de documentar un efecto terapéutico inmunomodulador adicional al efecto antibacteriano en el manejo periodontal. La doxiciclina sistémica a pesar de mostrar un efecto inmunomodulador importante<sup>7</sup> presenta resultados limitados desde el punto

de vista microbiológico al no reducir los niveles de *treponema denticola* y *aggregatibacter actinomycetemcomitans*,<sup>31</sup> periodontopatógenos de gran relevancia en la etiopatogenia de las enfermedades periodontales.

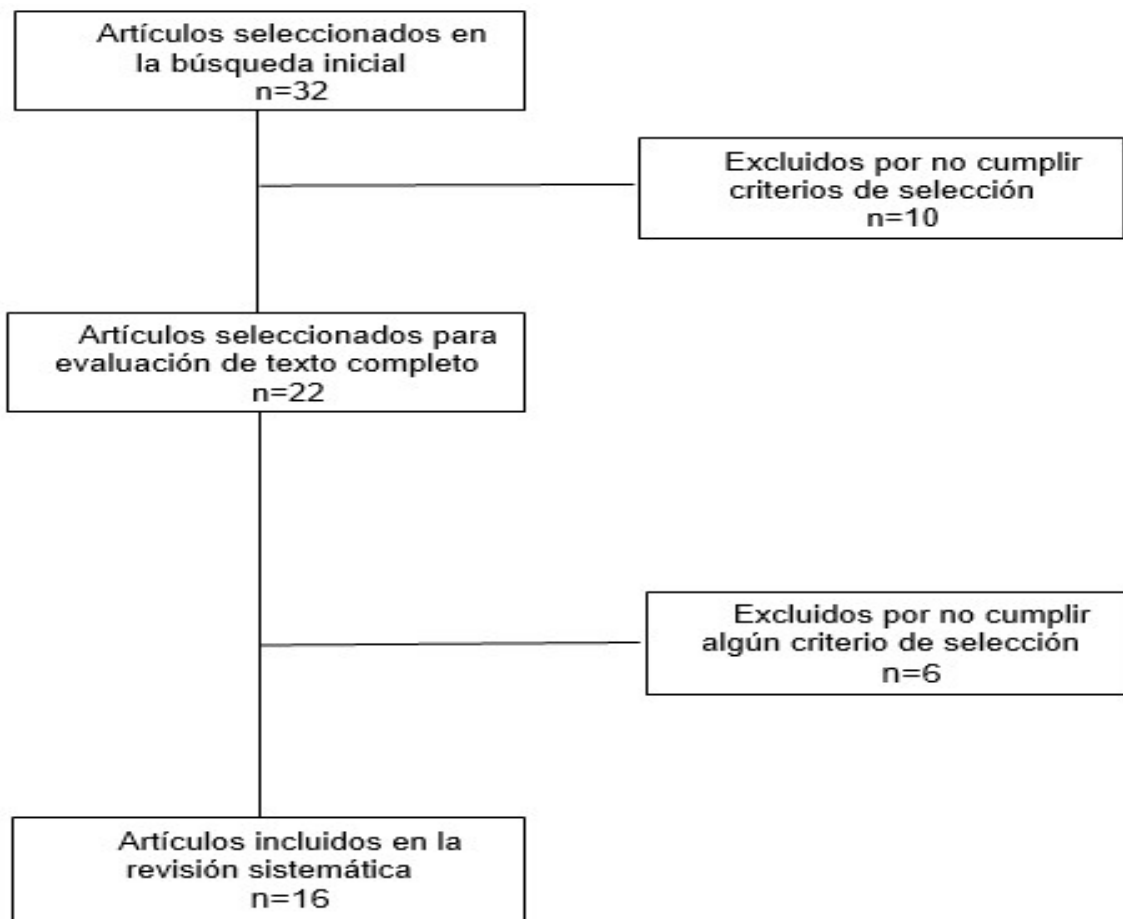
La azitromicina tiene efecto inhibitor sobre la IL 8<sup>7</sup> pero algunos investigadores no han observado eficacia sobre la flora subgingival,<sup>32</sup> y comparado con la terapia mecánica sola, no muestra diferencias significativas en su eficacia microbiológica.<sup>33</sup> No se conocen estudios, desde el punto de vista de inhibición de citoquinas, que investiguen el efecto inmunomodulador de la combinación amoxicilina más metronidazol, protocolo usado con amplitud en el tratamiento coadyuvante de la periodontitis,<sup>34</sup> sin embargo, los betalactámicos se asocian con el aumento de IL 1 $\beta$  y 6.<sup>7</sup> Por otra parte, investigaciones concernientes a las quinolonas muestran un efecto inmunomodulador potente;<sup>26</sup> la ciprofloxacina con un efecto menos selectivo sobre las IL 6 y 8<sup>18</sup> muestra baja actividad sobre microorganismos anaerobios Gram negativos,<sup>11</sup>

mientras que la MOX con eficacia clínica y microbiológica sobre periodontopatógenos,<sup>5</sup> presenta un efecto supresor e inhibitor en la liberación de mediadores como las IL 1 $\beta$ ,<sup>7-10</sup> 6,<sup>11-14</sup> 8<sup>15-18</sup> y el FNT  $\alpha$ .<sup>19-22</sup>

Otro aspecto importante, es que el efecto de la MOX sobre la liberación de las moléculas inflamatorias es dependiente de la dosis, es decir, al aumentar la dosis su efecto supresor e inhibitor es mayor,<sup>9, 13, 19</sup> característica fundamental que se debe tener en cuenta durante su manejo clínico.

