



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

COMPROBACION DEL EFECTO DEL METRONIDAZOL
(FLAGYL. MR) EN LAS GINGIVITIS ULCERO
NECROTIZANTES (Prueba a doble ciego)

NELLY E. SALATI DE MUGNOLO *

INTRODUCCION

La gingivitis úlcero necrotizantes, es una enfermedad gingival aguda, bastante frecuente y de serias implicancias para la salud del individuo.

Su naturaleza exacta, no ha sido aún, incontrovertiblemente establecida. La opinión prevalente, es que pertenece a un grupo de enfermedades orales, llamadas "Fusoespiroquetosis", es decir, causadas por un complejo de microorganismos bacterianos, huéspedes habituales de la cavidad bucal, pero que necesitan alteraciones de los tejidos subyacentes que sean capaces de facilitar la actividad patógena de las bacterias. (9)

En esta enfermedad, se encuentran gran cantidad de bacilos fusiformes y espiroquetas del tipo de Borrelia Vicenti, actuando en simbiosis con vibriones y cocos del tipo de los estreptos, que aparecen, invariablemente, en las lesiones progresivas (10-14-17-21-26-27).

Indudablemente el diagnóstico se realiza, en base a hallazgos clínicos, pero ha sido recomendado el control bacteriológico, como guía para determinar la evolución del tratamiento (20-5) pues el número de bacterias disminuyen al mejorar la gingivitis, e incluso la lesión característica sufre cambios clínicos progresivos durante la curación, que indican la respuesta favorable al tratamiento.

La multiplicidad de tratamientos propuestos, para la curación de esta enfermedad sugiere, que aún no ha sido hallada la terapéutica efectiva definitiva, y es así que se han utilizado con éxito variable diversos tipos de drogas, ya sean éstas, agentes liberadoras de oxígeno, derivados mercuriales, espiroquetocidas orales o antibiotico-terapia, ya local o general.

(*) Docente de la Cátedra de Farmacología, Terapéutica e Higiene.

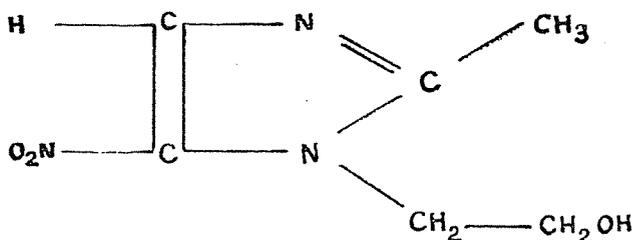
Este hecho ha permitido que numerosos autores se hallen abocados a la búsqueda de nuevos procedimientos y agentes terapéuticos que sean efectivos en esta enfermedad.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es, demostrar la efectividad de un quimioterápico que está aún siendo utilizado en Ginecología para el tratamiento de las tricomoniasis vaginales (6-7-11-16-18-23-24-25), denominado: METRONIDAZOL (FLAGYL.MR) como agente terapéutico de las Gingivitis Ulcero Necrotizantes (20-5), lo que ha motivado que algunos autores la hayan ensayado en la simbiosis Fusio Espirilar.

FARMACOLOGIA

La droga utilizada es químicamente un derivado imidazólico (I (2hidroxil) 2metil I-5 nitroimidazol) llamado comercialmente *Flagyl*).



Esta sustancia de origen sintético es utilizada por vía oral, con gran éxito, en el tratamiento de las tricomoniasis vaginales (6-7-11-16-18-23-24-25) ya que remiten fácilmente los trastornos ocasionados por la enfermedad.

Posee además acción deletérea, sobre otras parasitosis, especialmente sobre *Giardias Lamblis* e inclusive actúa como un eficaz amebicida (2-15). También ha sido demostrado que la droga es activa "in vitro" en espiroquetas y bacteroides, como lo han demostrado diversos autores (DAVIES-Mc FADZEAN and SQUIRES, 1964).

El *Metronidazol* se absorbe bien cuando se administra por vía oral o parenteral (15). Una vez absorbido pasa a la sangre donde se consigue un buen nivel terapéutico a las 2 horas de haber administrado una dosis de 200 mg. Esta concentración se mantiene constante y no se ha encontrado que tenga tendencia a la acumulación en el suero (2-12-13).

