

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *Enterococcus faecalis*. REVISIÓN DE LA
LITERATURA

SEBASTIAN ROJAS ESPITIA

LIZETTE CAMILA VERGEL ARIAS

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CÚCUTA

2020

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *Enterococcus faecalis*. REVISIÓN DE LA
LITERATURA

SEBASTIAN ROJAS ESPITIA

LIZETTE CAMILA VERGEL ARIAS

ASESORES

JESSICA ALEIDA ROLON BARROSO

ODONTÓLOGA – ESPECIALISTA ENDODONCIA

BLANCA LYNNE SUAREZ

ODONTÓLOGA MSc. CIENCIAS BÁSICAS MÉDICAS

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CÚCUTA

2020

Dedicatoria

En primer lugar, a Dios, quien me permitió haber llegado hasta acá, llenándome de sabiduría y fortalecimiento día a día. A mis padres, Edwin Eduardo Vergel Vergel y Elisa Arias Toro por su inmenso amor, ejemplo, apoyo incondicional, consejos y oraciones que fueron de mucha influencia en este proceso. A mi novio, Styven Páez Contreras, quien también con su apoyo, amor incondicional y voz de aliento me ayudaba en muchas situaciones difíciles recordándome siempre mis capacidades y virtudes. A mi compañero de trabajo de grado, Sebastián Rojas Espitia, por su ayuda, apoyo y colaboración en la escritura de esta investigación y a todos mis demás amigos, muchas gracias por haber estado presente en cada etapa de esta hermosa carrera.

Lizette Camila Vergel Arias.

Dedico este trabajo principalmente a mis padres, por brindarme la oportunidad de adquirir una educación superior, que sin dudarlo me brindaron su apoyo incondicional y se mantuvieron a mi lado en las distintas situaciones dándome consejos que me ayudaron a seguir adelante tanto en lo personal como en mi carrera profesional. De igual forma, a mi compañera Lizette Camila Vergel Arias quien mantuvo su interés en el desarrollo de este trabajo de grado, otorgando soluciones y expresando distintos puntos de vista. Por último, a nuestros tutores y docentes que nos han enseñado tanto y nos han guiado en el camino del saber.

Sebastián Rojas Espitia.

Agradecimientos

Primeramente, a Dios, quien nos llenó de mucha sabiduría, fuerza y perseverancia para culminar con este trabajo de grado, a nuestra familia y amigos por el amor y apoyo incondicional que siempre nos brindaron en cada situación.

A nuestra asesora metodológica, la doctora Blanca Lynne Suarez y a nuestra asesora científica, la doctora Jessica Aleida Rolón Barroso por la paciencia, el apoyo incondicional, la dedicación, por brindarnos sus conocimientos y orientarnos siempre de la mejor manera para poder lograr culminar con este trabajo de grado.

Sebastián Rojas Espitia y Lizette Camila Vergel Arias.

Resumen

Enterococcus faecalis es un coco Gram positivo, facultativo anaerobio, resistente por naturaleza y capaz de sobrevivir a una amplia gama de condiciones hostiles y persistir en el medio ambiente durante largos períodos ocasionando fracasos en los tratamientos endodónticos.

Objetivo: Determinar la resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* mediante una revisión de la literatura.

Materiales y Métodos: Se seleccionó la muestra basada en la revisión de literatura de 46 artículos indexados de diferentes bases de datos, en idiomas inglés y español, rango de tiempo de 2005 - 2020, con resultados de distintas cepas de *E. faecalis* obtenidas de zonas infectadas, tratadas con diversidad de medicamentos demostrando su eficacia principalmente en estudios *in vitro*.

Resultados: *Enterococcus faecalis* presenta múltiples características, como resistencia innata a cefalosporinas, clindamicina, penicilinas, entre otros, y adquiridas como ampicilina, gentamicina, entre otros. De igual forma, manifiesta la habilidad de persistir en hábitat poco comunes como pH muy alcalinos e incluso durar mucho tiempo en inanición. No se halló información de algún medicamento totalmente efectivo ya que en aquellos reportados con eficacia después empezó a manifestar resistencia.

Conclusión: *Enterococcus faecalis* es altamente resistente a muchos medicamentos debido a sus características únicas, ocasionando diferentes tipos de infecciones y, sobre todo, fracasos en las terapias endodónticas. Es importante investigar acerca de los distintos medicamentos a la vanguardia y probarlos en diferentes tipos de estudios para lograr desempeñar una terapia que pueda eliminarla completamente.

Palabras claves: *Enterococcus faecalis*, resistencia, tratamiento, eficacia, infecciones, estudio.

Abstract

Enterococcus faecalis is a Gram positive, facultative anaerobic cocoon, resistant by nature and capable of surviving a wide range of hostile conditions and persisting in the environment for long periods causing failure of endodontic treatments.

Objective: To determine the antimicrobial resistance of *Enterococcus faecalis* through a literature review.

Materials and Methods: The sample was selected based on the literature review of 46 articles indexed from different databases, in English and Spanish languages with a time range of 2005 - 2020, with results of different strains of *E. faecalis* obtained from areas infected, treated with a variety of drugs, demonstrating their efficacy mainly in in vitro studies.

Results: *Enterococcus faecalis* presents multiple characteristics, such as innate resistance to cephalosporins, clindamycin, penicillins, among others, and acquired resistance such as ampicillin, gentamicin, among others. Likewise, it shows the ability to persist in unusual habitats such as very alkaline pH and even starve for a long time. No information was found on any totally effective medication since in those reported with efficacy later, they began to manifest resistance.

Conclusion: *Enterococcus faecalis* is highly resistant to many drugs due to its unique characteristics, causing different types of infections and, above all, failures in endodontic therapies. It is important to research the various leading-edge drugs and test them in different types of studies to achieve a therapy that can eliminate it completely.

Key words: *Enterococcus faecalis*, resistance, treatment, efficacy, infections, study.

Tabla de Contenido

Introducción	11
El Problema	13
Planteamiento del Problema	13
Formulación del Problema	15
Objetivos	16
Objetivo General	16
Objetivos Específicos	16
Marco Referencial y Teórico	17
Factores de Virulencia de <i>Enterococcus faecalis</i>	20
Terapia Endodóntica	26
Irrigantes Endodónticos	28
Hipoclorito de Sodio.	29
Clorhexidina.	31
Medicación Intracanal	34
Hidróxido de Calcio.	34
Pasta Triantibiótica.	36
Ácido Etilendiaminotetraacético.	37
Resistencia Antimicrobiana	38
Eficacia Antimicrobiana	45

Diseño Metodológico	51
Tipo de Investigación	51
Población de Estudio	51
Población y Muestra.	51
Criterios de Inclusión	51
Criterios de Exclusión	52
Variables	52
Materiales y Métodos	52
Análisis Estadístico	53
Resultados	54
Resistencia Antimicrobiana de <i>Enterococcus faecalis</i>	54
Factores de Virulencia de <i>Enterococcus faecalis</i>	58
Eficacia de Antibióticos Frente a <i>Enterococcus faecalis</i>	59
Efecto de Medicamentos Intracanales e Irrigantes Endodónticos Sobre <i>Enterococcus faecalis</i>	61
Discusión	65
Conclusiones	70
Recomendaciones	71
Bibliografía	72

Lista de Tablas

Tabla 1	39
Tabla 2	43
Tabla 3	57
Tabla 4	58

Introducción

Los enterococos son bacterias que habitan principalmente en el tracto intestinal de los seres humanos y de los animales, donde forman parte del microbiota normal, además, se encuentran en muchos alimentos de origen animal y vegetal, ya que pueden sobrevivir a muchas condiciones ambientales adversas y desempeñan un importante papel beneficioso en la producción de varios alimentos fermentados. Los enterococos se encuentran entre los principales patógenos nosocomiales, pueden transmitirse de persona a persona y también a través de alimentos o ambientes contaminados; causan infecciones de tejidos blandos o heridas, bacteriemia, endocarditis y especialmente infecciones del tracto urinario (Golob, M., Pate, M., Kušar, D., Dermota, U., Avberšek, J., Papić, B., & Zdovc, I. 2019).

Las infecciones graves por enterococos se asocian con tasas de mortalidad de hasta el 20% - 40% y se han mantenido sin cambios durante las últimas 3 décadas a pesar de avances en la terapia antimicrobiana. Aunque *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* son las 2 especies clínicamente más relevantes, *E. faecalis* representa aproximadamente el 97% de todos los casos de endocarditis infecciosa que afectan predominantemente a ancianos y pacientes con comorbilidades (Beganovic, M., Luther, MK, Rice, LB, Arias, CA, Rybak, MJ y LaPlante, KL 2018).

Enterococcus faecalis, a diferencia de *Enterococcus faecium*, es menos frecuentemente multirresistente. Sin embargo, la falta de bactericida y actividad de los β -lactámicos, y la capacidad de formar biofilm a mayores tasas que *E. faecium* (87% -95% frente a 16% -29%), hace que el tratamiento de las infecciones sea particularmente difícil y puede contribuir a que las tasas de mortalidad no cambien (Beganovic et al., 2018).

Dentro de la cavidad oral su formación y mantenimiento dependerá de la producción de sustancias extracelulares, incluidas proteínas y exopolisacáridos que constituyen la matriz extracelular (Rosen E., Tsesis I., Elbahary S., Storzi N. & Kolodkin-Gal I. 2016). Las bacterias y sus subproductos son la principal causa de enfermedades pulpares y periapicales, *Enterococcus faecalis*, es la especie más aislada comúnmente en dientes tratados endodónticamente teniendo la capacidad de invadir los túbulos dentinales y formar biofilm (Supotngarmkul, A., Panichuttra, A., Ratisoontorn, C., Nawachinda, M., & Matangkasombut, O. 2020).

En la actualidad, la solución de irrigación antimicrobiana más utilizada, el hipoclorito de sodio (NaOCl), tiene una capacidad limitada para eliminar completamente la biofilm dentro de los conductos radiculares, lo que conduce a una infección persistente. De este modo, se destaca la necesidad de desarrollar nuevos agentes antimicrobianos para lograr una desinfección efectiva y predecible del sistema de conductos radicular y la eliminación completa de *Enterococcus faecalis* (Rosen et al., 2016).

El Problema

Planteamiento del Problema

Los agentes microbianos se consideran como el principal agente causante de patologías de la pulpa dental (intrarradicular) y las lesiones periapicales (extrarradiculares o perirradiculares), pueden ser comensales asociados con una cavidad oral sana o los patógenos asociados con infecciones orales como la enfermedad periodontal y caries dental. Las infecciones intrarradiculares y perirradiculares son infecciones polimicrobianas, predominantemente anaeróbicas, con poca especificidad microbiana (Chiniforush N., Pourhajibagher M., Shahabi S. & Bahador A. 2015). Estas enfermedades infecciosas son ejemplos importantes de las consecuencias de las interacciones dinámicas entre microorganismos, su huésped y la dieta del huésped, que conducen a la colonización microbiana de superficies orales y al establecimiento de biofilm patógenos (Bowen W. H., Burne R. A., Wu H. & Koo H. 2018).

Las biopelículas representan más del 80% de las infecciones microbianas en el cuerpo y son considerados como una causa primaria de la periodontitis apical en dientes con espacios de canal radicular infectado, esta es una patología dental relativamente común que implica una reacción inflamatoria y destrucción de los tejidos que rodean el ápice del diente (Rosen et al., 2016).

El desbridamiento completo y la reducción de la infección bacteriana del espacio del conducto radicular son necesarios para el éxito a largo plazo del tratamiento endodóntico, es una tarea complicada que incluye la instrumentación, el riego y la aplicación de medicamentos intracanales. Es evidente que muchos investigadores han demostrado que porciones significativas de las paredes del canal de la raíz permanecen intactas después de la instrumentación mecánica. En consecuencia,

los irrigadores químicos y los medicamentos intracanal son necesarios para la erradicación de tejidos infectados y microorganismos (Mozayeni M, Haeri A, Dianat O, Jafari A. 2014).

Los anaerobios Grampositivos y facultativos son las especies más frecuentemente aisladas dentro de los canales tratados en dientes con infecciones intrarradiculares persistentes, siendo *Enterococcus faecalis* la más prevalente en el entorno del canal radicular (Rosen et al., 2016); Estos anaerobios facultativos son capaces de desarrollarse en condiciones extremas y a temperaturas que oscilan entre 10-45°C (Rodríguez, G. 2008).

Se ha encontrado *Enterococcus faecalis* en el 38% de los dientes con falla en tratamiento de conducto. Su capacidad de tolerar los cambios ambientales e invasión tubular lo protege de los medicamentos endodónticos intracanales, esto ha hecho de *E. faecalis* un microorganismo resistente al tratamiento endodóntico (Mozayeni et al., 2014).

Por lo anterior y teniendo en cuenta la literatura existente, se pretende investigar la resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis*, que, por su gran capacidad adaptativa en los conductos radiculares y resistencia a distintas soluciones desinfectantes, aumentan significativamente el riesgo de recidiva por infecciones recurrentes en conductos radiculares y zonas periapicales disminuyendo el éxito de un tratamiento endodóntico.

Formulación del Problema

La terapia endodóntica convencional utiliza gran variedad de medicaciones que permiten la eliminación de las bacterias que aún persisten en los conductos radiculares instrumentados, pero una de las bacterias que pese a todo el proceso de limpieza, instrumentación, lavado, medicación y obturación, es capaz de ser la más comúnmente encontrada en los fracasos endodónticos que se relacionan a endodoncias de pulpas necróticas con o sin proceso periapical, siendo esta *Enterococcus faecalis* (Maquera, K. I. P. 2019). Debido a esto, nace la necesidad de realizar una revisión de la literatura donde se determine ¿Cuál es la resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis*?

Objetivos

Objetivo General

Determinar la resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* mediante una revisión de la literatura.

Objetivos Específicos

Describir mediante una revisión de la literatura los factores de virulencia de *Enterococcus faecalis*.

Identificar por medio de una revisión de la literatura la eficacia de antibióticos frente a *Enterococcus faecalis*.

Describir mediante una revisión de la literatura el efecto de medicamentos intracanales e irrigantes endodónticos sobre *Enterococcus faecalis*.

Marco Referencial y Teórico

Las dos especies *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, han ganado importancia en las últimas décadas como principales patógenos oportunistas que causan infecciones nosocomiales, aunque normalmente no se considera parte de la flora oral saludable, se ha encontrado en enfermedades dentales comunes, es decir, periodontitis, periimplantitis y caries (Anderson et al., 2016). Estos microorganismos causan una amplia variedad de infecciones que incluyen: bacteriemias, endocarditis, osteomielitis, infecciones de la cavidad abdominal, pélvicas, de tejidos blandos e infecciones urinarias. (Jiménez Toro, I., Rodríguez, C. A., & Zuluaga, A. F. 2019).

La resistencia de los enterococos a múltiples agentes antimicrobianos le permite sobrevivir y proliferar en pacientes que reciben tratamientos con antimicrobianos de amplio espectro (Rodríguez, G. 2008), son conocidos como comensales en el tracto gastrointestinal y también desempeñan un papel importante en la maduración de los alimentos (Anderson et al., 2016), son capaces de desarrollarse en condiciones extremas tales como NaCl 6.5%, pH 9.6 y a temperaturas que oscilan entre 10-45°C. Pueden sobrevivir 30 min a 60°C y se desarrollan en presencia de 40% de sales biliares (Rodríguez, G. 2008).

La infección por *E. faecalis* predomina entre 56 y 77% de los casos con fallas endodónticas. Sus múltiples factores de virulencia contribuyen en su capacidad de sobrevivir a la terapia convencional. Su persistencia en los túbulos dentinarios de los canales radiculares a menudo resulta en periodontitis periapical crónica. También es resistente a los medicamentos utilizados entre sesiones del tratamiento endodóntico incluyendo el hidróxido de calcio y a su vez puede

residir en los canales radiculares como única especie sin el apoyo de otros microorganismos (Rivas, M. A., Yulany, S., Daboin, I., Díaz, C., Salas, E., & Urdaneta, L. E. 2012).

