

Factores de resistencia microbiana de *Enterococcus faecalis* asociado a los fracasos endodónticos. Revisión de literatura

Microbial Resistance Factors of *Enterococcus faecalis* Associated with Endodontic Failures. Literature Review

Natalia P. Nemer Molina¹

María del Cisne Centeno Dávila²

José G Artieda Sáenz³

Denisse C. Claire Venegas⁴

¹ Posgraduante Especialidad en Endodoncia UMSA, La Paz, Bolivia.

² División de Periodoncia e Implantología Quirúrgica, carrera de Odontología, Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

³ Docente titular Especialidad en Endodoncia, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia.

⁴ Docente Titular del Departamento de Clínicas Universidad Mayor de San Andrés. Coordinadora de la Especialidad en Endodoncia Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

RESUMEN

Introducción: La microbiota en la terapia endodóntica es considerada una de las causas fundamentales de infecciones microbiológicas. *Enterococcus faecalis*, microorganismo esencial, tiene la capacidad de sobrevivir en medios adversos dentro de los túbulos dentinarios; sus mecanismos de resistencia, virulencia y patogenicidad son factores relevantes para asociarlo a lesiones periapicales persistentes post- tratamiento evidentes en fracasos. **Objetivo:** El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer los factores de resistencia bacteriana que presenta *Enterococcus faecalis* asociado a los fracasos endodónticos reportados en la literatura a nivel mundial. Metodología: Se realizó una búsqueda en portales como: PubMed, Google Académico, Scielo, Scopus, donde se recopiló información documentada de artículos que dan a conocer los factores de resistencia de *Enterococcus faecalis*, realizados estos en diferentes países en los últimos veinte años. **Resultados:** La mayoría de los artículos reportan que los principales factores de resistencia bacteriana de *Enterococcus faecalis* son la producción de distintas sustancias, tales como la sustancia de agregación (Cas), producción de proteínas específicas como la proteína de superficie (Esp), gelatinasa, citolisina, la producción de superóxido extracelular y, como mecanismo de acción, la función de la bomba de protones y la producción de beta-lactamasa. **Conclusión:** Se conoció la complejidad etiológica y los factores de resistencia de la microbiota presente en los canales radiculares, tales como: producción de proteínas de superficie, presencia de enzimas específicas como citolisina, hemolisina, muramidasa, gelatinasa, la función de la bomba de protones, la sustancia de agregación y, como estructura principal bacteriana, su pared celular; se destaca la prevalencia de *Enterococcus faecalis*, principal causal de infección secundaria. Sus habilidades de prevalecer en ambientes extremos, modificar sus capacidades y sus complejos factores de resistencia lleva a esta bacteria a ser un microorganismo potenciado.

Palabras claves: *Enterococcus Faecalis*, Factores de resistencia, Fracaso endodóntico, Proteína de superficie extracelular, Proteínas de unión al colágeno, Sustancia de agregación.

ABSTRACT

Introduction: The microbiota in endodontic therapy is considered one of the fundamental causes of microbiological infections. The essential microorganism *Enterococcus faecalis* has the ability to survive in adverse environments within the dentinal tubules; its resistance mechanisms, virulence and pathogenicity are relevant factors to associate post-treatment persistent periapical lesions evident in failures. **Objective:** The objective of this bibliographic review is to know the bacterial resistance factors presented by *Enterococcus faecalis* associated with endodontic failures reported in the literature worldwide. Methodology: A search was carried out in portals such as: PubMed, Google Scholar, Scielo, Scopus, where documented information was collected from articles that disclose the resistance factors of *Enterococcus faecalis*, these carried out in different countries in the last twenty years. **Results:** Most of the articles report that the main factors of bacterial resistance of *Enterococcus fecalis* are the production of different substances such as the aggregation substance (Cas), production of specific proteins such as the surface protein (Esp), Gelatinase, cytolysin, the production of extracellular superoxide, and as a mechanism of action the function of the proton pump and the production of beta-lactamase. **Conclusion:** The etiological complexity and the resistance factors of the microbiota present in the root canals were known, such as: production of surface proteins, presence of specific enzymes such as cytolysin, hemolysin, muramidases, gelatinase, the function of the protons, the aggregation substance and as the main bacterial structure, its cell wall; the prevalence of *Enterococcus faecalis*, the main cause of secondary infection, stands out. Its abilities to prevail in extreme environments, its modifying capabilities, and its complex resistance factors lead this bacterium to be an enhanced microorganism.