La droga se excreta por orina y aunque es variable de persona a persona, ya a las 24 horas se ha excretado el 48% de la droga administrada.

La tasa de excreción del *Metronidazol* tomada de la leche materna y del suero de la madre no afecta a los niños, que toman leche materna e inclusive no se ha encontrado ningún tipo de trastornos gastrointestinales en ellos. (19)

La dosis que se utiliza varía entre 200 y 500 mg. tres veces por día.

Es una droga poco tóxica y no se ha podido encontrar alteraciones ni en el número ni en la fórmula sanguínea, cuando es administrada en dosis terapéuticas, aunque es capaz de producir algunos trastornos, principalmente gastrointestinales y nerviosos (2-23) pero, en general estos trastornos son de escasa importancia.

Se pueden presentar náuseas, vómitos, somnolencia, que ceden inmediatamente al suspender el tratamiento o simplemente al disminuir la dosis. (16-18).

El *Metronidazol* debe emplearse con gran precaución a mujeres embarazadas ya que atraviesa fácilmente la barrera placentaria, aunque no se han descrito reacciones adversas ni en el feto ni en el recién nacido. (4-22)

MATERIALES Y METODOS

La droga que se utilizó en este trabajo, fue suministrada por Laboratorios *Rhodia*, quien fue el encargado de preparar la droga y el placebo, con las mismas características físicas de la droga activa, diferenciadas únicamente por un número a los fines de su identificación.

Los pacientes fueron medicados al azar, de tal manera que ni el autor de la experiencia ni los pacientes conocían el número de la medicación correspondiente a la droga activa y recién se cotejaron los resultados al finalizar el trabajo, ya que el mismo laboratorio fue el encargado de codificar los distintos sobres conteniendo *Metronidazol* y *Placebo*, quien además fue el encargado de guardar dicho código.

METODO UTILIZADO

En esta experiencia se efectuó un ensayo a doble ciego en un grupo de 28 personas enfermas seleccionadas, los cuales todos padecían Gingivitis úlcero necrotizante comprobada clínica y bacteriológicamente.

El grupo fue bastante homogéneo en cuanto a diagnóstico y momento evolutivo, ya que se exigió que tuvieran infectados, por lo menos 6 elementos dentarios.

Las edades de los pacientes oscilaron entre 17 y 40 años.

Este grupo no recibió otra medicación, ni local ni general, ni antes ni después de esta experiencia.

Se excluyó en lo posible, toda influencia psicológica, eludiendo toda promesa que pudiera estimular psíquicamente a una mejoría.

Se procedió de la siguiente manera: a los pacientes en quienes se sospechaban, presuntivamente, evidencias clínicas de gingivitis úlcero necrotizante, se les tomaba material del área gingivodentaria enferma, en la primera visita y previa a cualquier medicación, con una torunda de algodón estéril, se llevaba a 2 portaobjetos, también estéril y se procedía a realizar un extendido, el cual después de ser fijado se coloreaba, uno con coloración de *Gram* y el otro con el método de *Fontana Tribondeau*, esto se realizaba a los fines de confirmar el diagnóstico clínico.

En esta primera visita, además se tomaba otra muestra del material enfermo para ser cultivado en un medio que contenía *Caldo-Tioglicolato* y se llevaba a incubación por espacio de 48 horas.

La investigación bacteriológica por cultivos, trajo aparejados las dificultades usuales en este tipo de investigación al obtener un desarrollo excesivo de la flora bucal específica tanto como la inespecífica, por lo que nos guíamos mejor por los exámenes bacterioscópicos.

A continuación se medicaba al paciente de acuerdo al siguiente plan terapéutico: Se le indicaba la ingestión de un comprimido de 250 mg. tres veces por día, es decir uno cada 8 horas, durante 3 días consecutivos y 2 comprimidos diarios durante dos días más. Es decir el tratamiento instituido duraba 5 días, de los cuales los tres primeros tomaba diariamente 750 mg. y los otros dos días restantes 500 mg. diarios.