El éxito de esta terapia endodóntica será evaluado por los signos y síntomas clínicos, así como por los hallazgos radiológicos del diente tratado como lo es la ausencia de dolor, la desaparición de la inflamación y las fístulas, si existían antes del tratamiento, así como el mantenimiento del diente funcional y firme en su alveolo. Radiográficamente, la curación completa de la lesión ósea periapical existente y la apariencia normal de la lámina dura durante un período de 6 a 24 meses, definirán el éxito (Prada, I., Micó-Muñoz, P., Giner-Lluesma, T., Micó-Martínez, P., Collado-Castellano, N., & Manzano-Saiz, A. 2019).

La cepa *Enterococcus faecalis* ha demostrado la capacidad de invadir los túbulos dentinarios, tolerar los altos niveles de pH para resistir largos períodos de inanición con la recuperación posterior en presencia de suero y sobrevivir en los conductos radiculares obturados (Nair V. S., Nayak M., Ramya M. K., Sivadas G., Ganesh C., Devi S. L. & Vedam V. 2017), por lo tanto, se consideran un modelo apropiado para probar nuevos tratamientos. Su alta prevalencia en casos de enfermedad posterior al tratamiento se asocia con factores de virulencia que pueden facilitar la adherencia de las células huésped y la matriz extracelular, las invasiones de tejidos, el efecto de inmunomodulación y el daño mediado por toxinas. La adhesión de bacterias a tejidos duros o biomateriales artificiales es el primer paso hacia las infecciones mediadas por biopelículas (Rosen et al., 2016).

Las bacterias ubicadas en áreas como deltas apicales, istmos, canales laterales, irregularidades y túbulos dentinarios, a menudo pueden escapar a los procedimientos de desinfección endodóntica y es probable que el suministro de nutrientes de las bacterias permanezca sin cambios después del tratamiento. Por el contrario, las bacterias no podrán sobrevivir si el sustrato se reduce

drásticamente o si el relleno de la raíz no permite que las bacterias accedan a los tejidos perirradiculares, sin embargo, las especies de bacterias resistentes sobrevivirán durante períodos relativamente largos al obtener nutrientes de los restos de tejido y las células muertas (Prada et al., 2019).

E. faecalis posee diferentes factores de virulencia que le permiten adherirse a la dentina e invadir los túbulos dentinarios (Nair et al., 2017) y causar infecciones en los canales de raíces tratadas y no tratadas estando altamente asociada con los fracasos del tratamiento endodóntico (Pourhajibagher et al., 2018).

Junto al crecimiento de la biopelícula de *Enterococcus faecalis*, la estructura de la biopelícula se calcifica y, como consecuencia, la eliminación de esta biopelícula madura y mineralizada a través de métodos convencionales se vuelve más difícil, lo que en última instancia conduce a infecciones resistentes del conducto radicular. Por lo tanto, el período de 6 semanas de su crecimiento se considera como el índice de madurez de las biopelículas (Reyhani, M. F., Rezagholizadeh, Y., Narimani, M. R., Rezagholizadeh, L., Mazani, M., Barhaghi, M. H. S., & Mahmoodzadeh, Y. 2017).

Recientemente Thurnheer y Belibasakis confirmaron que *Enterococcus faecalis* puede colonizar una biofilm oral de seis especies establecido *in vitro* en números altos a través de los alimentos y prevalecer en las enfermedades dentales. Estos son más difíciles de tratar debido a la mayor resistencia a los antibióticos en la biopelícula (Anderson et al., 2016).

Factores de Virulencia de *Enterococcus faecalis*

Diferentes factores de virulencia contribuyen a la patogénesis de las infecciones enterocócicas. La adhesión, colonización e invasión de los tejidos del hospedero y la producción de toxinas aumentan la gravedad de la infección (Jiménez Toro, I., Rodríguez, C. A., & Zuluaga, A. F. 2019).

Enterococcus faecalis es capaz de sintetizar una amplia variedad de proteínas cuando se exponen a condiciones ambientales adversas circunstancias, como un ambiente con pH alto o exposición al hipoclorito de sodio. La exposición a hipoclorito de sodio o hidróxido de calcio induce a *E. faecalis* a desencadenarse una respuesta al estrés, luego dicha respuesta podría conferir protección cruzada para esta bacteria en exposiciones posteriores (Rodríguez-Niklitschek C. 2015).

Las infecciones pueden estar relacionadas con la composición de la comunidad microbiana completada con cargas y virulencia, ya que estos últimos son otros factores importantes con impacto en el manejo y el pronóstico de la enfermedad. Se ha informado que la formación de biopelículas, la presencia de modulinas bacterianas, la síntesis de enzimas, la coagulación interbacteriana de células, los efectos de los nutrientes, la modulación de los factores de virulencia y la capacidad de evadir las defensas del huésped como factores de virulencia de microorganismos intrarradiculares y perirradiculares, contribuyen a la patogénesis endodóntica. (Chiniforush, et al., 2015).

El atributo más sorprendente de los enterococos es su resistencia relativa y absoluta a los antimicrobianos de uso más común en las infecciones por Gram positivos. *Enterococcus* poseen una variedad de mecanismos adquiridos de resistencia, la mayoría de los cuales están mediados por genes codificados en plásmidos o transposones. Es muy importante la resistencia de alto nivel

adquirida a los aminoglucósidos que da como resultado resistencia a la combinación sinérgica de aminoglucósidos con agentes betalactámicos (Rodríguez, G. 2008).

Enterococcus faecalis es la especie más virulenta y forma biopelículas con mayor frecuencia en comparación con *E. faecium* (87-95% vs 16-29%, respectivamente). La expresión de otros rasgos de virulencia, incluidos la proteína de superficie de *Enterococcus* (Esp), sustancia de agregación, citolisina y gelatinasa, también son más frecuentes en *E. faecalis* y contribuyen a que esta especie presente tasas más altas de morbilidad y mortalidad (Jiménez Toro, I., Rodríguez, C. A., & Zuluaga, A. F. 2019).

De igual forma presenta componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de matriz adhesiva (MSCRAMM), estos son elementos superficiales que ayudan a los enterococos a adherirse a los tejidos del huésped, ayudando en el inicio de la infección. En *Enterococcus faecalis*, los genes MSCRAMM se encuentran en la mayoría de las cepas y se expresan *in vivo* durante la infección humana. Uno de los MSCRAMM mejor caracterizados es Ace, una proteína de unión al colágeno que mejora la colonización temprana de las válvulas cardíacas, lo que sugiere un papel importante en el establecimiento temprano de endocarditis (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

Los grupos de genes de pilina (PGC) están presentes en *Enterococcus faecalis* y codifican proteínas de superficie que son responsables del ensamblaje de filamentos largos y puede funcionar como adhesinas. La proteína PGC se asocia con la adherencia inicial y la formación de biopelículas y se ha implicados en la patogenia de la endocarditis y las infecciones urinarias (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

La citolisina (Cyl) (también llamada hemolisina), contribuye a la virulencia en las infecciones por *Enterococcus faecalis*, Cyl es un lítico de dos péptidos, secreta proteínas que dañan las células huésped y promueve la infección, también tiene actividad bacteriocina, dañando a otros organismos Grampositivos (110-112) (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

La patogenicidad se ve reforzada por la formación de biopelículas, que conduce a infecciones crónicas, mayor resistencia a los antimicrobianos y protección contra la respuesta inmune del huésped y el fracaso del tratamiento endodóntico. Diferentes factores de virulencia, que incluyen la proteína de superficie enterocócica (Esp), la proteína de unión al colágeno (Ace), las pili (Ebp) asociadas a endocarditis y biofilm, citolisina (Cyl), gelatinasa (GelE), sal bilis hidrolasa, producción de cápsulas y la formación de biopelículas contribuye a la patogenicidad de este organismo (Saffari, F., Sobhanipoor, M. H., Shahravan, A., & Ahmadrabi, R. 2018).

Respecto a la capacidad de formación de biopelículas, en un estudio se analizó 97 cepas de los cuales el 54.7% de los aislamientos probados tenían capacidades moderadas de formación de biopelículas, el 11.6% eran productores de biopelículas altas y el 33.7% no producía biopelícula en lo absoluto (Anderson et al., 2016).

Enterococcus faecalis puede utilizar proteasas como SprE y GelE, y la unión de colágeno proteína Ace, para unirse a la dentina y formar biopelículas. Se ha descubierto que *E. faecalis* es capaz de escindir activamente la proteína del complemento C3, mediada por la metaloproteasa GelE, lo que conduce a una reducción de la fagocitosis y mayores tasas de supervivencia bacteriana. Una vez fagocitado, es capaz de resistir la muerte intracelular tanto en leucocitos polimorfonucleares (PMN) como en macrófagos, su supervivencia dentro de los macrófagos también puede permitir la translocación bacteriana a través del epitelio intestinal, lo que lleva a la

diseminación de *E. faecalis* por todo el cuerpo (Selleck, E. M., Van Tyne, D., & Gilmore, M. S. 2019).

El 40% de las cepas de *Enterococcus faecalis* aisladas de los conductos asociados con periodontitis apical producían cápsulas de polisacárido, estas cápsulas pueden ocultar los antígenos de la superficie bacteriana y hacer que las bacterias sean resistentes a la opsonofagocitosis, proporcionando a las bacterias un mecanismo para evadir la respuesta inflamatoria en los tejidos (Saffari et al., 2018).

Los factores de virulencia están relacionados a varios elementos de la bacteria, tales como: la proteína de superficie extracelular de *Enterococcus*(Esp), la cual promueve la adhesión, colonización y evasión del sistema inmune; la presencia de un pilli que es importante en la producción del biofilm, la cual se ubica en la proteína Bps; la citolisina(Cyl) o hemolisina, le da propiedades B-Hemolíticas en humanos y es bactericida ante otras bacterias Gram positivas; la gelatinasa, (GelE) provee nutrientes a la bacteria degradando el tejido del huésped e interviene de alguna forma en la formación de biofilm; la sal biliar hidrolasa, le permite hidrolizar la bilis, este factor en conjunto con la producción de capsula y la formación de biofilm contribuyen con la patogénesis de este organismo (Maquera, K. I. P. 2019).

La presencia de otros factores como: la hialuronidasa despolimeriza a la molécula de mucopolisacárido del tejido conectivo que le permite a la bacteria diseminarse; las determinantes de feromonas(Eep) modulan la respuesta inflamatoria *in vivo*; el antígeno A(EfaA) se asocia con la adherencia de la bacteria a células vivas o superficies inertes como la dentina; la proteína de superficie celular(Ace) le permite unirse al colágeno y jugaría un rol importante en la endocarditis; la sustancia de agregación(Agg), actúa en la unión de la bacteria al epitelio intestinal, células del epitelio renal, neutrófilos humanos y macrófagos (Maquera, K. I. P. 2019).

Otros factores de virulencia que podrían ayudar a *Enterococcus faecalis* a promover la adaptación y la supervivencia en los diversos hábitats, son las feromonas y el ácido lipoteicoico, estos dos le permiten la libre secreción de toxinas para la citolisina (Maquera, K. I. P. 2019).

El factor de virulencia gelatinasa (GelE), una metaloproteinasa de matriz que hidroliza la gelatina, el colágeno y otras proteínas, juega un papel en el desarrollo de endocarditis (116) e inhibe las respuestas mediadas por el complemento. La proteína de superficie enterocócica asociada a la pared celular (Esp) contribuye a la adhesión celular tanto en *Enterococcus faecalis* como en *Enterococcus faecium* y promueve la formación de biopelículas. Los genes del sistema de fosfotransferasa (PTS), codifican proteínas transmembranales que participan en la ingesta de azúcar. La diversificación del PTS permite a los enterococos utilizar una amplia variedad de azúcares como fuentes de carbohidratos y adaptarse mejor a los entornos cambiantes. El PTS puede actuar como parte de la respuesta general al estrés (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

La biopelícula de *Enterococcus faecalis* es una estructura dinámica de poblaciones bacterianas encerradas en una matriz polisacárida polimérica. Esta estructura cohesiva resiste contra los agentes antibacterianos a través de tres mecanismos principales: 1) La estructura gruesa y sólida de la biopelícula no permite que los agentes antimicrobianos penetren y accedan a los microorganismos; 2) Los microorganismos en capas más profundas de biopelículas bajo la influencia de un gradiente concentrado, se mantienen alejados de las fuentes de alimentos, lo que da como resultado células de crecimiento lento que son más resistentes; 3) Con el tiempo, las células en la estructura de la biopelícula experimentan cambios fenotípicos como resultado de las condiciones fisiológicas y metabólicas en el entorno de la biopelícula que, en consecuencia, conducen a la proliferación de fenotipos resistentes (Reyhani et al., 2017).

La presencia de enterocinas podría otorgar a estas bacterias una herramienta ecológica adicional para persistir en ambientes colonizados por microorganismos competidores por nutrientes, con el propósito de eliminarlos, tal como potencialmente podría ocurrir en un ambiente hospitalario (Padilla, C., Núñez, M., Padilla, A., & Lobos, O. 2012).

Entre los más recurrentes factores citados en infecciones humanas se encuentran la proteína de superficie extracelular (Esp), la cual promueve la adhesión, colonización y evasión del sistema inmune, también participa en la generación de biopelícula y aparentemente cumple un rol en la resistencia antimicrobiana; citolisina (Cyl), también denominada hemolisina, que posee propiedades β -hemolíticas en humanos y es bactericida contra bacterias grampositivas; gelatinasa (Gel) que provee de nutrientes a la bacteria degradando el tejido del hospedero y además presenta algún tipo de función en la formación de biopelícula; hialuronidasa que actúa despolimerizando la molécula de mucopolisacárido del tejido conectivo lo que facilita la diseminación de la bacteria; determinantes de feromonas (Eep) son capaces de modular de modo importante la respuesta inflamatoria *in vivo* (Padilla et al., 2012).

De igual forma la presencia de antígeno A (EfaA) que se asocia a la adherencia de la bacteria tanto a células bióticas y superficies abióticas, además de participar en ciertas etapas de la formación de biopelícula; proteína de superficie celular (Ace) que exhibe una fuerte similitud con la proteína del mismo nombre producida por *Staphylococcus aureus*, la cual posee la capacidad de unirse al colágeno y presentaría un rol en la patogénesis de la endocarditis (Padilla et al., 2012).

La presencia de sustancia de agregación (Agg) que actúa mediando la unión específica de la bacteria al epitelio intestinal, células del epitelio renal, neutrófilos humanos y macrófagos además de aumentar la internalización y vida intracelular del microorganismo. La presencia de un pilus de *E. faecalis* es importante en la producción de la biopelícula, la cual se sustenta en la proteína

Bps. La aparición de la biopelícula genera una fuerte relación entre endocarditis y producción de infección del tracto urinario (ITU) (Padilla et al., 2012).

La investigación que colabora en el entendimiento de su biología patogénica, ha permitido detectar varios factores que participan en la virulencia de esta bacteria (Padilla et al., 2012). Más allá de la presencia de varios genes de resistencia y virulencia, *E. faecalis* es altamente competente en el intercambio y transmisión de muchos de estos genes a través de la transferencia horizontal de genes. En la última década, se ha informado la transferencia de genes de resistencia a antibióticos entre diferentes cepas de *E. faecium*, así como la transferencia de resistencia a vancomicina de *E. faecalis* a *Staphylococcus aureus* (Anderson et al., 2016).

Después de agregar aproximadamente una cuarta parte de un genoma de ADN adicional transportado por elementos móviles, *E. faecalis*, indudablemente han adquirido muchas más propiedades que ayudan a que los enterococos persistan y se propaguen en el entorno hospitalario, y causen enfermedades (Selleck et al., 2019).