Keywords: Aggregation substance, Collagen binding proteins, Endodontic failure, *Enterococcus faecalis*, Extracellular surface protein, Resistance factor .

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica, el odontólogo general tanto como el especialista en endodoncia enfrenta una serie de retos al realizar un tratamiento de canales, por lo que una problemática frecuente es el fracaso al tratamiento endodóntico. Las causales son muchas, pero se tiene como factor principal la persistencia de microorganismos resistentes a nivel del sistema de canales radiculares. Tanto así que en 1892 R.H. Hofheinz manifestó: "Que al intentar atribuir el éxito o el fracaso del tratamiento de un diente enfermo a una determinada causa, a menudo se ignora algunos factores de importancia crucial y se achacan los resultados a algunos agentes que pueden ser totalmente irrelevantes. Uno de esos factores, que contribuyen la misma base de un tratamiento de canales radiculares satisfactorio, es el modo en que se lleva a cabo la limpieza mecánica del canal".(1)

A pesar de la gran cantidad de estudios, la prevalencia de fracasos endodónticos asociado a presencia bacteriana sigue siendo alta. El género *Enterococcus* engloba un conjunto de especies morfológicamente semejantes a los estreptococos. Las más frecuentemente aisladas en clínica endodóntica son *Enterococcus faecalis* (80-90%) y *Enterococcus faecium* (5-10%). Incluyen factores microbianos, que comprenden infecciones extraradiculares y / o intraradiculares, y factores no microbianos intrínsecos o extrínsecos (2).

Sin embargo, se debe considerar que en la mayor parte de los casos, el fracaso endodóntico se debe a la presencia específicamente de la bacteria *Enterococcus faecalis*. Es de gran importancia como patógeno oportunista principal, que causa infecciones nosocomiales (Arias y Murray 2012) o que contribuye a su relevancia como patógeno oportunista por el hecho que el *Enterococcus faecalis* es intrínsecamente resistente a varios antibióticos y puede albergar diferentes rasgos de resistencia adquiridos.(3)

Siendo este un tema de mucho interés en el área de endodoncia, ya que no hay investigaciones referentes al tema en mi región, por ello el presente estudio tiene por objetivo realizar un abordaje sobre conocer los factores de resistencia bacteriana de *Enterococcus faecalis* asociados a fracasos endodónticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo de investigación es una revisión narrativa, un tipo de revisión bibliográfica, bajo un enfoque de tipo cuantitativo, que consiste en la lectura y contraste de diferentes fuentes, exclusivamente teóricas. Presenta resúmenes claros y de forma estructurada sobre toda la información disponible en base de datos digitales,

encontrándose orientada en responder una pregunta específica: ¿Cuáles son los factores de resistencia microbiana del *Enterococcus faecalis* asociado a los fracasos endodónticos?.

Se elaborará resúmenes de toda la evidencia científica disponible en relación a los factores de resistencia microbiana del *Enterococcus faecalis* asociado a los fracasos endodónticos.

Según la temporalidad, el estudio es de tipo retrospectivo, ya que son estudios realizados en años previos al 2021. Así también es de tipo transversal, por ser una investigación observacional que analiza datos de variables recopiladas en un periodo de tiempo sobre una población muestra predefinida.

La búsqueda de evidencia científica se efectuó desde el mes septiembre de 2021 a diciembre de 2021, con el objetivo de brindar información precisa y actualizada sobre el tema a estudiar. Tipo de publicaciones seleccionadas fueron artículos de revistas científicas de fuentes documentales tales como: PubMed, Scielo, Google Académico, Cochrane, bajo los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos, casos clínicos, revisiones sistemáticas, tesis de postgrado y doctorado.
- Artículos con diseño de investigación descriptivo.
- Artículos en inglés y español.
- Artículos que analicen los factores de resistencia bacteriana del *Enterococcus faecalis*.
- Antigüedad de revisiones no más de 20 años.

