

Impacto de la resistencia bacteriana en la elección de antibióticos en odontología: una revisión de las tendencias actuales

Impact of bacterial resistance on the choice of antibiotics in odontology: a review of current trends

<https://doi.org/10.47606/ACVEN/MV0227>

Luis Eduardo Santaella Palma^{1, 2*}

<https://orcid.org/0000-0001-7799-1621>

luis.santaella@formacion.edu.ec

María José Bazurto Quinteros²

<https://orcid.org/0009-0005-9855-4304>

mbazurto@ups.edu.ec

Karina Mishelle Ramírez Sánchez²

<https://orcid.org/0009-0009-4486-9609>

kramirezs@ups.edu.ec

Recibido: 10/09/2023

Aceptado: 18/01/2024

RESUMEN

Introducción: La reiterada exposición de las distintas bacterias a diversos grupos de antibióticos ha provocado un aumento representativo de la resistencia antimicrobiana, constituyendo un problema de salud pública global. **Objetivo:** Describir el impacto de la resistencia bacteriana en la elección de antibióticos en odontología: una revisión de las tendencias actuales. **Materiales y métodos:** Se aplicó una revisión narrativa, no sistemática, referente al impacto de la resistencia bacteriana en la elección de antibióticos en odontología, que incluyó 34 trabajos científicos, conformados por estudios observacionales, informes y artículos de revisión. La búsqueda y recolección de la información se efectuó en las bases de datos: PubMed, Medline, Google académico, Science Direct y Scopus-Elsevier, durante noviembre y diciembre de 2023. **Resultados:** La resistencia antimicrobiana se debe a algunos mecanismos propios de las células bacterianas como: eliminación de antibióticos por bombas de extrusión de la membrana celular, reducción de la absorción de antimicrobianos, enzimas que generan la inactivación o degradación de antibióticos, así como las mutaciones o alteraciones en el sitio diana de los antibióticos, por lo que es necesaria la aplicación de estrategias innovadoras para contrarrestar la creciente resistencia bacteriana. **Conclusión:** La capacidad de las bacterias de la cavidad bucal para formar biopelículas dentales, genera un hábitat propicio para el intercambio genético, que favorece la transmisión de genes de resistencia. Por lo cual, actualmente se desarrollan estrategias alternativas, que incluyen agentes antimicrobianos y antibiofilm. La investigación científica se convierte en una necesidad imperativa para abordar este desafío terapéutico en el ámbito odontológico.

Palabras clave: Bacteriología, Odontología, Epidemiología.

1. Instituto Superior Tecnológico de Formación (UF)- Ecuador
 2. Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador (UPS)-Ecuador.
- Autor de correspondencia: luis.santaella@formacion.edu.ec

ABSTRACT

Introduction: The repeated exposure of different bacteria to various groups of antibiotics has caused a representative increase in antimicrobial resistance, constituting a global public health problem. **Objective:** Describe the impact of bacterial resistance on the choice of antibiotics in dentistry: a review of current trends. **Materials and methods:** A narrative, non-systematic review was applied regarding the impact of bacterial resistance on the choice of antibiotics in dentistry, which included 34 scientific works, made up of observational studies, reports and review articles. The search and collection of information was carried out in the databases: PubMed, Medline, Google Scholar, Science Direct and Scopus-Elsevier, during November and December 2023. **Results:** Antimicrobial resistance is due to some mechanisms specific to cells. bacteria such as: elimination of antibiotics by cell membrane extrusion pumps, reduction in the absorption of antimicrobials, enzymes that generate the inactivation or degradation of antibiotics, as well as mutations or alterations in the target site of the antibiotics, so it is The application of innovative strategies is necessary to counteract the growing bacterial resistance. **Conclusion:** The ability of bacteria in the oral cavity to form dental biofilms creates a habitat conducive to genetic exchange, which favors the transmission of resistance genes. Therefore, alternative strategies are currently being developed, which include antimicrobial and antibiofilm agents. Scientific research becomes an imperative need to address this therapeutic challenge in the dental field.

Keywords: Bacteriology, Odontology, Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antimicrobianos son compuestos químicos destinados principalmente a la erradicación y/o inhibición del desarrollo y reproducción de microorganismos patógenos (1). Desde el descubrimiento de la Penicilina por Alexander Fleming, en 1928, se han producido avances significativos en el desarrollo de diversas familias de antibióticos que han permitido el control de numerosas infecciones bacterianas. Sin embargo, desde 1942, se reportaron los primeros casos de resistencia a la acción de la Penicilina, en *Staphylococcus aureus*, y en las siguientes dos décadas se registraron otros casos de resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. (2); (3); (4).