Terapia Endodóntica

La endodoncia es considerada en la actualidad como una de las ramas más importantes de la odontología, siendo la encargada del diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de las enfermedades que afectan a la pulpa dental y a los tejidos periapicales (Aguirre, C., & Huatuco, J. 2016).

El objetivo principal es prevenir la periodontitis apical, las bacterias que crecen en los conductos radiculares infectados juegan un papel crucial en su desarrollo. En consecuencia, la disminución o, preferiblemente, la eliminación de las poblaciones bacterianas en los conductos radiculares puede conducir a una mejora en la terapia endodóntica (Reyhani et al., 2017); el

objetivo final es limpiar el sistema del conducto radicular, sin residuos ni microbiota, lo que conduce a un relleno hermético (Chaitanya, B. V., Somisetty, K. V., Diwan, A., Pasha, S., Shetty, N., Reddy, Y., & Nadigar, S. 2016).

El desbridamiento mecánico que incluye la eliminación del tejido pulpar del sistema del conducto radicular permite un espacio adecuado para el riego y la medicación, el mantenimiento de la integridad, la ubicación de la parte apical del conducto radicular y una forma adecuada para facilitar el llenado del conducto radicular. (Chiniforush et al., 2015).

La preparación química, mecánica y la posterior obturación evita su reinfección, siendo indispensable un sellado tridimensional del sistema de conductos radiculares, consiguiendo una gran reducción de la población bacteriana, aunque numerosos estudios demuestran la resistencia y la persistencia de especies (Heredia-Veloz, D., Abad-Coronel, D., & Villavicencio-Caparó, E. 2017).

Los dientes que tienen una anatomía compleja pueden albergar, en las grietas y las áreas del istmo, el tejido pulpar necrótico restante y la biopelícula bacteriana, que pueden actuar como una fuente potencial de infecciones persistentes, lo que resulta en el fracaso del tratamiento endodóntico. En estos casos, los microorganismos Gram positivos son los más frecuentes, y entre estos, *E. faecalis* el más recurrente (Vasconcelos, L. R. S. M. D., Mídina, R. Z., Minotti, P. G., Pereira, T. C., Duarte, M. A. H., & Andrade, F. B. D. 2017).

El éxito del tratamiento endodóntico, se puede evaluar por hallazgos radiológicos y clínicos. La evaluación radiográfica representa un método de evaluación muy frecuente, los parámetros técnicos de calidad radiográfica generalmente evaluados son la longitud del material de relleno en relación con el ápice radiográfico, la densidad del material de relleno y, por último, la incidencia

de errores de procedimiento, por ejemplo, transporte, escalón, perforación o fractura de instrumentos (Maldonado-Sanhueza, F., Gómez-Inzunza, V., Rosas-Mendez, C., & Hernández-Vigueras, S. 2020).

Irrigantes Endodónticos

A pesar de ser fundamental la preparación del conducto radicular con instrumentos endodónticos, resulta innegable el uso de sustancias químicas en procedimientos auxiliares. El empleo de soluciones irrigadoras, productos que favorezcan la conformación de conductos atrésicos y de fármacos que contribuyen con la desinfección del sistema de conductos (Rivas et al., 2012).

Para limpiar y desinfectar eficazmente el sistema de conducto radicular, lo ideal es que un irrigante: (a) tenga un amplio espectro antimicrobiano y alta eficacia, (b) pueda digerir proteínas y tejido necrótico, (c) evite la formación de una capa de frotis durante instrumentar o disolver este último una vez que se ha formado, (d) presentar baja tensión superficial para alcanzar áreas inaccesibles para las herramientas (túbulos de dentina), (e) ofrecer un efecto antibacteriano a largo plazo, (f) mantener los restos de dentina en suspensión, (g) proporcionan una acción lubricante para los instrumentos del conducto radicular, (h) no son antigénicos, no son tóxicos ni cancerígenos. Además, no debería tener efectos adversos sobre la dentina o la capacidad de sellado de los materiales de relleno, siendo relativamente económico, conveniente de aplicar y no causar decoloración dental (Borzini, L., Condò, R., De Dominicis, P., Casaglia, A., y Cerroni, L. 2016).

Sin embargo, algunos de estos irrigantes tienen varias desventajas, que incluyen olor y sabor desagradables, toxicidad e incapacidad para eliminar la capa de frotis. Por otro lado, la existencia de poblaciones de exudado, colágeno y microbiota disminuye la efectividad de las soluciones de irrigación endodóntica (Pourhajibagher et al., 2018).

Al aumentar el tiempo de incubación y la formación de una biopelícula madura, la eliminación de bacterias de su estructura organizada, calcificada y muy coherente se vuelve más difícil. Además, la biopelícula madura proporciona un entorno específico que respalda las actividades metabólicas bacterianas y, por lo tanto, protege a las bacterias contra los detergentes bactericidas. Después de 6 semanas de incubación de bacterias, las bandas de apatita de carbonato y fosfato aumentan gradualmente en la superficie de la biopelícula, convirtiéndola en una "estructura sobresaturada" (Reyhani et al., 2017).

Hipoclorito de Sodio.

El hipoclorito de sodio (NaOCl) viene siendo utilizado en múltiples concentraciones como solución irrigante primaria en tratamientos de endodoncia, por delante de otros como la clorhexidina. Es ampliamente utilizado por eliminar tejido orgánico, tanto vital como necrótico (Botia, K. G., Maldonado, E. Q., Mercado, L. F., & Morales, E. C. 2018). Se prefiere sobre otros por su capacidad única para disolver el tejido pulpar y su eficacia antimicrobiana, pero *in vivo*, NaOCl tiene una eficacia antimicrobiana limitada y esto ha provocado problemas de penetración en las partes más periféricas del sistema del conducto radicular (Chaitanya et al., 2016). Debe ser manipularlo dentro de un esquema riguroso que evite este tipo de eventos adversos como el sobrepaso más allá del foramen, lo que garantiza la seguridad e integridad del paciente (Botia et al., 2018).

La limpieza química del canal se realiza normalmente con hipoclorito de sodio (NaOCl) (Pourhajibagher et al., 2018); con concentración variada entre 0,5 % hasta 6 %, siendo la del 5,25% la concentración más empleada. Algunos clínicos no recomiendan esta concentración por su efecto irritante sobre los tejidos periapicales, sin embargo, utilizarlo al 0,5 %, no es suficiente para actuar

sobre algunos microorganismos como *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus faecalis* (Botia et al., 2018).

Los estudios clínicos y de laboratorio no han demostrado ninguna diferencia significativa en el efecto antibacteriano entre las concentraciones de NaOCl que van del 0,5% al 5% en el conducto radicular (muestras de la pared del conducto). Giardino y col. demostraron que el NaOCl al 5,25% eliminó la biopelícula de *E. faecalis* en 30 segundos. Dunavant y col. han demostrado que solo el NaOCl es capaz de matar a toda la población de bacterias organizada en una biopelícula. Aunque se ha descubierto que el hipoclorito de sodio es el irrigante endodóntico más potente, tiene ciertas desventajas y, por lo tanto, para superarlas se están incorporando otras alternativas (Jaiswal, N., Sinha, D. J., Singh, U. P., Singh, K., Jandial, U. A., & Goel, S. 2017).

Las desventajas de NaOCl son: su alta toxicidad de los tejidos, el olor y sabor desagradable y el potencial alérgico. La exposición a largo plazo de la dentina a altas concentraciones puede tener un efecto perjudicial sobre la elasticidad de la dentina y la resistencia a la flexión, lo que predispone al diente a una fractura vertical teniendo un peor pronóstico (Chaitanya et al., 2016); y la propiedad óptima de disolución de tejido orgánico no es selectiva, lo que significa que, especialmente a altas concentraciones, este agente químico puede disolver restos pulpares necróticos y vitales indistintamente y ser tóxico para los tejidos periapicales en caso de extrusión a través del agujero apical al espacio perirradicular (Borzini et al., 2016).

En un experimento, el 1% de NaOCl resultó en una disminución en el número de bacterias en las tres etapas de la biopelícula (1-6-10 semanas) en comparación con biofilm PBS (solución salina con fosfato) de control, mientras que el 2.5% y el 5.25% de NaOCl inhibió completamente el crecimiento de células vivas en las 3 etapas de incubación de la biopelícula (Reyhani et al., 2017).

Según estudios anteriores, NaOCl tiene un notable efecto bactericida en biopelículas de *E. faecalis*. Todas las concentraciones de NaOCl son efectivas contra las biopelículas de *E. faecalis*, pero ejercen su mejor efecto antimicrobiano en diferentes tiempos de exposición. Gómez et al, mostro que el 2.5% de NaOCl es capaz de matar todas las bacterias en 10 minutos. Según esos hallazgos, el 2,5% y el 5,25% de NaOCl pueden destruir completamente las biopelículas maduras y viejas de *E. faecalis* en todos los intervalos de tiempo, mientras que el 1% de NaOCl solo disminuye parcialmente el recuento en comparación con PBS. (Reyhani et al., 2017).

La técnica quimiomecánica no puede eliminar completamente las bacterias en el tratamiento del conducto radicular, debido a la limitación en la profundidad de penetración de los irrigantes convencionales, las bacterias que quedan en los canales accesorios no pueden eliminarse (Chiniforush et al., 2015). Por las razones mencionadas también se recomienda el uso de un sellador endodóntico con capacidad antibacteriana, que evite el desarrollo de una infección residual persistente, impidiendo que las bacterias de la cavidad oral ingresen en el sistema de conductos nuevamente, alcancen los tejidos periapicales y provoquen daños en estos; de la misma manera se evite el ingreso de exudados desde los tejidos periapicales hacia el sistema de conductos (Heredía-Veloz et al., 2017).

Clorhexidina.

Otro irrigante alternativo para el tratamiento de conducto es el gluconato de clorhexidina (CHX) con efectos antimicrobianos de amplio espectro. El mecanismo de acción para CHX es su absorción en la pared celular, lo que provoca una fuga celular y permite que la molécula de CHX penetre en la bacteria. Por otro lado, se ha demostrado que el uso adicional de solución de CHX

al 0.2% para irrigación del canal puede reducir el éxito del tratamiento del conducto radicular (Mozayeni et al., 2014).

Una alternativa al CH, es la clorhexidina (CHX) en gel, que resultó ser muy efectiva contra *E. faecalis*. Sin embargo, el gel CHX no actúa como una barrera física cuando se inyecta en el conducto radicular, ni inactiva los lipopolisacáridos (LPS), un componente de la pared y producto de degradación de las células Gram negativas que, cuando persiste, causa inflamación periapical, resorción ósea y dolor (Funk, B., Kirmayer, D., Sahar-Heft, S., Gati, I., Friedman, M., & Steinberg, D. 2019).

La clorhexidina es un agente antimicrobiano de amplio espectro que tiene una actividad antimicrobiana sustancial y efectos tóxicos relativamente bajos. Sin embargo, no disuelve los tejidos orgánicos. Los estudios *in vitro* han demostrado que la CHX exhibe una actividad antimicrobiana sostenida en el conducto radicular durante algún tiempo después de su uso como irrigante endodóntico. Por lo tanto, la CHX se ha sugerido como irrigantes del conducto radicular debido a su capacidad única de unirse a la dentina, su eficacia como agente antimicrobiano y su sustentividad en el sistema del conducto radicular (Jaiswal, et al., 2017).

En un estudio encontraron que el gel de clorhexidina al 1% es más eficaz para eliminar *E. faecalis* en comparación con la pasta de hidróxido de calcio y el gel Curenext. La clorhexidina actúa por interacción electrostática, ya que tiene carga positiva. La pared está cargada negativamente, donde se producirá la interacción y aumentará el revestimiento de la pared celular, lo que permitirá la coagulación del citoplasma bacteriano, lo que provocará la muerte celular (Yadav, R. K., Tikku, A. P., Chandra, A., Verma, P., Bains, R., & Bhoot, H. 2018).

Continuando con lo anterior la clorhexidina tiene una propiedad de sustantividad, es decir, se libera lentamente a niveles terapéuticos durante períodos prolongados de tiempo. Los resultados del presente estudio coincidieron con varios autores que encontraron que los medicamentos que contienen clorhexidina eran eficaces contra *E. faecalis*. Los resultados están de acuerdo con los estudios anteriores, aunque la concentración de clorhexidina utilizada en este estudio es del 1%. Podría atribuirse al hecho de que la propiedad de sustantividad sigue siendo la misma independientemente de la concentración (Yadav et al., 2018).

El uso secuencial de gluconato de clorhexidina (CHX) y soluciones de hipoclorito de sodio (NaOCl) para el riego de los conductos radiculares, tuvo un impacto negativo en el tratamiento endodóntico, probablemente debido a los efectos de sus productos de interacción (Mozayeni et al., 2014).

El gluconato de clorhexidina (CHX) se ha recomendado como alternativa a NaOCl debido a su relativa ausencia de toxicidad y alto antimicrobiano eficacia. La actividad antibacteriana de CHX también es efectivo hasta por 12 semanas. Sin embargo, CHX no tener alguna capacidad para disolver el tejido pulpar y eliminar restos de las paredes del conducto radicular (Guneser, M. B., Akbulut, M. B., & Eldeniz, A. U. 2016).

Un estudio reciente mostró que CHX fue el mejor medicamento utilizado para eliminar los diferentes organismos probados (*S. mutans*, *E. faecalis* y *C. albicans*) en los dos sitios experimentales (la luz del conducto radicular y la dentina radicular), en comparación con la solución salina, CH y Pulpomixine. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que CHX tiene un amplio espectro antimicrobiano y es eficaz contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como levaduras (Attia, D. A., Farag, A. M., Afifi, I. K., & Darrag, A. M. 2015).

Los resultados del estudio mostraron que CHX tiene una fuerte actividad bactericida sobre *E. faecalis* como soluciones de NaOCl al 2,5-5,25%. Este hallazgo es consistente con los resultados de otros investigadores, que no mostraron diferencias en la eficacia bactericida entre NaOCl y CHX (Guneser et al., 2016).

Medicación Intracanal

Las bacterias dentro de las comunidades de biopelículas son 10 a 1000 veces más resistentes a los agentes antimicrobianos y a los antibióticos que las bacterias planctónicas (de vida libre), y también pueden evadir eficazmente el sistema inmune (Rosen et al., 2016).

Un medicamento intracanal debería eliminar cualquier bacteria restante, reducir la inflamación de los tejidos periapicales, hacer que el contenido del canal sea inerte y neutralizar los desechos, actuar como una barrera contra las fugas del llenado temporal y ayudar a secar los canales persistentemente húmedos. Por lo tanto, el uso ampliamente extendido de hidróxido de calcio (CH) es razonable (Funk et al., 2019).

Se ha considerado que las medicaciones post instrumentación son de mucha importancia para la eliminación del contenido bacteriano de los conductos radiculares, la mayoría de ellas son eficaces *in vitro* frente al *Enterococcus faecalis*, pero no son suficientes, ya que no presentan las características necesarias y una de ellas es la necesidad de que su acción bactericida penetre los miles de canalículos dentinarios, incluso desde el lavado químico (Maquera, K. I. P. 2019).

Hidróxido de Calcio.

El hidróxido de calcio (CH) se usa ampliamente como medicamento intracanal en la terapia endodóntica. El alto pH de CH destruye la membrana celular bacteriana y las estructuras de proteínas. Sin embargo, algunas evidencias han demostrado que CH fue ineficiente contra *E.*

faecalis y *Streptococcus sanguinis* ya que permanecieron viables en los túbulos dentinarios (Mozayeni et al., 2014).

De las propiedades de hidróxido de calcio se han atribuido a su alto pH y su disociación en iones hidroxilo altamente interactivos y letales que matan las células bacterianas dañando la membrana citoplásmica y por desnaturalización de proteínas y daño del ADN. Además, su presencia física, que evita la entrada de bacterias ya sea coronal o apicalmente impidiendo la reinfección del conducto radicular, interrumpiendo el suministro de nutrientes a las bacterias restantes y retrasando así la re-contaminación (Attia et al., 2015).