A todos los pacientes se les controló clínica y bacteriológicamente repitiendo todos los procedimientos de control, ya que se les tomaba muestras para los cultivos y para los frotis a las 24, 48, 72 y 96 horas.

RESULTADOS

La correlación entre los posibles efectos de la droga, la evolución del cuadro clínico y la comprobación del examen bacterioscópico nos ha permitido establecer los siguientes resultados:

Se ha tomado como control bacterioscópico la observación de las muestras, tomadas inmediatamente antes del tratamiento; para ello se utiliza una metodología basada en que el caso, tomado como de extrema gravedad, o sea aquel en que, al examen al microscopio mostraba un predominio absoluto de fusobacterias y de borrelias,

se lo designó con cuatro cruces (++++) y aquel correspondiente la curación clínica, que coincidía, con la restitución aparente de la normalidad tisular, en donde la observación microscópica mostraba ausencia de espiroquetas y o restitución restauración de la flora normal se lo designaba como negativo (—).

En la Tabla N^o 1, vemos los resultados obtenidos mediante frotis con coloración de Fontana Tribondeau, y señalados según la signología nombrada.

En las Tablas N^o 2 y N^o 3, se señalan los resultados obtenidos, en donde vemos que no hubo diferencias notables en la incidencia, evolución y curación entre enfermos de distintos sexo.

DISCUSION

La droga que estamos ensayando, viene precedida de una serie de trabajos e investigaciones que valorizan ampliamente sus propiedades terapéuticas, y en esta experiencia nos ha permitido confirmar, del mismo modo su efecto, en las gingivitis de Vincent.

Los resultados obtenidos se realizaron en base al examen bacterioscópico, tomando como control el desarrolló o la inhibición de la flora y también se tuvo en cuenta la evolución clínica; este control resulta significativo, ya que examinando los resultados de algunos pacientes que tomaron placebo, vemos que hubo cierta mejoría clínica, en los primeros días, pero el examen de los frotis presentaba gran cantidad de fusobacterias y espiroquetas.

En ninguno de estos casos hubo una remisión completa de la enfermedad, por lo tanto creemos que esta acción del placebo puede haber sido de tipo psíquico, o bien que la enfermedad haya entrado en una faz de cronicidad.

En cuanto a los efectos indeseables del *Metronidazol*, de los 20 enfermos, en quienes se les administró la droga, solamente dos de ellos presentaron efectos secundarios, tales como náuseas y ardor epigástrico, trastornos éstos sin mayores complicaciones y que remitieron espontáneamente.

En un solo enfermo hubo recidiva de la enfermedad. Se trataba de un paciente que presentaba con cierta frecuencia este tipo de dolencia.

RESUMEN

Con la finalidad de comprobar las cualidades quimioterápicas del *Metronidazol* (*Sagyl*) se realiza una experiencia a doble ciego, en un grupo de 28 enfermos con G.U.N. de ambos sexos, cuyas edades oscilaban entre los 17 y los 40 años.

TABLA Nº 1
 RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE FROTIS
 (COLORACION FONTANA TRIBONDEAU)

Nº de casos	Oh.	1 día	24 hs.	48 hs.	72 hs.	96 hs.				
1	++++	4	+++	3	++	2	+	1	-	0
2	+++	3	+++	3	+++	3	++	2	++	2
3	++	2	++	2	+	1	-	0	-	0
4	++++	4	++++	4	+++	3	+++	3	+++	3
5	+++	3	++	2	+	1	-	0	-	0
6	+++	3	++	2	++	2	++	2	++	2
7	++	2	++	2	+	1	+	1	-	0
8	++	2	++	2	+	1	-	0	-	0
9	++++	4	++	2	+	1	-	0	-	0
10	+++	3	++	2	++	2	-	0	-	0
11	+++	3	+++	3	++	2	++	2	++	2
12	++++	4	++	2	++	2	+	1	-	0
13	++++	4	+++	3	++	2	+	1	-	0
14	+++	3	++	2	++	2	+	1	-	0
15	++++	4	++++	4	+++	3	++++	4	+++	3
16	++	2	++	2	+	1	-	0	-	0
17	+++	3	++	2	+	1	-	0	-	0
18	++	2	+	1	+	1	-	0	-	0
19	+++	3	++	2	+	1	-	0	-	0
20	++	2	+++	3	+++	3	++	2	++	2
21	++	2	++	2	+	1	+	1	-	0
22	++	2	++	2	+	1	+	1	-	0
23	++++	4	+++	3	+++	3	+	1	-	0
24	+++	3	++	2	++	2	+	1	+	1
25	++++	4	+++	3	++	2	+	1	-	0
26	++++	4	++++	4	+++	3	+++	3	++	2
27	+++	3	++	2	+	1	-	0	-	0
28	++	2	+	1	+	1	-	0	-	0