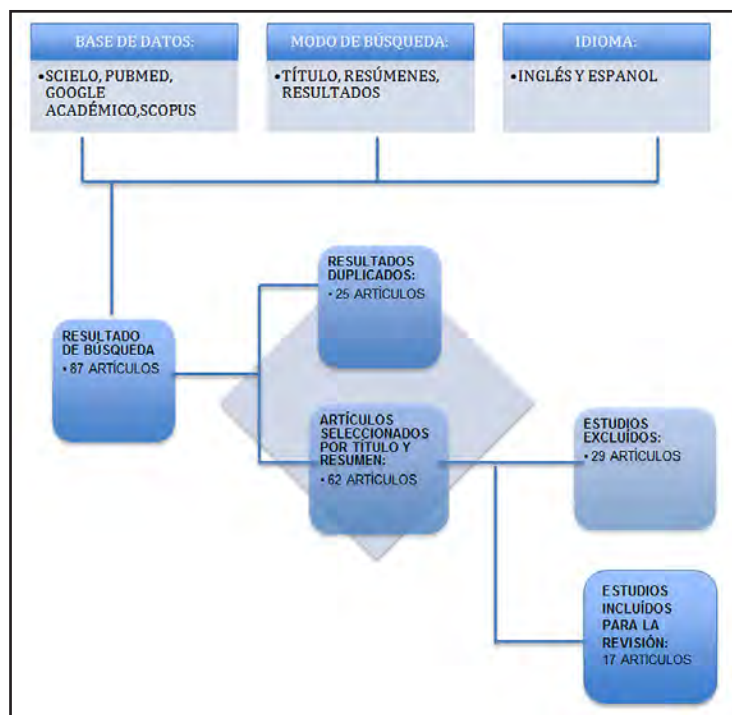
Criterios de exclusión:

- Artículo de revistas no indexadas.
- Artículos con baja calidad metodológica.

RESULTADOS

Se seleccionó 62 artículos en el inicio de la búsqueda de información; estos artículos fueron encontrados y analizados entre los meses de septiembre y diciembre de 2021. Se seleccionaron 47 artículos, de los cuales se descargaron a texto completo para volver a ser examinados a detalle y confirmar si cumplen con todos los criterios de inclusión: fueron excluidos 29 artículos por presentar ausencia de las características requeridas, encontrándose finalmente 17 artículos incluidos en la revisión. La búsqueda de artículos fue, pero no se pudo encontrar mucha información referente al tema específico de investigación. (Figura 1)

Figura 1. Diagrama de flujo



El Origen de los artículos analizados en esta revisión fueron: 1 de Lituania, 1 de Iraq, 1 de Venezuela, 2 de China, 2 de Brasil, 1 de Turquía, 9 de EEUU, de los cuales 15 se encontraban publicadas en inglés y 1 en español.

Los diseños de estudios considerados fueron ensayos clínicos aleatorizados y reportes de casos de tipo: cualitativos, descriptivos, longitudinales, prospectivos y retrospectivos, con el objetivo de dar respuesta a la pregunta de investigación.

Como resultado de la revisión sistemática de la literatura se obtuvo que los factores principales de resistencia microbiana de *Enterococcus faecalis* asociado a los fracasos endodónticos corresponde en primera instancia a la síntesis de proteínas tales como: proteína de superficie extracelular (SPE), proteínas de unión al colágeno (Ace), las cuales ayudan a unirse a la dentina e invadir túbulos dentinarios; cuando el huésped responde al mecanismo, éstas son capaces de suprimir la respuesta de los linfocitos, el cual conlleva a la falla endodóntica.(6) Así también producen enzimas que modifican los amino glucósidos enterocócicos. Éstas juegan un rol fundamental a nivel de la pared celular bacteriana, que junto con los ácidos lipoteicoicos actúan como reguladores de la actividad autolítica de las enzimas muramidasa (peptidoglucano, encargado de proteger a la bacteria de una ruptura osmótica en ambientes acuáticos, da forma a la bacteria), participando así en la renovación de la pared celular; tiene propiedades antigénicas y es capaz de estimular la respuesta inmune.(7) De igual manera, otro factor importante es la sustancia de agregación, que junto con la citolisina, aumentan la virulencia bacteriana, activan el

modo de detección del quórum y esto causa daño tisular en invasión profunda bacteriana al huésped.