El hidróxido de calcio posee un importante efecto bactericida por su elevado pH que oscila alrededor de los 12.4 y 12.8, posee actividad dentinogénica y osteogénica, es por ello que ha sido la primera medicación de línea en el tratamiento pulpar y estas características han sido probadas en varios estudios *in vitro*. Weckwerth P, et al, concluyo que *E. faecalis* puede sobrevivir en pH altamente alcalino y, además, algunos aislamientos clínicos requieren 72 h a pH 12.5 para ser eliminados. Varshini R. et al, realizo un estudio con microscopia focal laser sobre la eficacia antimicrobiana del alove vera, lemon, ricinus commnis e hidróxido de calcio en canales contaminados con *Enterococcus faecalis* y concluyeron que la eliminación de *E. faecalis* no fue completa en ninguno de los grupos experimentales (Maquera, K. I. P. 2019).

Aunque el valor de pH del hidróxido de calcio utilizado en tratamientos de endodoncia es 12.3, en la dentina radicular alcanzada su alcalinidad hace que no exceda el 10.3 de pH. Después de que los canales estén cubiertos con hidróxido de calcio en el sistema del conducto radicular, este valor puede caer incluso a pH 8.5-9.0 debido al efecto de taponamiento. Este valor no es suficientemente alto para erradicar *Enterococcus faecalis* (Rodríguez-Niklitschek, C. 2015).

Se ha demostrado que el hidróxido de calcio, un desinfectante común utilizado dentro del conducto radicular, es ineficaz para matar *E. faecalis* por sí solo, al igual que otros desinfectantes como EDTA y ácido cítrico. Parece que las bacterias pueden resistir el hambre dentro del conducto radicular durante largos períodos de tiempo, y luego pueden ser resucitadas por el suero que ingresa al canal desde el hueso alveolar y el ligamento periodontal. (Selleck et al., 2019).

Un estudio indico que el hidróxido de calcio en combinación con clorhexidina al 2% tuvo mayor efectividad antibacteriana frente a *Enterococcus faecalis* en comparación a la combinación de hidróxido de calcio con yodopovidona al 1% e hidróxido de calcio con agua destilada en los cuales no se evidenció inhibición de crecimiento bacteriano significativo (Aguirre, C., & Huatuco, J. 2016).

Actualmente no se ha encontrado investigaciones que ilustren sobre medicaciones que eliminen completamente a *Enterococcus faecalis* especialmente respecto a endodoncias con procesos periapicales crónicos. Es importante resaltar que los recientes estudios están dirigidos a la eliminación del biofilm bacteriano, teniendo como irrigante de mayor efectividad al hipoclorito de sodio al 5.25 % y como medicación al hidróxido de calcio (Maquera, K. I. P. 2019).

Por otra parte, en el presente estudio se ha demostrado que el hidróxido de calcio es menos capaz de eliminar *S. mutans* o *E. faecalis* y *C. albicans* de forma eficaz en comparación con CHX. Estos hallazgos concuerdan con los resultados de otros estudios que mostraron una alta resistencia de *E. faecalis* y *C. albicans* a la medicación con CH (Attia et al., 2015).

Pasta Triantibiótica.

La pasta triantibiótica (TAP) es una combinación de ciprofloxacina, metronidazol y minociclina. El metronidazol, como compuesto de nitroimidazol, es particularmente tóxico para

los anaerobios y se considera un agente antimicrobiano contra los protozoos y las bacterias anaerobias. La minociclina es bacteriostática y muestra actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas. La ciprofloxacina, como fluoroquinolona sintética, posee una acción bactericida rápida y exhibe una alta actividad antimicrobiana contra las bacterias Gram negativas. Por lo tanto, a menudo se usa con metronidazol en el tratamiento de infecciones mixtas para compensar su alcance limitado (Parhizkar A., Nojehdehian H. & Asgary S. 2018).

La pasta triantibiótica (TAP) puede afectar bacterias Gram negativas, Gram positivas y anaeróbicas, y esta combinación puede ser efectiva contra microorganismos odontogénicos. Se dice que TAP sirve como un agente antiséptico que se puede aplicar sobre las paredes del sistema radicular para eliminar microorganismos antes o después de limpiar, dar forma e irrigar el área del conducto radicular. Tal acción resultará en la reducción o eliminación de microorganismos, prevención del dolor postratamiento y aumento de la anestesia (Parhizkar et al., 2018).

Se han recomendado nuevos desarrollos técnicos y científicos para promover el éxito del tratamiento endodóntico. Además de los sistemas rotativos y alternativos, se ha sugerido la agitación de la solución de riego y el riego ultrasónico pasivo (PUI) es el más utilizado. Este tipo de riego ha mostrado mejores resultados en limpieza y desinfección. Sin embargo, no se ha estudiado su acción física sin acción química de los irrigantes (Vasconcelos et al., 2017).

Ácido Etilendiaminotetraacético.

El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) no demostró un efecto antibacteriano obvio contra *E. faecalis* en muchos estudios. Este estudio indicó que la actividad antibacteriana del 17% de EDTA contra *E. faecalis* fue más débil que la de los otros cuatro irrigantes (CHX, CTR, MTAD y QMix). Como agente quelante que elimina los componentes inorgánicos en la capa de frotis, el

EDTA podría cambiar la permeabilidad de la membrana celular, este es el mecanismo de su actividad antibacteriana. Sin embargo, el 17% de EDTA tiene una gran tensión superficial y una pequeña permeabilidad, lo que dificulta la penetración en los túbulos de dentina para matar *E. faecalis* exhaustivamente (Zhang, R., Chen, M., Lu, Y., Guo, X., Qiao, F., & Wu, L. 2015).

En un estudio sobre la efectividad de 6 antimicrobianos (DAP, CH, NaOCl, y CHX) sobre cepas de *Enterococcus faecalis* tomadas de dentina radicular. La dentina infectada tratada con NaOCl al 1,5% o 500 mg/ml de DAP (pasta antibiótica doble, metronidazol y ciprofloxacina) tuvo una reducción significativa y la erradicación completa de la biopelícula de *E. faecalis* en comparación con 1 mg/ml de DAP o 0,1 mg/ml de DAP. Además, la dentina infectada tratada con CHX al 2%, CH o 1 mg/ml de DAP tuvo una reducción significativa pero no pudieron completamente erradicar la biopelícula bacteriana (Tagelsir A., Yassen G. H., Gomez G. F. & Gregory R. L. 2016).

Resistencia Antimicrobiana

De los medicamentos utilizados en medicina humana el 50% de todos los antimicrobianos recetados a personas se consideran innecesarios. Este uso, uso indebido o uso excesivo de medicamentos antimicrobianos se reconoce como un factor importante hacia la resistencia antimicrobiana (Holmes, A. H., Moore, L. S., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., & Piddock, L. J. 2016).

El desafío de la enfermedad causada por los enterococos se agrava por su limitada susceptibilidad a los antibióticos, debido a las resistencias antibióticas tanto intrínsecas como adquiridas. Los enterococos son intrínsecamente resistentes a las cefalosporinas, aminoglucósidos, lincosamidas y estreptograminas, esto indudablemente los posiciona bien para adquirir resistencias adicionales en elementos genéticos móviles. En el paciente tratado con antibióticos, los

enterococos se acumulan en grandes cantidades y coexisten en asociación íntima con otros microbios abiertamente resistentes a los antibióticos, el entorno preciso para mejorar la probabilidad de contacto entre enterococos y otras especies que albergan nuevas resistencias en elementos móviles (Selleck et al., 2019). *Enterococcus* también son intrínsecamente resistentes a clindamicina y oxacilina (Cavalieri, S. J., Harbeck, R. J., McCarter, Y. S., Ortez, J. H., Rankin, I. D., Sautter, R. L., & Spiegel, C. A. 2005).

El tratamiento de infecciones enterocócicas severas tales como la endocarditis requieren un agente activo contra la pared celular (eje. ampicilina, penicilina o vancomicina) más un aminoglucósido como la gentamicina o estreptomina. Infecciones menos severas como las infecciones de vías urinarias pueden ser tratadas con un solo agente como ampicilina o nitrofurantoina (Cavalieri et al., 2005).

Tabla 1

Tipos de resistencia de Enterococcus spp.

Intrínseca	Adquirida
<p>Los <i>Enterococcus</i> spp. Tienen resistencia que ocurre en forma natural o intrínseca a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporinas. • Clindamicina. • Penicilinas penicilinasas-estables (v.g., oxacilina). • Trimethoprim-sulfametoxazol. • Concentraciones bajas o terapéuticas de aminoglucósidos. 	<p>Los enterococos podrían adquirir resistencia a muchos agentes antimicrobianos. Entre estos los más importantes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina, penicilina y vancomicina. • Alto nivel a gentamicina y estreptomina.

La tabla 1 muestra los tipos de resistencia de *Enterococcus* spp., sobre agentes antimicrobianos. Adaptado de “Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana”. Cavalieri et al., (2005). *Seattle: University of Washington*.

Como se señaló anteriormente, los enterococos son intrínsecamente resistentes a concentraciones clínicamente alcanzables de aminoglucósidos. Dado que la utilidad clínica de estos se han reconocido combinaciones, cepas que han expresado altos niveles de resistencia a

aminoglucósidos (CIM de 500 g / ml para gentamicina y 2000 g / ml para estreptomina) (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

A fines de la década de 1980 fue descrita en Europa la resistencia a la vancomicina, único antimicrobiano útil frente a las cepas resistentes a los demás agentes. (Rodríguez, G. 2006). El antibiótico glucopéptido permaneció prácticamente universalmente activo contra *E. faecalis* y *E. faecium* durante casi tres décadas después de su introducción clínica; luego expresó una resistencia inducible de alto nivel a la vancomicina y la más recientemente introducida antibiótico teicoplanina (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

Los enterococos son intrínsecamente susceptibles a vancomicina, pero resistente a clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol y concentraciones clínicamente alcanzables de aminoglucósidos. Son intrínsecamente sensibles a las tetraciclinas y la eritromicina, aunque la resistencia adquirida a estos agentes es generalizada (a excepción de la tigeciclina) (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

Según un estudio, de 97 aislamientos de *Enterococcus faecalis* donde todos los aislamientos de los diferentes orígenes fueron resistentes contra la eritromicina, pero susceptibles a la ampicilina, ampicilina-sulbactam, imipenem, tigeciclina, nitrofurantoína y a los glucopéptidos teicoplanina y vancomicina. Para trimetoprima/sulfametoxazol, la mayoría de los aislamientos mostraron un resultado intermedio ($MIC \leq 10.0$ mg / L), 2 aislamientos alimentarios (2/14) y 7 aislamientos clínicos (7/15) fueron resistentes contra él ($MIC \geq 320$ mg/L) (Anderson et al., 2016).

Continuando con el estudio anterior, la resistencia a la tetraciclina se extendió ampliamente y se reveló para 10 aislados endodónticos (10/28) y para casi toda la placa/saliva (31/36), alimentos

(13/14) y aislados clínicos (13/15), con todos los aislados que muestran valores de MIC ≥ 16 mg/L (Anderson et al., 2016).

Se demostró también resistencia a la sinergia de gentamicina de alto nivel para muchas placas/saliva (19/36) y aislados clínicos (8/15), pero no se encontró ni para endodoncia ni para alimentos. Además, varios aislamientos clínicos (5/15) presentaron valores MIC que muestran resistencia contra levofloxacina y ciprofloxacina (≥ 8 mg / L cada uno), y un aislado endodóntico mostró resultados intermedios para la ciprofloxacina. Se encontró resistencia a linezolid para otro aislado endodóntico (Anderson et al., 2016). En otro estudio, Pinto en el 2002, encontró que 5/47 cepas de *E. faecalis* ensayadas eran resistentes a ampicilina (23%), 2/47 a vancomicina (4,26%), 44/47 a eritromicina (93%) y 47/47 a ciprofloxacina (100%) (Rivas et al., 2012).

En una actualización sobre la resistencia antibiótica en Gram positivos, Lozano C. et al., menciona que los enterococos en general presentan resistencia intrínseca a penicilinas semisintéticas, lincomisinas, aminoglucidos, vancomicina en especies como el *E. gallinarum*, *E. casseli-flavus* y *E. flavescens*, opolimixinas y estreptograminas en el caso de *E. faecalis*. Además, refirieron que *Enterococcus faecalis* reporta resistencia a la vancomincina en un 10 % en todos los países europeos (Maquera, K. I. P. 2019).

Para contrarrestar un reservorio de resistencia a los antibióticos sobre *E. faecalis*, Anderson, A., en el 2017, investigó un estudio donde se analizaron 70 aislamientos de *E. faecalis* con PCR, así como genes de resistencia. El autor reportó que altos porcentajes de *E. faecalis* provenientes de aislamientos de placa/saliva, nosocomial, alimentos y endodónticos fueron resistentes a la doxiciclina y la azitromicina, en particular, a los aislamientos de placa/saliva (81%) y los aislamientos nosocomiales (73.3%). Refirieron, también, que *E. faecalis* de aislamientos nosocomiales mostraron resistencia a la doxiciclina en una proporción significativamente mayor

que los aislamientos de alimentos y endodónticos. La resistencia a la rifampicina fue generalizada entre los aislamientos de placa/saliva (52.4%), infecciones endodónticas (50%) e infecciones nosocomiales (40%); todos los aislamientos fueron susceptibles a la amoxicilina y todos los aislamientos orales a estreptomina de alto nivel. (Maquera, K. I. P. 2019).

El linezolid es uno de los antimicrobianos creados en respuesta a esta elevada multiresistencia, y aunque tiene buena efectividad y biodisponibilidad para bacterias cocoides Gram positivas, desde el año 2001 han aparecido en varios países cepas de *Enterococcus spp.* mutadas con mecanismos de resistencia a este fármaco. Es por ello que la variabilidad genética de este género y su habilidad para burlar la acción de los antimicrobianos más novedosos constituyen una verdadera preocupación y un reto en todos los ámbitos (Medell, M., Hart, M., y Batista, M. L. 2014).

En el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, se realizó una investigación retrospectiva donde se aislaron 1.624 cepas y demostró los porcentajes de resistencia de *E. faecalis* a los diferentes antibióticos que aparecen reportados en la tabla 2, observándose, en general, en orden decreciente de frecuencia, una resistencia para eritromicina(84,62%); rifampicina(77,46%); tetraciclina(76,29%); minociclina(62,56%); cloranfenicol(40,85%); ciprofloxacina(34,27%); norfloxacina(22,88%); ampicilina(8,68%); penicilina(6,81%) y resistencia a nitrofurantoina(6,45%). No se detectó resistencia a vancomicina, teicoplanina y linezolid. Debido a su resistencia intrínseca, todas las cepas de esta especie, se mostraron resistentes a quinupristin/dalfopristin (Castellano-González, M., Perozo-Mena, A., Gutiérrez, S. K., Jiménez, S. J., & Urdaneta, E. M. 2018).

Tabla 2
Enterococcus faecalis, resistencia antibiótica.