TABLAS Nº 2 y Nº 3: COMPARATIVAS DE EVOLUCION DE
 LAS G. U. N. SEGUN SEXO
 (Controles diarios)

MUJERES

Nº de casos	0 hs.	24 hs.	48 hs.	72 hs.	96 hs.
1	+++ 3	+++ 3	+++ 3	++ 2	++ 2
2	++++ 4	++++ 4	+++ 3	+++ 3	+++ 3
3	+++ 3	++ 2	++ 2	++ 2	++ 2
4	++ 2	++ 2	- 1	+ 1	- 0
5	+++ 3	++ 2	++ 2	- 0	- 0
6	+++ 3	++ 2	++ 2	+ 1	- 0
7	++ 2	++ 2	+ 1	- 0	- 0
8	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0	- 0
9	++ 2	+ 1	+ 1	+ 1	- 0
10	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0	- 0
11	++ 2	++ 2	+ 1	+ 1	- 0
12	++++ 4	+++ 3	+++ 3	+ 1	- 0
13	+++ 3	++ 2	++ 2	+ 1	+ 1
14	++++ 4	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0
15	++ 2	+ 1	+ 1	+ 1	- 0

VARONES

Nº de casos	0 hs.	24 hs.	48 hs.	72 hs.	96 hs.
1	++++ 4	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0
2	++ 2	++ 2	+ 1	- 0	- 0
3	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0	- 0
4	++ 2	++ 2	+ 1	- 0	- 0
5	++++ 4	++ 2	+ 1	- 0	- 0
6	+++ 3	+++ 3	++ 2	++ 2	- 0
7	++++ 4	++ 2	++ 2	+ 1	- 0
8	++++ 4	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0
9	++++ 4	++++ 4	+++ 3	++++ 4	+++ 3
10	++ 2	+++ 3	+++ 3	++ 2	++ 2
11	++++ 4	++++ 4	+++ 3	+++ 3	++ 2
12	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0	- 0

En la TABLA N° 4 se expresan los resultados obtenidos posteriormente a la apertura del Código, en pacientes a quienes se les administró Placebo.

(Control diario)

Nº de casos	0 hs.	24 hs.	48 hs.	72 hs.	96 hs.
1	+++ 3	+++ 3	+++ 3	++ 2	++ 2
2	++++ 4	++++ 4	+++ 3	+++ 3	+++ 3
3	+++ 3	++ 2	++ 2	++ 2	++ 2
4	+++ 3	+++ 3	++ 2	++ 2	++ 2
5	++++ 4	++++ 4	+++ 3	++++ 4	+++ 3
6	++ 2	+++ 3	+++ 3	++ 2	++ 2
7	+++ 3	++ 2	++ 2	+ 1	+ 1

En la TABLA N° 5 se expresan los resultados obtenidos en pacientes a quienes se les suministró METRONIDAZOLE.