Así también otro factor de resistencia se da por el mecanismo de la bomba de protones, el cual tiene la capacidad de producir protones al interior de la célula bacteriana, de esta forma logra acidificar el citoplasma bacteriano, y así adquirir la capacidad de poder sobrevivir en ambientes extremos con pH muy alcalinos por periodos de tiempo prolongados.(8) Por otro lado, la producción de enzimas líticas como la gelatinasa (gelE), que proporciona nutrientes peptídicos a la bacteria, degradando el tejido del huésped, e interviene de alguna manera en la formación de biofilm y la hemolisina, que coadyuva en la lisis de células eritrocitarias, polimorfo nucleares, macrófagos, logrando así la disminución de la fagocitosis bacteriana, confiere propiedades β- Hemolíticas y tiene efecto bactericida contra otras bacterias.(9) Por último, y no menos importante, el superóxido extracelular producido por los ácidos lipoteicoicos con la función de modular la reacción inflamatoria. (tabla 1).

Tabla 1. Tabla de resultados de los factores de resistencia del *Enterococcus faecalis*.

FACTORES	BACTERIA	ACTIVIDADES OBSERVADAS Y SISTEMAS MODELO UTILIZADOS
CITOLISINA	<i>Enterococcus faecalis</i>	Hemolisina: lisis de eritrocitos, polimorfo nucleares, macrófagos. Disminuye fagocitosis
SUSTANCIA	<i>Enterococcus faecalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> Adhesina: media contacto de célula a célula mediante plásmidos. Diseminación de plásmidos codificados (resistencia antibiótica) Inactiva leucocitos Causa daño tisular e invasión profunda
PROTEÍNA DE SUPERFICIE (ESP)	<i>Enterococcus faecalis</i>	Adhesión a superficies y matriz extracelular
ÁCIDO LIPOTEICOICO	<i>Enterococcus faecalis</i>	Estimulación de la producción de citoquinas monocitos humanos cultivados; ligando de unión para la sustancia de agregación en la respuesta de apareamiento de feromonas
PROTEASA (GELATINASA)	<i>Enterococcus faecalis</i>	Proporciona nutrientes peptídicos a la bacteria Metaloendopeptidasa
SUPERÓXIDO EXTRACELULAR	<i>Enterococcus faecalis</i>	Respuesta del huésped mediada por el complemento.
BOMBA DE PROTONES	<i>Enterococcus faecalis</i>	Capacidad de producción de protones al interior de la célula, acidificando el citoplasma.

Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Al culminar esta investigación sobre los factores de resistencia microbiana de *Enterococcus faecalis* asociado a los fracasos endodónticos, se encontró, como factor predominante, la síntesis de proteínas, tales como la proteína de superficie (Esp), la proteína de unión (Ace) y la sustancia de agregación (Cas), coadyuvantes en la adhesión bacteriana a la dentina, que coinciden con los siguientes estudios realizados por Portenier et al., Díaz et al., y Gómez et al.(9-11). Así también se mencionó la síntesis de enzimas, tales como los ácidos lipoteicoicos y la gelatinasa, que son fundamentales para la supervivencia bacteriana, estimulando la respuesta inmune, coincidiendo con el estudio realizado por Najafi et al.(8). Por otro lado, De León et al., indican que la producción de dichas enzimas tiene gran relevancia para la producción de citolisina, la cual agrega un potencial de mayor virulencia sobre el huésped.(12) Todo este mecanismo bacteriano otorga al patógeno un potencial de virulencia muy alto, siendo muy dificultosa su erradicación. La producción de superóxido extracelular es un factor determinante de la resistencia bacteriana, ya que confiere al *Enterococcus faecalis* la capacidad de suprimir la acción de los linfocitos, logrando de esta forma modular la reacción inflamatoria, contribuyendo potencialmente al fracaso endodóntico, coincidiendo con el estudio de Kayaoglu et al., que indican que el superóxido extracelular anula la respuesta inmune de la huésped mediada por los linfocitos, macrófagos y polimorfonucleares.(6) Así también el mecanismo de la bomba de protones bacteriana tiene la función de acidificar el citoplasma bacteriano, otorgando la capacidad a la bacteria de sobrevivir en medios extremos con pH muy alcalinos, coincidiendo con el estudio realizado por Anderson et al.(13), Indicando que, se introducen protones al interior de la célula bacteriana, de esta forma se logra acidificar el citoplasma, brindándole a la bacteria la capacidad de supervivencia en ambientes extremos.