Antibiótico	Año												Total	
	2010		2011		2012		2013		2014		2015			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Penicilina	8	0,94	17	1,99	6	0,70	14	1,64	13	1,53	-	-	58	6,81
Ampicilina	6	0,70	9	1,06	24	2,85	17	1,99	18	2,11	-	-	74	8,68
Rifampicina	84	9,86	47	5,52	151	17,72	158	18,54	153	17,96	67	7,86	660	77,46
Ciprofloxacina	61	7,16	33	3,87	60	7,04	51	5,99	67	7,86	20	2,35	292	34,27
Norfloxacin	-	-	45	5,28	60	7,04	70	8,22	-	-	20	2,35	195	22,81
Eritromicina	88	10,33	52	6,10	179	21,01	172	20,19	148	17,37	82	9,62	721	84,62
Nitrofurantoína	-	-	7	0,83	12	1,41	18	2,11	18	2,11	-	-	55	6,45
Cloranfenicol	24	2,82	22	2,58	52	6,10	64	7,51	186	21,83	-	-	348	40,85
Minociclina	-	-	-	-	158	18,54	166	19,48	122	14,32	87	10,21	533	62,56
Tetraciclina	68	7,98	42	4,93	153	17,96	165	19,37	140	16,43	82	9,62	650	76,29
Vancomicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teicoplanina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Linezolid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quinupristin/dalfopristin	105	12,32	57	6,69	202	23,71	215	25,23	186	21,84	87	10,21	852	100,00

La tabla 2 muestra los porcentajes de resistencia de *Enterococcus faecalis* a los diferentes antibióticos. Adaptado de “Distribution of species and antimicrobial susceptibility in *Enterococcus* strains of clinical origin”. Castellano-González et al. (2018), *Revista Kasmera*, 46(2), 99-115.

En el Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo observacional de corte transversal en 50 aislamientos clínicos de esta especie microbiana. Del total de aislamientos de *Enterococcus spp.*, 60% correspondieron a la especie *E. faecalis* y 40% a *E. faecium*. La resistencia encontrada de estas dos especies es la siguiente: ampicilina 80% y 70%, gentamicina de alto nivel 70% y 60%, estreptomicina de alto nivel 80% y 50%, ciprofloxacina 50% y 55%, levofloxacina 46,7% y 55%, eritromicina 80% y 70%, quinupristina/dalfopristina (solo en *E. faecium*) 10%, linezolid 0% y 20%, teicoplanina 30% y 40%, vancomicina 50% y 50%, minociclina 76,7% y 40%, tetraciclina 80% y 50%, nitrofurantoina 16,7% y 20%, demostrándose así la eficacia y nula resistencia del *E. faecalis* frente a linezolid (Medell, M., Hart, M., y Batista, M. L. 2014., p. 52-53).

Se evaluaron diferentes cepas de *Enterococcus faecalis* donde estudiaron la resistencia frente a 8 antimicrobianos: ampicilina, ciprofloxacina, cefadroxilo, cloranfenicol, gentamicina,

eritromicina, tetraciclina y vancomicina, un total de 174 cepas. Las fuentes de obtención fueron muestras de secreciones, heridas, urocultivos, coprocultivos, endodoncias y 42 cepas de origen desconocido. El método utilizado fue antibiogramas mediante la técnica de difusión en agar. Observaron una alta susceptibilidad a los antimicrobianos β -lactámicos, resistencia elevada a tetraciclina y moderada resistencia a ciprofloxacina, eritromicina y cloranfenicol. No encontraron resistencia a vancomicina, y aproximadamente 75% de las cepas fueron susceptibles a gentamicina y 47.7% del total susceptible a cefadroxilo (Menaes Pena, P. C., y Padilla Espinoza, C. 2007).

Según los datos del programa Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS), ampicilina, eritromicina, levofloxacina y resistencia a la teicoplanina las tasas de *E. faecalis* y *E. faecium* fueron 0% y 91.8%, 53.7% y 88.4%, 25.4% y 90.8%, y 0.4% y 14.7%, respectivamente. En 2016, el porcentaje medio ponderado para la resistencia a gentamicina de alto nivel en *E. faecalis* fue del 30,5%, con porcentajes nacionales que van del 12,5% al 56,3%. Es de destacar que el número de enterococos resistentes a la vancomicina ha aumentado, lo que resulta en la selección limitada para el tratamiento. Vega y Dowzicky mostraron que el 40.8% de *E. faecium* y el 1.6% de aislamientos de *E. faecalis* eran resistentes a la vancomicina (Chen, M., Pan, H., Lou, Y., Wu, Z., Zhang, J., Huang, Y., & Qiu, Y. 2018).

La resistencia a la daptomicina se produce a través de una variedad de mutaciones que hacen diferentes efectos según la especie. En *E. faecalis*, la resistencia está asociada con un movimiento de los fosfolípidos de la membrana alejándose del tabique, que puede desviar la daptomicina del tabique (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

Finalmente, los resultados sugieren que la cavidad oral puede albergar cepas de *E. faecalis* con múltiples resistencias contra diferentes antibióticos y, por lo tanto, ser considerada como una fuente potencial de rasgos de resistencia y es necesario buscar nuevas estrategias de tratamiento

como nuevas combinaciones medicamentosas. Terapias como la fotodinámicas están siendo estudiadas actualmente, las mismas que se constituyen en una nueva alternativa de tratamiento con el objetivo de eliminar la resistencia del *Enterococcus faecalis*. (Maquera, K. I. P. 2019).

Eficacia Antimicrobiana

Durante décadas se han venido usando una gran variedad de sustancias antibacterianas como medicación intraconducto teniendo como certeza el éxito del tratamiento en dicha medicación como el paramonoclorofenol alcanforado, formocresol, glutaraldehído, penicilina, estreptomina, corticoides, hidróxido de calcio (CH), entre otras. (Maquera, K. I. P. 2019).

La administración sistémica de un antibiótico y la concentración insignificante que alcanza el conducto radicular es poco probable que sea beneficiosa. La principal ventaja del suministro local de antibióticos es que las concentraciones sustancialmente más altas de fármaco se difunden y utilizan en áreas inaccesibles en comparación con la ruta sistémica. *E. faecalis* es susceptible a las combinaciones de amoxicilina-ácido clavulánico y ofloxacina-ornidazol, por lo que esta combinación se probó y se aprobó en el presente estudio (Jain, V. M., Karibasappa, G. N., Dodamani, A. S., Vishwakarma, P. K., & Mali, G. V. 2016).

Las piedras angulares de la terapia antimicrobiana de las infecciones por enterococos han sido aquellas b-lactamasas que demuestran actividad *in vitro* (predominantemente ampicilina, pero también penicilina y piperacilina) y vancomicina. La terapia con un solo agente de este tipo es, generalmente, adecuada para infecciones de rutina para las que la terapia bactericida no es requerida (infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, drenaje quirúrgico infecciones intraabdominales e infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía intravenosa) (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

Para aquellas infecciones para las que la terapia bactericida es óptima (endocarditis, osteomielitis y meningitis), la terapia tradicional ha incluido una B-lactamasa activa o vancomicina en combinación con estreptomicina o gentamicina (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

Otros estudios evaluaron la sensibilidad de *E. faecalis* a diferentes antibióticos, Pinto W. A. et al, en el 2011, realizaron un estudio de ocurrencia de *Enterococcus faecalis* en infecciones pulpares y evaluación de la sensibilidad antimicrobiana y encontraron que, de las 77 muestras recolectadas, 13 fueron positivas para *Enterococcus faecalis* con 11 muestras de conducto radicular (14.28 %) y 2 muestras de cámara pulpar (2.59 %). En relación con el antibiograma, encontraron que los antimicrobianos con mayor eficacia fueron la vancomicina y gentamicina, en todas las muestras de *E. faecalis*. La gentamicina, la clindamicina, la cefalotina y la ciprofloxacina no fueron efectivos en ninguna de las muestras de *E. faecalis*. La amoxicilina fue efectiva en 11 muestras (84.61%). Y en cuanto a los otros agentes antimicrobianos, tales como claritromicina y la tetraciclina, fueron efectivos en 3 muestras (23.07 %). La tobramicina y el cloranfenicol fueron efectivos en 7 muestras (53.84 %) y el sulfazotrim en 2 muestras (15.38 %) (Maquera, K. I. P. 2019).

Como se señaló anteriormente, los enterococos son intrínsecamente resistentes a la mayoría de los betalactámicos, siendo susceptible a un número limitado de penicilinas (ampicilina, mezlocilina, penicilina, y piperacilina). En el ámbito clínico, la ampicilina sigue siendo el tratamiento de elección para cepas susceptibles en pacientes que pueden tolerar este agente (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

Pasos recomendados para eliminar *E. Faecalis* mediante el uso de una buena técnica aséptica, aumentando tamaños apicales y uso de hipoclorito de sodio al 6% (NaOCl) con una combinación de 17% de etilendiaminotetraacético ácido (EDTA) y clorhexidina al 2%. NaOCl es efectivo contra *E. faecalis* especialmente en las concentraciones más altas y tiempo de contacto. Es importante

destacar que el quitosano tiene actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivas y negativas, también con hongos. Se ha demostrado que el quitosano es eficaz contra varios microorganismos orales, como *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* y *E. faecalis* (Supotngarmkul et al., 2020).

Varios irrigadores del conducto radicular tienen actividades antimicrobianas cuando entran en contacto con microorganismos directamente, pero pocos pueden eliminar *Enterococcus faecalis* absolutamente. Los investigadores han demostrado que el 17% de EDTA, el 2% de clorhexidina (CHX) y el 0,2% de cetrimida (CTR) pueden eliminar *E. faecalis* en cierta medida (Zhang et al., 2015).

Sin embargo, los efectos de Gluconato de Clorhexidina (CHX) en *Enterococcus faecalis* son más débiles que los de MTAD y Tetraclean. MTAD (una mezcla de isómero de tetraciclina, ácido cítrico y detergente) puede esterilizar *Enterococcus faecalis* rápidamente, al igual que el 0,2% de CHX (Zhang et al., 2015).

El cetrimida (CTR) también es un surfactante catiónico con excelente actividad antibacteriana. Sin embargo, la actividad antimicrobiana residual de CHX podría durar más que la de CTR. QMix (EDTA 17%, 2% Clorhexidina, cetrimida), es un irrigante reciente del conducto radicular que se introdujo por primera vez en el mercado en 2012, tiene efectos de barrido comparables en la capa de frotis con EDTA y su efecto antibacteriano es mejor que el de CHX (Zhang et al., 2015).

Se descubrió que el 2% de CHX tenía una actividad antibacteriana similar a QMix. Se ha informado que el 2% de CHX puede esterilizar el 99.93% de las bacterias en la biopelícula de *E. faecalis*. QMix se compone de varios ingredientes, incluidos EDTA, CHX y detergentes. Como las cantidades de QMix y 2% de CHX fueron las mismas en este estudio, QMix contenía

relativamente menos CHX. Sin embargo, CHX en QMix podría producir actividad antibacteriana sinérgica con EDTA y los detergentes en QMix podrían aumentar la humectabilidad y la permeabilidad, lo que podría mejorar por completo la actividad antibacteriana de QMix. Por lo tanto, las actividades antibacterianas del 2% de CHX y QMix fueron similares. Sin embargo, solo CHX, CTR y QMix tuvieron actividades antimicrobianas residuales que duraron al menos 36 h, 24 h y 12 h, respectivamente (Zhang et al., 2015).

En un estudio, Murvindran y James, demostraron la capacidad de TAP (pasta triantibiótica) para eliminar la microbiota y preparar un ambiente adecuado para tratamientos endodónticos adicionales, mientras que Kim y Kim, informaron que TAP mostró una mayor zona de inhibición contra *E. faecalis* que el hidróxido de calcio. (Parhizkar A., Nojehdehian H. & Asgary S. 2018).

Mainardi et al., informaron por primera vez del sinergismo *in vitro* entre ampicilina y cefotaxima contra *E. faecalis*, lo que demuestra que la susceptibilidad *in vitro* a el agente fue mejorado en presencia del otro. Estos hallazgos fueron posteriormente respaldados por Gavaldá y colegas, cuyos estudios en animales mostraron sinergismos similares entre ampolas (García-Solache, M., & Rice, L. B. 2019).

Varios estudios han demostrado que los conos de gutapercha impregnados con antibióticos permanecen en forma inerte y cuando entra en contacto con el líquido tisular, el antibiótico se activa. Hasta la fecha, se han probado las propiedades antimicrobianas de la gutapercha sola o la gutapercha impregnada de tetraciclina. Ninguno de ellos es efectivo contra *E. faecalis*. Por lo tanto, se ha intentado evaluar la eficacia antimicrobiana de los conos de gutapercha recubiertos con antibióticos en *E. faecalis* (Jain et al., 2016).

Continuando con lo anterior, realizaron un estudio *in vitro* donde utilizaron diferentes antibióticos para cubrir la gutapercha en barra de los cuales demostró que la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico fue más efectiva contra *E. faecalis* entre las diferentes combinaciones utilizadas. Muestra que la gutapercha recubierta de antibiótico aumenta potencialmente la tasa de éxito del tratamiento endodóntico. (Jain et al., 2016).

En un estudio realizado por Shaymaa *et al.*, CH combinado con soluciones de quitosano fueron más efectivos para inhibir el crecimiento de *E. faecalis* en comparación con CH mezclado con solución salina. Ballal y *col*, informó que el gel de clorhexidina (CHX) al 2% combinado con quitosano ha mostrado el mayor efecto antimicrobiano contra *C. albicans* y *E. faecalis* en comparación con gel CHX o quitosano al 2% solo. En nuestro estudio se combinó quitosano al 1% con clorhexina al 1% que mostró una mayor eficacia antimicrobiana seguida de otras combinaciones como quitosano al 0,2% + clorhexidina al 2% y quitosano al 2% y clorhexidina al 2%. Algunos autores creen que el quitosano puede tener un efecto desmineralizante, pero también se ha utilizado como apósitos intracanales que se administran durante 5-7 días y mostró un buen efecto antimicrobiano. Por lo tanto, en este estudio, se utilizó por primera vez como solución de irrigación del conducto radicular que mostró un buen efecto antimicrobiano (Jaiswal et al., 2017).

A partir de los resultados del estudio anterior, se puede sugerir que estas tres combinaciones de soluciones de irrigación, es decir, 1% de quitosano + 1% de clorhexidina, 0.2 de quitosano + 2% de clorhexidina y 2% de quitosano + 2% de clorhexidina, podrían usarse como una alternativa a NaOCl para infecciones endodónticas, aunque se justifican más estudios *in vivo a largo plazo* (Jaiswal et al., 2017).

La cetrimida (CTR) es un tensioactivo catiónico que reduce la tensión superficial de soluciones, mejorando así su contacto con las superficies de difícil acceso. Se informó que la incorporación

de CTR en solución CHX mejora el efecto antibacteriano. En un estudio *in vitro*, no se encontró diferencia en el efecto bactericida de solución de NaOCl y CHX + CTR cuando se prueba en varias concentraciones. Portenier et al. afirmaron que la combinación de CHX y CTR mató a *E. faecalis* más rápidamente que CHX solo y en concentraciones más bajas (Guneser et al., 2016).

Un estudio mostró que durante las primeras 10 horas, MTAD mostró un efecto antibacteriano inmediato y mantuvo su actividad antibacteriana más alta que la clorhexidina® al 2%. Después de 48, 72, 96 y 240 horas, tanto MTAD® como clorhexidina® al 2% mostraron la misma acción prolongada del efecto post-antibiótico contra *E. faecalis* con una diferencia no significativa. De acuerdo con la sensibilidad a los antibióticos, los resultados revelaron que MTAD® es el fármaco antimicrobiano más eficaz, que muestra la zona de inhibición más alta, seguido por la clorhexidina al 2% y la nitrofurantoína 300 mcg que mostraron la misma actividad inhibidora (Sharaf, N. F., & Alshareef, W. A. 2019).

Se ha considerado que las medicaciones post instrumentación son de mucha importancia para la eliminación del contenido bacteriano de los conductos radiculares, la mayoría de ellas son eficaces *in vitro* frente a *Enterococcus faecalis*, pero no son suficientes, ya que no presentan las características necesarias y una de ellas es la necesidad de que su acción bactericida penetre los miles de canalículos dentinarios, incluso desde el lavado químico. Es necesario buscar nuevas estrategias de tratamiento como nuevas combinaciones medicamentosas (Maquera, K. I. P. 2019).

La importancia de esta investigación es determinar mediante una revisión de la literatura la resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* y, asimismo, conocer cuáles medicamentos intracanales, antibióticos e irrigantes nos ayudan a prolongar el éxito del tratamiento endodóntico, reduciendo significativamente los riesgos de infecciones o fracasos.