(Control diario)

Nº de casos	0 hs.	24 hs.	48 hs.	72 hs.	96 hs.
1	++++ 4	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0
2	++ 2	++ 2	+ 1	- 0	- 0
3	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0	- 0
4	++ 2	++ 2	+ 1	+ 1	- 0
5	++ 2	++ 2	+ 1	- 0	- 0
6	++++ 4	++ 2	+ 1	- 0	- 0
7	+++ 3	++ 2	++ 2	- 0	- 0
8	++++ 4	++ 2	++ 2	+ 1	- 0
9	++++ 4	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0
10	+++ 3	++ 2	++ 2	+ 1	- 0
11	++ 2	++ 2	+ 1	- 0	- 0
12	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0	- 0
13	++ 2	+ 1	+ 1	- 0	- 0
14	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0	- 0
15	++ 2	++ 2	+ 1	+ 1	- 0
16	++ 2	++ 2	+ 1	+ 1	- 0
17	++++ 4	+++ 3	+++ 3	+ 1	- 0
18	++++ 4	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0
19	+++ 3	++ 2	+ 1	- 0	- 0
20	++ 2	+ 1	+ 1	- 0	- 0

A este grupo se lo controló en forma clínica y bacterioscópica, para lo cual se tomaron muestras del área gingivodentaria enferma. A los fines de realizar un extendido para ser coloreado con coloración de *Fontana-Tribondeau*. Además se tomaba otra muestra para ser cultivada en caldo Tioglicolato por espacio de 48 hs. a T° de 37°C.

El plan terapéutico consistió, en administrar un comprimido de 250 mg. cada 8 horas durante tres días y una dosis de mantenimiento de un comprimido de 250 mg. cada 12 horas durante dos días más. El tratamiento duraba 5 días, en los cuales se repetían los exámenes clínicos y bacterioscópicos.

Con esta experiencia se ha logrado comprobar el efecto positivo del *Metronidazol*, en las Gingivitis Ulcero Necrotizantes, en la totalidad de los casos, entre el tercer y cuarto día, lo que corrobora los trabajos e investigaciones de diversos autores y establece un posible plan terapéutico, sin problemas de toxicidad para el tratamiento de las G.U.N.

SUMMARY

A double-blind trial has been carried out to verify the chemical-therapeutic quality of METRANIDAZOLE in a group of 28 patients with ulcerative necrotizing gingivitis. They were both sexes and their ages ranged between 17 and 40 years.

Smears were taken from the necrotizing gingival area to perform the clinic and bacterioscopic controls. One smear was stained by FONTANA - TRIBON-DEAU method. Besides, another was taken to be cultured in THIOGLYCOLATE broth during 48 hours at 37° C.

The therapeutic plan consisted of the administration of one 250 g pill, each 8 hours during 3 days, and a maintenance dosis of one 250 g pill each 12 hours for two days more.

The clinical and bacteriostatic examinations were repeated during the treatment which lasted five days.

The positive effect of METRODINAZOLE in the ulcerative necrotizing gingivitis was proved in the whole cases between the third and fourth day, which corroborates the research work of different authors and establishes a possible therapeutic plan without problems of toxicity for the treatment of the ulcerative necrotizing gingivitis (G.U.N.).

RESUMÉ

Avec l'objet de vérifier les qualités chimioterapiques du METRONIDAZOLE (EAGYL), on a fait une expérience —à double aveugle— sur 28 malades avec du G.U.N., des deux sexes entre les 17 te 40 ans.

On a controlé ce groupe clinique et bacterioscopiquement, pour lequel on a pris des échantillons de la zone gingive-dentaire malade, aux fins de faire un étendu pour être coloré avec de la coloration FONTANA-TRIBONDEAU; de plus on a pris un autre échantillon pour être culture dans du bouillon Thio-glycolate, pendant 48 hs. à 37° C.

Le plan thérapeutique a consisté en: administrer 1 compris de 250 mg chaque 8 heures pendant 3 jours et une dose de maintien d'un compris chaque 12 heures pendant deux jours plus.

Le traitement fut de 5 jours dans les quels on a répété les examens cliniques et bacterioscopiques.

Avec cet expérience on a pu vérifier l'effet positive du METRONIDAZOLE dans les G.U.N. et dans la totalité des cas au troisième ou quatrième jour, ce qui vérifie les travaux et les recherches des auteurs divers; en donnant ainsi un plan thérapeutique possible sans problèmes de toxicité pour le traitement des G.U.N.