En esta investigación se pudo determinar que el comportamiento de *Enterococcus faecalis* dentro del sistema de canales radiculares fue la interacción con otras bacterias, comunicándose entre sí mediante plásmidos codificados, intercambiando información, la cual confiere la capacidad de resistir a sustancias antibióticas del grupo de los Beta-lactámicos. La investigación de Ximenes Lins et al. y Portenier et al. coincide que los plásmidos conjugados comparten información de las características propias del *Enterococcus faecalis* con otros tipos bacterianos, aumentando la virulencia bacteriana y de esta forma tener una resistencia a los antibióticos aún más potente.(9,14) Al igual que el trabajo de Calero et al., coinciden en que la capacidad de resistencia antibiótica bacteriana está relacionada con el intercambio de información bacteriana mediada por plásmidos codificados.(4)

En este estudio también se pudo conocer el mecanismo de defensa y resistencia que presenta el *Enterococcus faecalis*, el cual fue que dicha bacteria tiene una pared celular compuesta por carbohidratos con antígenos del grupo D, el cual es un ácido lipoteicoico (LTA), que se asocia a la membrana citoplasmática bacteriana. Este antígeno contiene péptidoglicanos (ácidos teicoicos), otorgándole un escudo protector a la bacteria. Los estudios de Anderson et al., coinciden ya que en su investigación indican que la pared celular bacteriana contiene elementos específicos que otorgan protección al *Enterococcus faecalis*.(13)

CONCLUSIONES

Se determinó que los factores de resistencia microbiana de *Enterococcus faecalis* son los siguientes:

- Síntesis de proteínas, tales como: proteína de superficie extracelular (SPE), proteínas de unión al colágeno (Ace), sustancia de agregación (Cas), coadyuvando con la adhesión a paredes dentinaria.
- Producción de enzimas que modifican los animoglucósidos enterocócicos, reguladores de actividad autolítica a nivel de la pared celular.
- Formación de ácidos lipoteicoicos y enzimas muramidasa, protegiendo a la bacteria de ruptura osmótica.
- Sustancia de agregación que junto con la citolisina aumentan la virulencia bacteriana.
- Función de la bomba de protones, acidificando el citoplasma, logrando así la supervivencia bacteria en ambientes extremos con pH altamente alcalino.
- Producción de enzimas como la gelatinasa, hemolisina, proporcionando nutrientes peptídicos a la bacteria.
- Propiedades B hemolíticas, brindando resistencia a los antibióticos.
- Formación de superóxido extracelular, modulando acción antiinflamatoria.

El *Enterococcus faecalis* es parte de la flora normal humana y un patógeno importante en infecciones oportunistas. Gracias al descubrimiento de nuevos métodos moleculares de detección e identificación de la microbiota endodóntica, se ha podido evidenciar múltiples microorganismos patógenos.(15-17)