Diseño Metodológico

Tipo de Investigación

La presente investigación es un estudio descriptivo que busca especificar las propiedades, las características de objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a este análisis. Es decir, únicamente se pretendió medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refieren (Hernandez Sampieri, R. 2015), basado en la revisión de la literatura que, Cortés & León (citado en Calle, L. F, 2016) definen como el proceso mediante el cual se consulta, se extrae y se recopila información relevante sobre el problema a investigar. Información obtenida de artículos científicos y estudios *in vitro* de los cuales están directamente relacionados con la resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* publicados con un intervalo de 15 años.

Población de Estudio

Población y Muestra.

La población y muestra estuvo conformada por la selección de 46 artículos referentes a la resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis*, obtenidos de bases de datos Pubmed, Science Direct, Google Académico, Scielo y Frontiers in Microbiology. La estrategia de búsqueda se realizó mediante temas como: *Enterococcus faecalis*, resistencia y efectividad antimicrobiana y tratamiento endodóntico, en idiomas inglés y español con rango de tiempo de 2005 a 2020 y estudios *in vitro* de 2015 a 2020.

Criterios de Inclusión

Artículos de revistas indexadas.

Artículos con intervalo de tiempo de 2005 a 2020.

Literatura referente a género enterococos y específicamente a *Enterococcus faecalis*.

Artículos centrados en factores de virulencia de *Enterococcus faecalis*.

Literatura referente a resistencia antimicrobiana en *Enterococcus faecalis*.

Artículos centrados en eficacia antimicrobiana.

Artículos centrados en medicación intracanal.

Criterios de Exclusión

Documentos de tesis de pregrado.

Artículos enfocados en otras bacterias.

Artículos que limitan la literatura del texto.

Variables

Los diferentes tratamientos con antibióticos para control de *Enterococcus faecalis*.

Ausencia o presencia de resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis*.

Los mecanismos de defensa de *Enterococcus faecalis*.

La eficacia de antibióticos frente a *Enterococcus faecalis*.

El efecto de medicamentos intracanales e irrigantes endodónticos sobre *Enterococcus faecalis*.

Materiales y Métodos

Inicialmente se realizó una búsqueda de artículos relacionados con el tema resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* en base de datos Pubmed, Science Direct, Google

Académico, Scielo y Frontiers in Microbiology con las siguientes palabras claves: género enterococo, *Enterococcus faecalis*, resistencia antimicrobiana, efectividad antimicrobiana, factores de virulencia, tratamiento endodóntico, fracaso endodóntico, terapia antimicrobiana e irrigantes intracanales. Las fuentes bibliográficas consultadas fueron publicadas a partir del año 2005 en idiomas inglés y español. Luego se realizó la selección de más de 60 artículos que pudieran garantizar la veracidad del estudio, teniéndose en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

De los cuales solo se aprobaron 46 porque los resultados no cumplían con los criterios para dar respuesta a los objetivos, de estos artículos, los 46 cumplen con el objetivo general que hace referencia a la resistencia antimicrobiana de *Enterococcus faecalis*, 12 cumplen con los mecanismos de defensa de *Enterococcus faecalis*, 24 cumplen con la eficacia de antibióticos frente a *Enterococcus faecalis* y 26 cumplen con los efectos de medicamentos intracanales e irrigantes endodónticos sobre *Enterococcus faecalis*.

Una vez realizada la lectura de los artículos de fuentes científicas publicadas entre 2005 a 2020, se elaboró la revisión de la literatura para finalmente poder dar una discusión y conclusión de los resultados obtenidos.

Análisis Estadístico

Esta investigación es de tipo de revisión literaria, la cual se basó en la información obtenida de artículos científicos de la base de datos, luego se procedió a analizar la información y se presentó los resultados de forma organizada y en tablas en Word.

Resultados

Los resultados están determinados por la selección de 46 artículos de revisión de la literatura, publicados entre el año 2005 a 2020 de revistas indexadas, de diferentes países y en idiomas inglés y español.

Resistencia Antimicrobiana de *Enterococcus faecalis*

Enterococcus faecalis, es un microorganismo singular en su familia, cuyas características sorprenden más al momento de su análisis detallado, ya sea por su indiscutible resistencia a fármacos (tabla 3) o, sus habilidades adaptativas a la diversidad de ambientes que fácilmente podrían erradicar a otras bacterias; pero en su caso, favorece a su multiplicación celular prolongando el tiempo de infección.

Las características adquiridas por el uso indiscriminado de medicamentos habitualmente usados, al pasar de los años les otorgan a las diversas cepas inmunidad parcial y posterior inmunidad completa sobre estos, haciéndolas cada vez menos susceptible. *Enterococcus faecalis* no es una bacteria fácil de erradicar, y menos en infecciones donde el difícil acceso y la baja diversidad y efectividad de las terapias usadas no solo la hacen persistente, sino que conllevan al fracaso de futuros tratamientos.

Selleck et al., afirmaron que los enterococos son intrínsecamente resistentes a cefalosporinas, aminoglucósidos, lincosamidas y estreptograminas. De igual forma, Cavalieri et al., afirmaron que son intrínsecamente resistentes a clindamicina y oxacilina.

Lozano C et al., (citado en Maquera K. I.P., 2019) también refirieron que *Enterococcus faecalis* presenta resistencia intrínseca a opolimidinas, estreptograminas y resistencia a la vancomicina en un 10 %.

García-Solache M., & Rice, L. B., expresaron una resistencia inducible de alto nivel a la vancomicina y la más recientemente introducida antibiótico teicoplanina. También afirmaron que es resistente a daptomicina, clindamicina, trimetoprima/sulfametoxazol y concentraciones clínicamente alcanzables de aminoglucósidos, con resistencia adquirida a tetraciclinas y eritromicina.

Rodriguez G., afirma que *Enterococcus faecalis* produce resistencia a la vancomicina. Mientras que Anderson et al., dedujeron que 97 aislamientos de diferentes orígenes fueron resistentes contra la eritromicina. Con trimetoprima/sulfametoxazol la mayoría mostraron un resultado intermedio ($MIC \leq 10.0 \text{ mg / L}$) pero 9 aislamientos fueron totalmente resistentes ($MIC_{80} \geq 320 \text{ mg/L}$).

De igual forma afirmaron la resistencia a la tetraciclina con valores de $MIC \geq 16 \text{ mg/L}$ en aislamientos endodónticos (10/28), placa/saliva (31/36), alimentos (13/14) y clínicos (13/15). Resistencia a la sinergia de gentamicina de alto nivel para muchas, placas/saliva (19/36) y aislados clínicos (8/15). Además, varios aislamientos clínicos (5/15) presentaron valores MIC que muestran resistencia contra levofloxacina y ciprofloxacina ($\geq 8 \text{ mg / L}$ cada uno), y un aislado endodóntico mostró resultados intermedios para la ciprofloxacina y linezolid.

Pinto, (citado en Rivas et al., 2012) encontró que 5/47 cepas de *E. faecalis* ensayadas eran resistentes a ampicilina (23%), 2/47 a vancomicina (4,26%), 44/47 a eritromicina (93%) y 47/47 a ciprofloxacina (100%).

Anderson, (citado en Maquera K. I.P., 2019) refirió que *E. faecalis* de aislamientos nosocomiales mostraron resistencia a la doxiciclina. La resistencia a la rifampicina fue

generalizada entre los aislamientos de placa/saliva (52.4%), infecciones endodónticas (50%) e infecciones nosocomiales (40%).

Castellano-González et al., realizaron una investigación retrospectiva de 1.624 cepas de *Enterococcus faecalis* demostrando resistencia en eritromicina (84,62%); rifampicina (77,46%); tetraciclina (76,29%); minociclina (62,56%); cloranfenicol (40,85%); ciprofloxacina (34,27%); Norfloxacina (22,88%); ampicilina (8,68%); penicilina (6,81%) y resistencia a nitrofurantoina (6,45%). Debido a su resistencia intrínseca, todas las cepas de esta especie, se mostraron resistentes a quinupristin/dalfopristin.

Medell et al., en el año 2001 reportó la aparición de varias cepas resistentes a linezolid. También realizaron una investigación retrospectiva de 30 aislamientos donde mostraron los siguientes valores de resistencia: 80% ampicilina, 70% gentamicina de alto nivel, 80% estreptomicina, 50% ciprofloxacina, 46,7% levofloxacina, 80% eritromicina, 30% teicoplanina, 50% vancomicina, 76,7% minociclina, 80% tetraciclina, 16,7% nitrofurantoina.

Chen et al., demostraron con los datos del programa Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) que *Enterococcus faecalis* obtuvo resistencia a eritromicina 53.7%, levofloxacina 25.4% y teicoplanina 0.4%. El porcentaje medio ponderado para la resistencia a gentamicina de alto nivel fue del 30,5%. Mientras que Vega y Dowzicky (citado en Chen et al., 2019) mostraron que el 1.6% de aislamientos de *E. faecalis* eran resistentes a la vancomicina.

Pinto et al., (citado en Maquera, K.I.P. 2019) realizaron un estudio de 13 muestras de *Enterococcus faecalis*, 11 muestras de conducto radicular (14.28 %) y 2 muestras de cámara pulpar (2.59 %), demostrando que la gentamicina, la clindamicina, la cefalotina y la ciprofloxacina no fueron efectivos en ninguna de las muestras.

Tabla 3
Resistencia antimicrobiana de Enterococcus faecalis.

Autores	Año	Medicamento
Cavaliere et al.	2005	Clindamicina - Oxacilina.
Rodríguez G et al.	2006	Vancomicina.
Pinto et al., (citado en Maquera, K.I.P. 2019)	2011	Gentamicina – Clindamicina – Cefalotina – Ciprofloxacina.
Pinto (citado en Rivas et al.)	2012	Ampicilina – Vancomicina – Eritromicina – Ciprofloxacina.
Medell et al.	2014	Linezolid - Ampicilina - Gentamicina de alto nivel – Estreptomina – Ciprofloxacina - Levofloxacina Eritromicina – Teicoplanina – Vancomicina – Minociclina – Tetraciclina - Nitrofurantoina
Anderson et al.	2016	Eritromicina - Trimetoprima/sulfametoxazol – Tetraciclina - Gentamicina de alto nivel – Levofloxacina – Ciprofloxacina – Linezolid.
Castellano-González et al.	2018	Eritromicina – Rifampicina – Tetraciclina – Minociclina – Cloranfenicol – Ciprofloxacina – Norfloxacina – Ampicilina – Penicilina – Nitrofurantoina - Quinupristin/dalfopristin.
Vega y Dowzicky (citado en Chen et al)	2018	Vancomicina.
Chen et al.	2018	Eritromicina – Levofloxacina – Teicoplanina – Gentamicina de alto nivel.
García-Solache, M., & Rice, L. B.	2019	Vancomicina – Teicoplanina – Daptomicina – Clindamicina - Trimetoprim-sulfametoxazol – Aminoglucósidos - Tetraciclinas – Eritromicina.
Lozano C et al. (citado en Maquera K. I.P)	2019	Opolimixina – Estreptograminas - Vancomicina
Anderson (citado en Maquera K. I.P)	2019	Doxiciclina – Rifampicina.
Selleck et al.	2019	Cefalosporinas – Aminoglucósidos - Lincosamidas - Estreptograminas.

La tabla 3 muestra los medicamentos a los cuales *Enterococcus faecalis* es resistente según los diversos autores de artículos indexados. Autoría propia.

Factores de Virulencia de *Enterococcus faecalis*

La gran diversidad de factores de virulencia de *Enterococcus faecalis* (tabla 4) trabaja en sinergia para asegurar la supervivencia de este patógeno, tales como, la producción de toxinas, síntesis de proteínas, formación de biopelículas, presencia de modulinas bacterianas, evasión de defensa del huésped, resistencia intrínseca y extrínseca a antimicrobianos, presencia de sustancias de agregación bacteriana, presencia de genes de pilina, producción de feromonas y la transferencia horizontal de genes. Estos factores le otorgan características únicas a *Enterococcus faecalis*, promoviendo su difícil erradicación.

Tabla 4

Mecanismos de factores de virulencia de Enterococcus faecalis.

	Acción
Proteína Ace	Proteína de unión al colágeno y juega un rol importante en la endocarditis.
Genes de pilina (PGC)	Asociada con la adherencia inicial y la formación de biopelículas, implicados en la patogenia de la endocarditis y las infecciones urinarias
Citolisina (Cyl)	Posee propiedades β -hemolíticas, daña las células huésped, promueve la infección y la actividad bacteriocina.
Proteína de superficie enterocócica (Esp)	Promueve la adhesión, colonización y evasión del sistema inmune.
Gelatinasa (GelE)	Provee nutrientes a la bacteria degradando el tejido del huésped e interviene en la formación de biofilm.
Sal bilis hidrolasa	Permite hidrolizar la bilis en conjunto con la producción de capsula y la formación de biofilm, contribuyendo con la patogénesis.
Hialuronidasa	Despolimeriza a la molécula de mucopolisacárido del tejido conectivo que le permite a la bacteria diseminarse.
Feromonas (Eep)	Modulan la respuesta inflamatoria <i>in vivo</i> y permiten la libre secreción de toxinas para la citolisina.
Antígeno A (EfaA)	Adherencia de la bacteria a células vivas o superficies inertes como la dentina

Sustancia de agregación (Agg)	Actúa en la unión de la bacteria al epitelio intestinal, células del epitelio renal, neutrófilos humanos y macrófagos.
Ácido lipoteicoico	Permiten la libre secreción de toxinas para la citolisina.
Genes del sistema de fosfotransferasa (PTS)	Permite a los enterococos utilizar una amplia variedad de azúcares como fuentes de carbohidratos y adaptarse mejor a los entornos cambiantes. Hace parte de la respuesta general al estrés.

La tabla 4 muestra los diferentes mecanismos de acción por los cuales se presentan los diversos factores de virulencia de *Enterococcus faecalis*. Autoría propia.

A nivel endodóntico la predisposición de esta gran cantidad de factores de virulencia le garantizan la supervivencia a *Enterococcus faecalis* a la mitad, ya que dependerá directamente de sus capacidades adaptativas y mutaciones genéticas, la mitad restante dependerá físicamente de su hábitat, tales como lo es la longitud radicular, morfología radicular, cantidad y forma de sus canales radiculares, presencia de canales secundarios, accesorios, intraconducto, recurrentes, colaterales y laterales, presencia de alteraciones como lo son reabsorciones internas, fracturas, conductos calcificados, densidad de la dentina, tiempo de exposición y presencia de material obturador en conductos; estas condiciones físicas no solo son barreras para la esterilización de los conductos, sino que, inducen a los otros factores de virulencia a una rápida acción.

Eficacia de Antibióticos Frente a *Enterococcus faecalis*

Para la medicación contra *E. faecalis*, según la literatura encontrada en diversos artículos, presentan controversia en sus resultados ya que algunos estudios reportan resistencia a ciertos antibióticos y en otros, eficacia. Sin embargo, la mayoría de los estudios reportados son *in vitro* probablemente variando sus resultados en pruebas *in vivo*.

García-Solache, M., & Rice, L. B., reportaron susceptibilidad a las B-lactamasas como ampicilina, penicilina, piperacilina, mezlocilina y vancomicina en combinación con estreptomicina o gentamicina.

Jain et al., reportaron que *E. faecalis* es susceptible a las combinaciones de amoxicilina-ácido clavulánico y ofloxacina-ornidazol. De igual forma, en un estudio *in vitro* demostraron la eficacia de la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico cubriendo la gutapercha en barra contra *E. faecalis*.