BIBLIOGRAFIA

1. A.M.A. COUNCIL ON DRUGS: New Drugs and development in therapeutic: Metronidazole (FLAGYL), J.A.M.A., 183:952-953, 1969.
2. COSAR C, GANTER P, JULOU: L'étude Experimentale du Metronidazole (8823-rp) Presse Med. 69:1069, 1969.
3. COLLINS J. et col.: Antibiotic Therapy in the treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis. J. Oral. Med. 25:36, 1970.
4. DRILL. V.: Farmacología Médica. México, La Prensa Mexicana, 1969, pág. 1423.
5. DUCKWORTH R., BRITTON D., NUKI K, SHEEHAM A., WINTER R. BLAKE G.: Acute ulcerative gingivitis a double-blind controlled clinical trial of metronidazole, Brit Dent J. 120:599-602, 1966.
6. DUREL P., COUTURE J., COLLARTI P. and GIROT C.: Flagyl-Metronidazole. Brit J. Vener Dis. 36:165-177, 1960.
7. EDITORIALS: Metronidazole a specific drug for vaginal Trichomoniasis. J.A.M.A. 184:1036, 1963.
8. GLENWRIGHT H., SIDAWAY D.: The use of metronidazole in the treatment of acute ulcerative gingivitis. Brit Dent J. 121:174-177, 1966.
9. GLICKMAN I.: Periodontología Clínica. Buenos Aires,, Mundi 1954., pág. 107-122.
10. GROWLEY M.: Microbiología de la cavidad bucal. Odont. Clin. Norte América. 4:102-116, 1960.
11. HESSELTINE H. and LE FEBRE I.: Treating vaginal trichomoniasis with metronidazole. J.A.M.A., 184:1011-1013, 1963.
12. KANE P., MCFADZEAN J., SQUIRES S., KING A., NICOL C.: Absorption and excretion of metronidazole. Brit J. Vener. Dis. 37:273-276, 1961.
13. KANE P., MCFADZEAN J., SQUIRES S., KING A., NICOL C.: Absorption and excretion of metronidazole. Brit. J. Vener. Dis. 37:277, 1961.
14. KRAUS F.: Microbiología de la cavidad bucal y su significación sistémica. Odont. Clin. Norte América. 5:48-61, 1960.
15. LITTER MANUEL: Farmacología. Buenos Aires, El Ateneo, 1969, pág. 1363.
16. NICOL S., BARROW J. and REDMON A.: Flagyl. In the Treatment of trichomoniasis. Brit. J. Vener. Dis. 36:152-153, 1960.
17. OLIGEIRA BELLI D.: Espiroquetas da boca. Rev. Fac. Odont. Porto Alegre. 3:43-50, 1961.
18. RODIN P., KING A., NICOL S. and BARROW J.: Flagyl in the treatment of trichomoniasis vaginal. Brit. J. Vener. Dis. 36:147-151, 1960.
19. SCOTTGRAY M. and KANE P., SQUIRES S.: Further observations on metronidazole. Brit. J. Vener. Dis. 37:278-279, 1961.

20. SHINN D., SQUIRES S. MCFADZEAN J.: The treatment of Vincent's disease with metronidazole. *Dent. Pract.* 15:275, 1965.
21. SOCRANSKY S.: Microbial agents and production of oral disease. *J. Dent-Res.* 47:923-924, 1968.
22. SPEIRS C. - STEPHEN K.: Antibacterial drugs for oral infections, *Brit Dent J.* 125:158-162, 1968.
23. WATT L. and JENNISON R.: Etude clinique du metronidazole nouveau trichomoniacide actif par voie générale. *Brit Med J.* 24:902-905, 1960.
24. WATT L. and JENNISON R.: Metronidazole treatment of trichomoniasis in the female. *Brit Med J.* 26:279, 1962.
25. WILCOX R.: Andibidazole derivative affective orally in vaginal trichomoniasis. *Brit J. Venes Dis.* 36:175-177, 1960.
26. UOHARA G. and KNAPP H.: Oral fusoespirochetosis and associated lesions. *Oral Surg.* 24:113-123, 1967.
27. ZINSSER. "Microbiología". México, U.T.E.H.A. 1967, pág. 875.