## CONCLUSIONES

La principal conclusión de esta revisión es que la moxifloxacina, además de su eficacia contra los principales periodontopatógenos, tiene un efecto inmunomodulador importante en el proceso inflamatorio de la periodontitis que debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones clínicas para el tratamiento de esta enfermedad.



**Figura. 1** Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de los artículos

**Tabla 1.** Efecto de la moxifloxacin sobre los mediadores inflamatorios

Autor	Año	Mediadores inflamatorios	Referencia bibliográfica
Bode et. al	2014	Redujo la liberación de IL6 e IL1 $\beta$	7
Zimmermann et al	2009	Redujo la liberación de IL8	8
Araujo et. al	2002	Redujo la liberación de IL1 $\alpha$ , TNF $\alpha$	9
Giamarellos-Bourboulis et al	2009	Redujo la liberación de IL 1 $\beta$ , IL6, IL8, IL12, TNF $\alpha$	10
Muller et. al	2015	Redujo la liberación IL6 y IL8	11
Wiesner et. al	2012	No observaron diferencias en la liberación de IL6, IL8, IL10, TNF $\alpha$	21
Williams et. al	2005	Redujo la liberación de IL4	12
Hall et. al	2003	Redujo la liberación de IL1, IL6, IL8, TNF $\alpha$	13
Li et. al	2014	Inhibió la liberación de IL8	16
Beisswenger et. al	2014	Redujo la expresión de IL1 $\beta$ , IL8 IL17	14
Shalit et. al	2001	Redujo la liberación de IL6	15
Fabian et. al	2006	Inhibió la liberación de IL8, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$	17
Blau et. al	2006	Inhibió la liberación de IL1 $\beta$ , IL8, IL6	18
Shalit et. al	2006	Inhibió la liberación IL8, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$	19
Choi et. al	2003	Inhibió la liberación de IL6, TNF $\alpha$	20
Ochoa Ramírez	2011	Disminuyó IL10,INF $\gamma$	22

TNF= factor de necrosis tumoral; IL= interleuquina; INF= interferón

**Tabla 2.** Artículos que no cumplieron los criterios de selección

Autor	Año	Motivo de exclusión	Referencia bibliográfica
Singh et. al	2014	No incluye los mediadores de interés	23
Martinez	2004	No incluye los mediadores de interés	24
Shalit et. al	2002	Realizado en ratones	25
Fávaro et. al	2012	No incluye los mediadores de interés	26
Dalhoff et. al	2003	Revisión de tema	27
Kazama et. al	2014	Reporte de caso	28



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olsen I. From the Acta Prize Lecture 2014: the periodontal-systemic connection seen from a microbiological standpoint. *Acta Odontol Scand.* 2015 Aug;73(8):563-8.
2. Polepalle T, Moogala S, Boggarapu S, Pesala DS, Palagi FB. Acute Phase Proteins and Their Role in Periodontitis: A Review. *J Clin Diagn Res.* 2015 Sept;9(11):ZE01-5.
3. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003 Mar;74(3):391-401.
4. Garcia Canas P, Khouly I, Sanz J, Loomer PM. Effectiveness of systemic antimicrobial therapy in combination with scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2015 Mar;146(3):150-63.
5. Ardila CM, Martelo-Cadavid JF, Boderth-Acosta G, Ariza-Garcés AA, Guzmán IC. Adjuvantive moxifloxacin in the treatment of generalized aggressive periodontitis patients: clinical and microbiological results of a randomized, triple-blind and placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2015 Feb;42(2):160-8.
6. Ardila CM, Fernández N, Guzmán IC. Antimicrobial susceptibility of moxifloxacin against gram-negative enteric rods from Colombian patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010 Feb;81(2):292-9.
7. Bode C, Diedrich B, Muenster S, Hentschel V, Weisheit C, Rommelsheim K et al. Antibiotics regulate the immune response in both presence and absence of lipopolysaccharide through modulation of Toll-like receptors, cytokine production and phagocytosis in vitro. *Int Immunopharmacol.* 2014 Jan;18(1):27-34.
8. Zimmermann GS, Neurohr C, Villena-Hermoza H, Hatz R, Behr J. Anti-inflammatory effects of antibacterials on human bronchial epithelial cells. *Respir Res.* 2009 Sep 29;10:898.
9. Araujo FG, Slifer TL, Remington JS. Effect of moxifloxacin on secretion of cytokines by human monocytes stimulated with lipopolysaccharide. *Clin Microbiol Infect.* 2002 Jan;8(1):26-30.
10. Giamarellos-Bourboulis EJ, Douzinas EE, Tsaganos T, Pagoulata A, Livaditi O, Vafiadou M et al. Cerebrospinal fluid of patients administered moxifloxacin modulates the secretion of cytokines from human monocytes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Jan;63(1):62-9.
11. Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Höfler U. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol.* 2002 Aug;29(8):736-42.
12. Williams AC, Galley HF, Watt AM, Webster NR. Differential effects of three antibiotics on T helper cell cytokine expression. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Sep;56(3):502-6.
13. Hall IH, Schwab UE, Ward ES, Ives TJ. Effects of moxifloxacin in zymogen A or S. aureus stimulated human THP-1 monocytes on the inflammatory process and the spread of infection. *Life Sci.* 2003 Oct 10;73(21):2675-85.
14. Beisswenger C, Honecker A, Kamyschnikow A, Bischoff M, Tschernig T, Bals R. Moxifloxacin modulates inflammation during murine pneumonia. *Respir Res.* 2014 Jul 17;15:82.
15. Shalit I, Kletter Y, Halperin D, Waldman D, Vasserman E, Nagler A. Immunomodulatory effects of moxifloxacin in comparison to ciprofloxacin and G-CSF in a murine model of cyclophosphamide-induced leukopenia. *Eur J Haematol.* 2001 May;66(5):287-96.
16. Li H, Zhu S, He S, Hao L. Anti-inflammatory effects of moxifloxacin on rat airway smooth muscle cells exposed to allergen: Inhibition of extracellular-signal-regulated kinase and nuclear factor- $\kappa$ B activation and of interleukin-8 and eotaxin synthesis. *Respirology.* 2012 Aug;17(6):997-1005.