Pinto et al., (citado en Maquera, K.I.P., 2019) realizaron un estudio de 13 muestras de *Enterococcus faecalis*, 11 muestras de conducto radicular (14.28 %) y 2 muestras de cámara pulpar (2.59 %), demostrando que los antimicrobianos con mayor eficacia fueron la vancomicina y gentamicina. La amoxicilina fue efectiva en 11 muestras (84.61%) y en cuanto a los otros agentes antimicrobianos, tales como claritromicina y la tetraciclina, fueron efectivos en 3 muestras (23.07 %). La tobramicina y el cloranfenicol fueron efectivos en 7 muestras (53.84 %) y el sulfazotrim en 2 muestras (15.38 %).

Supotngarmkul et al., demostraron que el uso del quitosano es eficaz contra varios microorganismos orales como, *Enterococcus faecalis*.

Mainardi et al., (citado en García-Solache, M., & Rice, L. B., 2019) informaron por primera vez del sinergismo *in vitro* entre ampicilina y cefotaxima contra *E. faecalis*.

A partir de estos estudios nace la necesidad de búsqueda de nuevas terapias antibióticas en donde los medicamentos sean totalmente eficaces y no den oportunidad de tolerancia e inmunidad a *E. faecalis*. Medicamentos con pocas contraindicaciones y que, de igual forma, se puedan utilizar a nivel de endodoncia en forma de pastas intracanales para una mayor efectividad.

Efecto de Medicamentos Intracanales e Irrigantes Endodónticos Sobre *Enterococcus faecalis*

En odontología, el uso de soluciones irrigantes como el hipoclorito de sodio y el gluconato de clorhexidina para la limpieza y desinfección de conductos radiculares son indispensables en las terapias endodónticas por su buen efecto antimicrobiano pero presentan diversas desventajas que conllevan a buscar soluciones con propiedades completas en las que sean totalmente eficaces, efectivas, biocompatibles, con efecto residual prolongado y con baja tensión superficial para una mayor penetración en los túbulos dentinales.

Chaitanya et al., prefieren al hipoclorito de sodio sobre otros por su capacidad única para disolver el tejido pulpar y su eficacia antimicrobiana, pero *in vivo*, tiene una eficacia antimicrobiana limitada y esto ha provocado problemas de penetración en las partes más periféricas del sistema del conducto radicular.

Borzini et al., reportan que especialmente altas concentraciones de este agente químico pueden disolver restos pulpares necróticos y vitales indistintamente y ser tóxico para los tejidos periapicales. De igual forma, Botia et al., manifiestan que debe ser manipulado dentro de un esquema riguroso que evite un tipo de eventos adversos como el sobrepaso más allá del foramen, lo que garantiza la seguridad e integridad del paciente.

La alternativa al uso del hipoclorito de sodio, es el gluconato de clorhexidina, Jaiswal, et al., demuestran que el gluconato de clorhexidina es un agente antimicrobiano de amplio espectro con una actividad antimicrobiana sustancial y efectos tóxicos relativamente bajos. Lo han sugerido como un irrigante del conducto radicular debido a su capacidad única de unirse a la dentina, su eficacia como agente antimicrobiano y su sustentividad en el sistema del conducto radicular.

Guneser et al., manifestaron que la actividad antibacteriana de gluconato de clorhexidina es efectiva hasta por 12 semanas. Sin embargo, no tiene alguna capacidad para disolver el tejido pulpar y eliminar restos de las paredes del conducto radicular. Tiene una fuerte actividad bactericida sobre *E. faecalis* como soluciones de hipoclorito de sodio al 2,5-5,25%. Este hallazgo es consistente con los resultados de otros investigadores que no mostraron diferencias en la eficacia bactericida.

Mozayeni et al., probaron que el uso secuencial de gluconato de clorhexidina y soluciones de hipoclorito de sodio para el riego de los conductos radiculares, tuvo un impacto negativo en el tratamiento endodóntico, probablemente debido a los efectos de sus productos de interacción.

Jaiswal et al., sugirieron que las combinaciones de soluciones de irrigación como: 1% de quitosano + 1% de clorhexidina, 0.2 de quitosano + 2% de clorhexidina y 2% de quitosano + 2% de clorhexidina; podrían usarse como una alternativa al hipoclorito de sodio para infecciones endodónticas, aunque se justifican más estudios *in vivo* a largo plazo.

La ausencia de múltiples características en un mismo irrigante conllevan al uso de medicamentos intracanales que complementen su acción, sin embargo, se hace difícil su selección ya que *E. faecalis* es resistente a muchos de los medicamentos de uso habitual y aunque en los estudios presentes demuestran su efectividad, solo lo hacen mediante pruebas *in vitro*, cuyos resultados probablemente se modificarían en pruebas realizadas en conductos radiculares con variedad de morfología.

Uno de los medicamentos más usados a nivel endodóntico es el hidróxido de calcio, aunque presente buenas características de desinfección y alcalinidad, Mozayeni et al., argumentaron evidencias que demuestran que fue ineficiente contra *E. faecalis* ya que permaneció viable en los

túbulos dentinarios, de igual forma, Rodríguez-Niklitschek, C., manifiesta que su ineficacia es producto del efecto de taponamiento, que disminuye sus niveles de pH progresivamente dentro del conducto radicular.

Zhang et al., descubrieron que gluconato de clorhexidina en QMix (combinación de EDTA 17%, 2% Clorhexidina, cetrimida) podría producir actividad antibacteriana sinérgica con ácido etilendiaminotetraacético y los detergentes en QMix podrían aumentar la humectabilidad y la permeabilidad, lo que podría mejorar por completo la actividad antibacteriana de QMix. Sin embargo, solo el gluconato de clorhexidina, cetrimida y QMix tuvieron actividades antimicrobianas residuales que duraron al menos 36h, 24h y 12h, respectivamente. De igual forma, Portenier et al., (citado en Guneser et a., 2016) afirmaron que la combinación de gluconato de clorhexidina y cetrimida, mató a *E. faecalis* más rápidamente que gluconato de clorhexidina solo y en concentraciones más bajas.

Tagelsir et al., investigaron la efectividad de doble pasta antibiótica (metronidazol y ciprofloxacina), hidróxido de calcio, hipoclorito de sodio, y gluconato de clorhexidina en donde, la dentina infectada tratada con hipoclorito de sodio al 1,5% o 500 mg/ml de doble pasta antibiótica, tuvo una reducción significativa y la erradicación completa de la biopelícula de *Enterococcus faecalis*.

Sharaf et al., manifestaron que durante las primeras 10 horas, MTAD (mezcla de isómero de tetraciclina, ácido cítrico y detergente) mostró un efecto antibacteriano inmediato y mantuvo su actividad antibacteriana más alta que la clorhexidina al 2%. Después de 48, 72, 96 y 240 horas, tanto MTAD como clorhexidina al 2% mostraron la misma acción prolongada del efecto post-antibiótico contra *E. faecalis* con una diferencia no significativa.

Selleck et al., han demostrado que el hidróxido de calcio, un desinfectante común utilizado dentro del conducto radicular, es ineficaz para matar *E. faecalis* por sí solo, al igual que otros desinfectantes como etilendiaminotetraacético ácido y ácido cítrico.

Kim y Kim., (citado en Parhizkar et al., 2018) informaron que la triple pasta antibiótica (metronidazol, ciprofloxacina y minociclina) mostró una mayor zona de inhibición contra *E. faecalis* que el hidróxido de calcio.

Conociendo las capacidades de *Enterococcus faecalis* se debe realizar más investigaciones acerca de los medicamentos a la vanguardia y que presentan un efecto considerable de tal manera que se puedan trabajar en sinergia para lograr su total eliminación, de igual forma, fomentar las investigaciones *in vivo* en donde las diferentes variables no comprometan los resultados.

Discusión

Este estudio de revisión de la literatura se enfatizó en el análisis de *Enterococcus faecalis*, bacteria que tiene mayor relevancia en odontología y específicamente en endodoncia debido a la resistencia que presenta en los diferentes tratamientos utilizados. *Enterococcus faecalis*, se adquiere fácilmente del ambiente a través de alimentos de consumo regular y se empieza a encontrar más comúnmente en cavidades orales que presentan alguna alteración y posee múltiples herramientas que utiliza a su favor al momento de defenderse, ya sea a través de respuestas innatas de supervivencia como lo son las difíciles condiciones ambientales o adquiridas por décadas de múltiples batallas con antibióticos, que en su momento surgieron un efecto positivo pero que, con el paso del tiempo, junto con el uso indiscriminado como lo fue reportado en muchos artículos de países desarrollados, le otorgaron a esta bacteria nuevas medidas de defensa.

Cavaliere et al. (2005), Castellano-González et al. (2018), Selleck et al. (2019) y Lozano C et al. (citado en Maquera K. I.P., 2019) afirmaron la resistencia intrínseca de *Enterococcus faecalis* sobre clindamicina, oxacilina, quinupristin/dalfopristin, cefalosporinas, aminoglucósidos, lincosamidas, estreptograminas, opolimixinas, estreptograminas y en un 10 % a la vancomicina. Evidencia que considera necesario seguir realizando investigaciones sobre nuevos antibióticos que no posean esta resistencia para la erradicación de *E. faecalis*.

Por otro lado, García-Solache M., & Rice, L. B. (2019), Rodríguez G. (2006), Pinto, (citado en Rivas et al., 2012), Medell et al. (2014), Vega y Dowzicky. (citado en Chen et al., 2019), coincidieron en la resistencia de *Enterococcus faecalis* sobre vancomicina, eritromicina, ampicilina y ciprofloxacina. Asimismo, Castellano-González et al. (2018), Anderson et al. (2016), Chen et al. (2018) en la resistencia sobre eritromicina, ciprofloxacina, tetraciclina y gentamicina

de alto nivel. En lo anterior, los resultados de esas investigaciones son de estudios *in vitro*, de allí, el alto porcentaje de resistencia a estos medicamentos lo que se cree necesario hacer experimentos *in vivo*.

Medell et al. (2014), Chen et al. (2018), Pinto et al. (citado en Maquera, K.I.P. 2019), Anderson et al. (2016), García-Solache M., & Rice, L. B. (2019), expresaron la resistencia inducible de alto nivel de *Enterococcus faecalis* sobre gentamicina de alto nivel, levofloxacina, ciprofloxacina, teicoplanina y linezolid. Se evidencia que la ciprofloxacina a comparación con estudios anteriores, es el medicamento más frecuente en los resultados de resistencia, por el contrario, la teicoplanina es el antibiótico introducido más recientemente.

Castellano-González et al. (2018) coincide con Anderson (citado en Maquera K. I.P., 2019), en la resistencia de *Enterococcus faecalis* a rifampicina y del mismo modo, con Medell et al. (2014) en la resistencia a nitrofurantoina y minociclina. Sin embargo, en su propio estudio también afirmó la resistencia que tenía con cloranfenicol, norfloxacina, ampicilina y la penicilina. Se evidencia la resistencia que *Enterococcus faecalis* presenta ante muchos medicamentos y la importancia de buscar antibióticos de nueva generación que sean eficaces contra él.

Asimismo, Anderson et al. (2016) coincidió con García-Solache M., & Rice, L. B. (2019) en la resistencia que presenta *E. faecalis* con la trimetoprima/sulfametoxazol. Evidencia que debe ser corroborada con diferentes tipos de estudios para una mejor verificación en cuanto a sus resultados.

Por otro lado, Medell et al. (2014) y García-Solache M., & Rice, L. B. (2019) coincidieron en la resistencia adquirida de *Enterococcus faecalis* sobre las tetraciclinas, pero, García-Solache M., & Rice, L. B. (2019) también coincidió con Pinto et al., (citado en Maquera, K.I.P. 2019) en la resistencia de clindamicina. Sin embargo, en su propio estudio, afirmó la resistencia con

daptomicina, concentraciones clínicamente alcanzables de aminoglucósidos y la susceptibilidad a las B-lactamasas como ampicilina, penicilina, piperacilina, mezlocilina y vancomicina en combinación con estreptomina o gentamicina.

Pinto et al., (citado en Maquera, K.I.P. 2019) afirmaron la resistencia de cefalotina, Medell et al. (2014), la de estreptomina y Anderson, (citado en Maquera K. I.P., 2019) la que presenta *Enterococcus faecalis* con doxiciclina. Sin embargo, Pinto et al., (citado en Maquera, K.I.P., 2019) también afirmó que presenta susceptibilidad a vancomicina, gentamicina, amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, tobramicina y cloranfenicol.

Ante tanta resistencia antimicrobiana, Jain et al. (2016), reportaron que *E. faecalis* es susceptible a las combinaciones de amoxicilina - ácido clavulánico puro e impregnado en gutapercha en barra y ofloxacina-ornidazol.

Supotngarmkul et al. (2020), demostraron que el uso del quitosano es eficaz y Mainardi et al. (citado en García-Solache, M., & Rice, L. B., 2019) informaron por primera vez del sinergismo *in vitro* entre ampicilina y cefotaxima sobre *Enterococcus faecalis*. Se evidencia que podría seguirse realizando investigaciones sobre estos medicamentos, pero en estudios *in vivo* para comprobar su veracidad.

La difícil erradicación de esta bacteria no solo está mediada por sus respuestas propias, sino que, al tener la capacidad de formar su propia biopelícula, esta funcionará como una barrera externa, dándole mayor protección de los antimicrobianos lo que hace más difícil para el medicamento e irrigante de elección, ya que tiene que poseer un igual efecto para inhibir su biodiversidad.

Chaitanya et al. (2016), Borzini et al. (2016) y Botia et al. (2018) prefirieron al hipoclorito de sodio sobre otros agentes por su capacidad única, pero *in vivo*, tiene una eficacia antimicrobiana limitada y esto ha provocado problemas de penetración en las partes más periféricas del sistema del conducto radicular. Se evidencia que se debe realizar más investigaciones y pruebas *in vivo*.

Por el contrario, Jaiswal, et al. (2017), Guneser et al. (2016) y Mozayeni et al. (2014), demostraron que el gluconato de clorhexidina es un agente antimicrobiano sustancial y con efectos tóxicos relativamente bajos que podría reemplazar al hipoclorito. Sin embargo, Jaiswal et al. (2017), sugirieron la combinación de quitosano y clorhexidina como irrigante alternativo. Se evidencia realizar más estudios *in vivo* a largo plazo para mayor veracidad en el resultado.

De igual forma, es indispensable la buena sinergia entre el tratamiento mecánico y medicamentoso, ya que será responsabilidad del profesional garantizar las buenas condiciones para desarrollar su función y llevar a cabo de manera rigurosa los protocolos establecidos del procedimiento. Por otro lado, el consumo de toda la terapia antibiótica reducirá el riesgo de reinfecciones.

Una desventaja del consumo oral de los distintos medicamentos que expresaron ser efectivos, es el hecho de que su efecto completo de acción no llegara a zonas como el periápice, lo cual no solo no garantiza su eficacia sino que aumenta los riesgos de mutación de *Enterococcus faecalis*, es por ello que en endodoncia el uso de medicamentos de contacto directo, medicamentos que, aunque son efectivos en estudios y pruebas *in vitro*, no han mostrado ser muy efectivos al momento de su uso clínico, ya que tienen carencia de algunas características esenciales para llegar a todos los rincones de un conducto radicular que por lo general poseen múltiples morfologías, extensiones y/o alteraciones.

Mozayeni et al. (2014), Rodríguez-Niklitschek, C. (2015), Selleck et al. (2019), argumentaron que hidróxido de calcio fue ineficiente contra *Enterococcus faecalis*. Sin embargo, Kim y Kim (citado en Parhizkar et al., 2018), informaron que la pasta triantibiótica mostró una mayor zona de inhibición que el hidróxido de calcio.

Zhang et al. (2015), descubrieron que el gluconato de clorhexidina en QMix podría producir actividad antibacteriana sinérgica. Asimismo, Portenier et al. (citado en Guneser et al., 2016), afirmaron que la combinación de gluconato de clorhexidina y cetrimida, mató a *E. faecalis* y Sharaf et al. (2019), manifestaron que MTAD y clorhexidina al 2% mostraron la misma acción prolongada del efecto post-antibiótico contra *E. faecalis*.