El conocimiento sobre los factores patogénicos exactos es incompleto y escaso. El desarrollo de la inmunización contra los factores de virulencia de *Enterococcus faecalis* podría ser una de las herramientas profilácticas efectivas para prevenir infecciones crónicas en la boca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hofheinz, R.H, Solución de problemas en endodoncia, 5 Edición, Barcelona España, Elsevier, 2006,97-107.
2. Pardi G, Guilarte C, Cardozo E, Briceno E. Detección de *Enterococcus Faecalis* en dientes con fracaso en el tratamiento endodóntico, Venezuela, Acta odontol. venez. 2009. 47(1):110-121
3. Siqueira JF. Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *Int Endod J.* 200;34(1):1-10
4. Calero G.P, Castillo A.G, Delgado Y.V., Detección de genes que codifican para factores de virulencia y perfil de susceptibilidad de cepas de *Enterococcus Faecalis* aisladas de muestras de pacientes que asisten a consulta de endodoncia, Bogota, Colombia, Pontificia Universidad Javeriana, 2019.
5. Stuart CH, DDS, Schwartz SA, DDS, Beeson TJ, DDS, *Enterococcus Faecalis*: Its role in root canal treatment failure and current in re-treatment *J Endod.* 2006;32(2):93-8.
6. Kayaoglu G, Orstavik D. Virulence factors on *Enterococcus Faecalis*: relationship to endodontic disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 308-20.
7. Weckwerth P, Zapata R, Vivan R, Tanomaru Filho M, Maliza A, Duarte M, In Vitro alkaline pH resistance of *Enterococcus Faecalis* *Braz Dent J.* 2013 Sep-Oct;24(5):474-6.
8. Najafi K, Ganbarov K, Gholizadeh P, Tanomand A, Ahangarzadeh Rezaee M, Saad Mahmood, Oral Cavity infection by *Enterococcus faecalis*: virulence factors and pathogenesis, Tabriz, Irán, Wolters Kluwer Health, *Reviews in medical microbiology.* 2019.
9. Portenier I, Waltimo T, Haapasalo M, *Enterococcus Faecalis*: the root canal survivor and "star" in post-treatment disease. *Endod Tropics* 2003; 6(1):135-159.
10. Diaz AC, Boveda C. Aspectos relevantes de *Enterococcus Faecalis* y su participación en las infecciones de origen endodóntico, Caracas, Venezuela, Carlos Boveda endodoncia, 2008.
11. Gomes B., Pinheiro E. Gadê Neto C., Sousa E., Ferraz C., Zaia A., Teixeira, F., Souza Filho, F., Microbiological examination of infected dental root canals, Dinamarca, *Oral Microbiology and Immunology.* 2004;19(2):71-76.
12. De León, N. Caracterización de aislamientos de *Enterococcus Faecalis* de origen endodóntico y origen urinario: perfiles de susceptibilidad antibiótica, expresión de factores de virulencia y formación de biopelícula, Colombia. 2021.
13. Anderson A, Huria A, Hellwig E, Jonas D, Vach K, Al-Ahmad A., Antibiotic resistance genes and antibiotic susceptibility of oral *Enterococcus Faecalis* isolates compared to isolates from hospitalized patients and food. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1057:47-62
14. Ximenes R, De Oliveira A, Hirata R, Wilson M, A.O. ML, Williams D, Antimicrobial resistance and virulence traits of *Enterococcus Faecalis* from primary endodontic infections *J Dent.* 2013 Sep;41(9):779-86
15. Chavez de Paz L. Redefining the Persistent Infection in Root Canals: Possible Role of Biofilm Communities *J Endod.* 2007;33(6):652-62
16. Rahul K., Mudda J., Shivanna V., Rathod V., Halkai R., Evaluation of Antibacterial Efficacy of Fungal-Derived Silver Nanoparticles against *Enterococcus Faecalis* *Contemp Clin Dent.* 2018;9(1):45-48
17. Nakajo K, Komori R, Ishikawa S, Ueno T, Suzuki Y, Iwami Y, Takahashi N. Resistance to acidic and alkaline environments in the endodontic pathogen *Enterococcus Faecalis*. *Oral Microbiol Immunol.* 2006 Oct;21(5):283-8.

Autor de correspondencia:

Natalia Patricia Nemer Molina

e-mail: natalita.nemer@gmail.com

Los autores declaran no presentar conflicto de interés.

Recibido: 23/2/2022

Aceptado 19/07/2022