17. Fabian I, Reuveni D, Levitov A, Halperin D, Priel E, Shalit I. Moxifloxacin enhances anti-proliferative and apoptotic effects of etoposide but inhibits its proinflammatory effects in THP-1 and Jurkat cells. *Br J Cancer*. 2006 Oct 23;95(8):1038-46.
18. Blau H, Klein K, Shalit I, Halperin D, Fabian I. Moxifloxacin but not ciprofloxacin or azithromycin selectively inhibits IL-8, IL-6, ERK1 / 2, JNK, and NF- $\kappa$ B activation in a cystic fibrosis epithelial cell line. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007 Jan;292(1):L343-52.
19. Shalit I, Halperin D, Haite D, Levitov A, Romano J, Osherov N, et al. Anti-inflammatory effects of moxifloxacin on IL-8, IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  secretion and NF $\kappa$ B and MAP-kinase activation in human monocytes stimulated with *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb;57(2):230-5.
20. Choi JH, Song MJ, Kim SH, Choi SM, Lee DG, Yoo JH. Effect of Moxifloxacin on Production of Proinflammatory Cytokines from Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Dec;47(12):3704-7.
21. Wiesner G, Braun SL, Gruber M, Gertler R, Lange R, Tassani P. Neither moxifloxacin nor cefuroxime produces significant attenuation of inflammatory mediator release in patients exposed to cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jan;67(1):230-3.
22. Ochoa Ramírez LA. Evaluación del efecto de antibióticos quinolónicos de nueva generación e inmunopotent CRP sobre el Sistema inmune. México: Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2011.
23. Singh S, Kubler A, Singh UK, Singh A, Gardner H, Prasad R. Metalloproteinases in a Cellular Model of Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug;58(8):4657-65.
24. Martínez FJ. Monotherapy versus Dual Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2004 May 15;38 Suppl 4:S328-40.
25. Shalit I, Horev-Azaria L, Fabian I, Blau H, Kariv N, Shechtman I, et al. Immunomodulatory and Protective Effects of Moxifloxacin against *Candida albicans* -Induced Bronchopneumonia in Mice Injected with Cyclophosphamide. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Aug;46(8):2442-9.
26. Fávoro WJ, Nunes OS, Seiva FR, Nunes IS, Woolhiser LK, Durán N. Effects of P-MAPA Immunomodulator on Toll-Like Receptors and p53: Potential Therapeutic Strategies for Infectious Diseases and Cancer. *Infect Agent Cancer*. 2012 Jun 18;7(1):14.
27. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis*. 2003 Jun;3(6):359-71.
28. Kazama I, Nakajima T. Dual infection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* predispositions successfully treated by moxifloxacin. *Infez Med*. 2014 Mar;22(1):41-7.
29. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003 Dec;8(1):115-81.
30. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, et al. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: A 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012 Oct;39(10):955-61.
31. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006 Apr;33(4):254-64.
32. Haas AN, Silva-Boghossian CM, Colombo AP, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, et al. Adjunctive azithromycin in the treatment of aggressive periodontitis: Microbiological findings of a 12-month randomized clinical trial. *J Dent*. 2012 Jul;40(7):556-63.
33. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Favari

M, Duarte PM, Gomes Lira EA, et al. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011 Sep;38(9):838-46.

34. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Perio-*

*dontal Res.* 2015 Dec;50(6):689-706.

Recibido: 6 de abril de 2016

Aprobado: 30 de mayo de 2016

Dr. C. Carlos Martín Ardila Medina. Doctor en Epidemiología. Profesor Titular. Universidad de Antioquia. Antioquia, Colombia.