La necesidad de investigar más acerca los distintos antibióticos efectivos contra *Enterococcus faecalis* y llevarlos a nivel endodóntico se hace más evidente. Se requiere de un antibiótico o irrigante que posea múltiples características que puedan inhibir las bacterias y sus comunidades microbianas donde altere su ambiente drásticamente sin dar la posibilidad de una adaptación, tenga un efecto del 100%, una baja tensión superficial que pueda llegar a las distintas ramificaciones del conducto radicular y no modifique la composición natural de la dentina, no produzca efectos secundarios, que pueda complementar el tratamiento mecánico previo disolviendo tejidos necróticos y que no genere efectos o reacciones alérgicas al momento de pasar al periápice.

El presente estudio no solo nos resalta la importancia que tiene esta especie bacteriana a nivel odontológico, sino también la importancia de encontrar nuevas terapias que logren su completa erradicación ya que esta especie es muy influyente en riesgos de infecciones nosocomiales, urinarias, respiratorias, intestinales y una en la que predisponemos a nivel odontológico como lo es la endocarditis bacteriana.

Conclusiones

Enterococcus faecalis, es una bacteria muy versátil con características que han venido evolucionando desde su descubrimiento, según la literatura encontrada reporta una alta resistencia antimicrobiana a ampicilina, vancomicina, eritromicina, entre otros. Por lo tanto, es capaz de modificarse asimismo y a su ambiente, garantizando su supervivencia en lugares de menor o mayor profundidad.

Los factores de virulencia cumplen un papel importante en la patogénesis de las infecciones porque tienen consecuencias en el manejo, el pronóstico y su proliferación, asociándose directamente en la adherencia, formación de biopelícula, evasión del sistema inmune y secreción de toxinas, todo con el fin de garantizar una respuesta favorable en situaciones de estrés para *Enterococcus faecalis*.

La terapia antimicrobiana de selección para tratar infecciones dependerá de múltiples factores como lo son: el tipo cepa, tiempo de infección, tratamientos previos, entre otros. En la actualidad, *E. faecalis* reporta susceptibilidad ante B-lactamasas como: penicilina, piperacilina, mezlocilina, entre otros. Pero ninguno de ellos logra una erradicación completa debido a la aparición de nuevos aislamientos resistentes.

Los medicamentos de uso intracanal e irrigantes son de mucha importancia al realizar tratamientos endodónticos, ya que ayuda en el proceso de limpieza y desinfección, pero las desventajas que presenta cada uno hace que *E. faecalis*, sobreviva y siga produciendo infecciones asociadas con los fracasos del tratamiento endodóntico. Es por esto que, se requiere de nuevos experimentos específicamente *in vivo* que su resultado sea totalmente eficaz y efectivo para una mayor penetración en los túbulos dentinales y lograr su erradicación.

Recomendaciones

Se recomienda continuar con la investigación realizando la parte experimental tanto *in vitro* como *in vivo* para mayor exactitud en los resultados.

Se sugiere realizar una búsqueda sobre medicamentos de última generación que puedan servir como terapia de medicación intracanal, así como nuevos agentes irrigantes que sean más efectivos en la limpieza y desinfección de los conductos radiculares para asegurar el éxito a largo plazo de un tratamiento endodóntico.

Es conveniente realizar más investigaciones sobre cepas de *Enterococcus faecalis* extraídas a nivel odontológico expuestas a medicamentos específicos teniendo en cuenta múltiples variables como lo son: tiempo de infección, zona de extracción de la muestra como cámara pulpar y conducto radicular, diversidad de canales, tipo de cepa, tipo de resistencia y tratamiento endodóntico previo.

Bibliografía

- Aguirre, C., Y Huatuco, J. (2016). Efectividad antibacteriana de dos pastas medicamentosas frente al *Enterococcus faecalis*. *Revista Simiykita*, 2(1), 16-25.
- Alvear Pérez, J., Marrugo Stella, P., & Andrés, R. (2018). Evaluation of the antimicrobial activity of calcium hydroxide combined omeprazole against *Enterococcus faecalis*. *Revista Salud Uninorte*, 34(3), 551-557.
- Anderson A. C., Jonas D., Huber I., Karygianni L., Wölber J., Hellwig E. & Al-Ahmad A. (2016). *Enterococcus faecalis* from food, clinical specimens, and oral sites: prevalence of virulence factors in association with biofilm formation. *Frontiers in microbiology*, 6, Article 1534.
- Attia, D. A., Farag, A. M., Afifi, I. K., & Darrag, A. M. (2015). Antimicrobial effect of different intracanal medications on various microorganisms. *Tanta dental journal*, 12(1), 41-47.
- Beganovic, M., Luther, MK, Rice, LB, Arias, CA, Rybak, MJ y LaPlante, KL (2018). A Review of Combination Antimicrobial Therapy for *Enterococcus faecalis* Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 67 (2), 303-309.
- Borzini, L., Condò, R., De Dominicis, P., Casaglia, A., y Cerroni, L. (2016). Root Canal Irrigation: Chemical Agents and Plant Extracts Against *Enterococcus faecalis*. *The open dentistry journal*, 10, 692-703.
- Botia, K. G., Maldonado, E. Q., Mercado, L. F., & Morales, E. C. (2018). Accident with sodium hypochlorite during endodontic therapy. *Revista Cubana de Estomatología*, 55(2), 1-7.
- Bowen W. H., Burne R. A., Wu H. & Koo H. (2018). Oral biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends in microbiology*, 26(3), 229-242.

Calle, L. F. (2016). *Metodologías para hacer la revisión de literatura de una investigación*.

https://www.researchgate.net/profile/Luis_Calle5/publication/301748735_Metodologias_para_hacer_la_revision_de_literatura_de_una_investigacion

Castellano-González, M., Perozo-Mena, A., Gutiérrez, S. K., Jiménez, S. J., & Urdaneta, E. M. (2018). Distribution of species and antimicrobial susceptibility in *Enterococcus* strains of clinical origin. *Revista Ksmera*, 46(2), 99-115.

Cavalieri, S. J., Harbeck, R. J., McCarter, Y. S., Ortez, J. H., Rankin, I. D., Sautter, R. L., & Spiegel, C. A. (2005). Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. *Seattle: University of Washington*.

Chaitanya, B. V., Somisetty, K. V., Diwan, A., Pasha, S., Shetty, N., Reddy, Y., & Nadigar, S. (2016). Comparison of antibacterial efficacy of turmeric extract, morinda citrifolia and 3% sodium Hypochlorite on *Enterococcus faecalis*: An In-vitro Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(10), ZC55-ZC57.

Chen, M., Pan, H., Lou, Y., Wu, Z., Zhang, J., Huang, Y., & Qiu, Y. (2018). Epidemiological characteristics and genetic structure of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*. *Infection and drug resistance*, 11, 2397-2409.

Chiniforush N., Pourhajibagher M., Shahabi S. & Bahador A. (2015). Clinical approach of high technology techniques for control and elimination of endodontic microbiota. *Journal of lasers in medical sciences*, 6(4), 139-150.

Funk, B., Kirmayer, D., Sahar-Heft, S., Gati, I., Friedman, M., & Steinberg, D. (2019). Efficacy and potential use of novel sustained release fillers as intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis* biofilm in vitro. *BMC oral health*, 19(1), 1-9.

- García-Solache, M., & Rice, L. B. (2019). The Enterococcus: a model of adaptability to its environment. *Clinical microbiology reviews*, 32(2), 1-28.
- Golob, M., Pate, M., Kušar, D., Dermota, U., Avberšek, J., Papić, B., & Zdovc, I. (2019). Antimicrobial Resistance and virulence genes in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from humans and retail red meat. *BioMed research international*, 2019, 1-12.
- Guneser, M. B., Akbulut, M. B., & Eldeniz, A. U. (2016). Antibacterial effect of chlorhexidine-cetrimide combination, Salvia officinalis plant extract and octenidine in comparison with conventional endodontic irrigants. *Dental materials journal*, 35(5), 736-741.
- Heredia-Veloz, D., Abad-Coronel, D., & Villavicencio-Caparó, E. (2017). Antibacterial effectiveness of three endodontic sealers against *Enterococcus faecalis*. *Revista Estomatológica Herediana*, 27(3), 132-140.
- Hernandez Sampieri, R. (2015). *Metodología de la Investigación*. Recuperado de <http://observatorio.epacartagena.gov.co/wp-content/uploads/2017/08/metodologia-de-la-investigacion-sexta-edicion.compressed.pdf>
- Holmes, A. H., Moore, L. S., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., & Piddock, L. J. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, 387(10014), 176-187.
- Jain, V. M., Karibasappa, G. N., Dodamani, A. S., Vishwakarma, P. K., & Mali, G. V. (2016). Comparative Assessment of Antimicrobial Efficacy of Different Antibiotic Coated Gutta-Percha Cones on *Enterococcus faecalis* An Invitro Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: Jcdr*, 10(9), ZC65-ZC68.

- Jaiswal, N., Sinha, D. J., Singh, U. P., Singh, K., Jandial, U. A., & Goel, S. (2017). Evaluation of antibacterial efficacy of Chitosan, Chlorhexidine, Propolis and Sodium hypochlorite on *Enterococcus faecalis* biofilm: An in vitro study. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 9(9), e1066.
- Jiménez Toro, I., Rodríguez, C. A., & Zuluaga, A. F. (2019). Effectiveness of the antibiotic combinations for enterococcal infections treatment: a critical review. *Revista chilena de infectología*, 36(5), 556-564.
- Maldonado-Sanhueza, F., Gómez-Inzunza, V., Rosas-Mendez, C., & Hernández-Vigueras, S. (2020). Evaluation of Success Rate of Root Canal Treatment Performed by Undergraduate Dental Students in a Chilean University. *International journal of odontostomatology*, 14(2), 154-159.
- Maquera, K. I. P. (2019). Medicación intraconducto frente al *Enterococcus faecalis*. *Revista Odontológica Basadrina*, 3(2), 49-55.
- Medell, M., Hart, M., y Batista, M. L. (2014). Sensibilidad antimicrobiana in vitro en aislamientos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* obtenidos de pacientes hospitalizados. *Biomedica*, 34(1), 50-57.
- Menares Pena, P. C., y Padilla Espinoza, C. (2007). Resistencia antimicrobiana en cepas de *Enterococcus faecalis*, aisladas de distintas muestras clinicas (Doctoral dissertation, Universidad de Talca (Chile). *Escuela de Tecnología Médica*).
- Montero-Miralles P., Martín-González J., Alonso-Ezpeleta O., Jiménez-Sánchez M. C., Velasco-Ortega E. & Segura-Egea J. J. (2018). Effectiveness and clinical implications of the use of

- topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *International endodontic journal*, 51(9), 981-988.
- Mozayeni M. A., Haeri A., Dianat O. & Jafari A. R. (2014). Antimicrobial effects of four intracanal medicaments on enterococcus faecalis: an in vitro study. *Iranian endodontic journal*, 9(3), 195-198.
- Nair V. S., Nayak M., Ramya M. K., Sivadas G., Ganesh C., Devi S. L. & Vedam V. (2017). Detection of adherence of *Enterococcus faecalis* in infected dentin of extracted human teeth using confocal laser scanning microscope: An In vitro Study. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 9(1), S41-S44.
- Padilla, C., Núñez, M., Padilla, A., Y Lobos, O. (2012). Genes de virulencia y bacteriocinas en cepas de *Enterococcus faecalis* aisladas desde diferentes muestras clínicas en la Región del Maule, Chile. *Revista chilena de infectología*, 29(1), 55-61.
- Parhizkar A., Nojehdehian H. & Asgary S. (2018). Triple antibiotic paste: momentous roles and applications in endodontics: a review. *Restorative dentistry & endodontics*, 43(3), e28.
- Pourhajibagher M., Chiniforush N., Shahabi S., Palizvani M. & Bahador A. (2018). Antibacterial and Antibiofilm Efficacy of Antimicrobial Photodynamic Therapy Against Intracanal *Enterococcus faecalis*: An In Vitro Comparative Study with Traditional Endodontic Irrigation Solutions. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*, 15(4), 197-204.
- Prada, I., Micó-Muñoz, P., Giner-Lluesma, T., Micó-Martínez, P., Collado-Castellano, N., & Manzano-Saiz, A. (2019). Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 24(3), e364-e372.

- Reyhani, M. F., Rezagholizadeh, Y., Narimani, M. R., Rezagholizadeh, L., Mazani, M., Barhaghi, M. H. S., & Mahmoodzadeh, Y. (2017). Antibacterial effect of different concentrations of sodium hypochlorite on *Enterococcus faecalis* biofilms in root canals. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 11(4), 215-221.
- Rivas, M. A., Yulany, S., Daboin, I., Díaz, C., Salas, E., Y Urdaneta, L. E. (2012). Frecuencia de aislamiento y susceptibilidad de *Enterococcus faecalis* en pacientes endodónticos. *odontologia*, 7(1), 15-23.
- Rodríguez, G. (2008). Temas de bacteriología y virología médica. Géneros *Streptococcus* y *Enterococcus*. *Universidad de la República de Uruguay*, 273-283.
- Rodríguez-Niklitschek C. (2015). Clinical implications of *Enterococcus faecalis* microbial contamination in root canals of devitalized teeth: Literature review. *Revista Odontológica Mexicana*, 19(3), 181-186.
- Rosen E., Tsesis I., Elbahary S., Storzi N. & Kolodkin-Gal I. (2016). Eradication of *Enterococcus faecalis* biofilms on human dentin. *Frontiers in microbiology*, 7, Article 2055.
- Saffari, F., Sobhanipoor, M. H., Shahravan, A., & Ahmadrajabi, R. (2018). Virulence genes, antibiotic resistance and capsule locus polymorphisms in *Enterococcus faecalis* isolated from canals of root-filled teeth with periapical lesions. *Infection & chemotherapy*, 50(4), 340-345.
- Selleck, E. M., Van Tyne, D., & Gilmore, M. S. (2019). Pathogenicity of enterococci. *Microbiology spectrum*, 7(4).

- Sharaf, N. F., & Alshareef, W. A. (2019). The Comparative Evaluation of the Post-Antimicrobial Effect of MTAD® and 2% Chlorhexidine against *Enterococcus faecalis* of Permanent Teeth with Necrotic Pulp. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(19), 3270.
- Supotngarmkul, A., Panichuttra, A., Ratisoontorn, C., Nawachinda, M., & Matangkasombut, O. (2020). Antibacterial property of chitosan against *Enterococcus faecalis* standard strain and clinical isolates. *Dental Materials Journal*, 39(3), 456-463.
- Tagelsir A., Yassen G. H., Gomez G. F. & Gregory R. L. (2016). Effect of antimicrobials used in regenerative endodontic procedures on 3-week-old *Enterococcus faecalis* biofilm. *Journal of endodontics*, 42(2), 258-262.
- Vasconcelos, L. R. S. M. D., Midená, R. Z., Minotti, P. G., Pereira, T. C., Duarte, M. A. H., & Andrade, F. B. D. (2017). Effect of ultrasound streaming on the disinfection of flattened root canals prepared by rotary and reciprocating systems. *Journal of Applied Oral Science*, 25(5), 477-482.
- Yadav, R. K., Tikku, A. P., Chandra, A., Verma, P., Bains, R., & Bhoot, H. (2018). A comparative evaluation of the antimicrobial efficacy of calcium hydroxide, chlorhexidine gel, and a curcumin-based formulation against *Enterococcus faecalis*. *National journal of maxillofacial surgery*, 9(1), 52.
- Zhang, R., Chen, M., Lu, Y., Guo, X., Qiao, F., & Wu, L. (2015). Antibacterial and residual antimicrobial activities against *Enterococcus faecalis* biofilm: A comparison between EDTA, chlorhexidine, cetrimide, MTAD and QMix. *Scientific reports*, 5, 12944.