La resistencia bacteriana frente a los antibióticos constituye un problema de salud global asociado a diversos factores como el empleo inadecuado de los antibióticos, deficiencias en las medidas de prevención de enfermedades infecciosas, insuficientes programas de vigilancia epidemiológica, falencias en los sistemas de regulación de la calidad de producción, distribución y administración de antibióticos, medidas de higiene y

desinfección inadecuadas, así como la automedicación y la prescripción de antibióticos excesiva, sistemática e indiscriminada, sin plena fundamentación científica (1); (2); (3); (4). Las evidencias sobre resistencia bacteriana a los antimicrobianos han incrementado considerablemente en las últimas tres décadas debido a la exposición reiterada de bacterias patógenas y no patógenas a los antibióticos. Un ejemplo de este brusco ascenso se puede objetivar en los más de doscientos tipos de enzimas con resistencia a los antibióticos betalactámicos, que se han reportado hasta la actualidad (5).

La Organización Mundial de la Salud, estimó que la resistencia bacteriana está asociada a una mortalidad global anual de 700.000 personas, y proyectó que, para el año 2050, la principal causa de muerte serán las infecciones causadas por patógenos resistentes, estimando un total de 10 millones de muertes atribuibles a esta causa (6). Los mecanismos de resistencia a los antibióticos están codificados principalmente por mutaciones, en el material genético de los cromosomas y plásmidos de las bacterias. Sin embargo, se han descrito mecanismos de resistencia que implican severas repercusiones clínicas.

Por lo cual, la OMS y los CDC (Centros para el control y la prevención de enfermedades) han desarrollado listados de patógenos y mecanismos específicos de resistencia bacteriana, que requieren notificación y vigilancia epidemiológica (7). Los CDC de Estados Unidos han reportado que la resistencia a los antimicrobianos está asociada a patologías infecciosas en aproximadamente 2 millones de personas cada año, con una mortalidad estimada en 23000 personas (8).

En el contexto latinoamericano, entre 2003 a 2005, Brasil, Argentina y Colombia reportaron sus primeros casos de resistencia bacteriana a antibióticos y, en 2010, Ecuador presenta su primer registro de resistencia antimicrobiana correspondiente a una *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas. Finalmente, ante los crecientes casos de resistencia bacteriana a nivel global, la OMS estableció, en el año 2015, la implementación del Plan de Acción Global contra la Resistencia a los Antimicrobianos, por parte de sus estados miembros (9); (4).

En Ecuador, el Servicio Nacional de Vigilancia Epidemiológica y el Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos, del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), comandan la monitorización de la resistencia antimicrobiana (4).

Es por ello que el propósito de esta investigación es: Describir el impacto de la resistencia bacteriana en la elección de antibióticos en odontología: una revisión de las tendencias actuales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se aplicó una revisión narrativa, no sistemática, referente al impacto de la resistencia bacteriana en la elección de antibióticos en odontología, que incluyó 34 trabajos científicos, conformados por estudios observacionales, informes y artículos de revisión. La búsqueda y recolección de la información se efectuó en las bases de datos: PubMed, Medline, Google académico, Science Direct y Scopus-Elsevier, durante noviembre y diciembre de 2023.

En la estrategia de búsqueda se aplicaron los siguientes criterios: actualidad de los datos, desarrollo objetivo del contenido y alcance de la investigación. Se incluyeron artículos científicos de estudios observacionales y revisiones narrativas, relacionados al objeto de estudio, publicados entre el 2008 y 2023, en inglés y español.

RESULTADOS

Existen diversos mecanismos de resistencia bacteriana a los antimicrobianos, que incluyen: expresión de genes responsables de resistencia (en plásmidos o en cromosomas), eliminación de antibióticos por bombas de extrusión de la membrana celular, reducción de la absorción de antimicrobianos, enzimas que generan la inactivación o degradación de antibióticos, así como las mutaciones o alteraciones en el sitio diana de los antibióticos (1); (10).

Mecanismos resistencia bacteriana con mayor relevancia clínica

Los cuatro principales mecanismos de resistencia bacteriana, que revisten mayor interés clínico y relevancia epidemiológica, comprenden:

1. Enzimas que provocan inactivación o degradación de los antibióticos

Las bacterias pueden producir algunas enzimas que inactivan o degradan antimicrobianos, siendo las más frecuentes de este grupo, las Betalactamasas: Son enzimas que poseen la capacidad de hidrolizar el enlace amídico del anillo betalactámico.

Suelen presentar origen plasmídico. Se han descrito mutaciones genéticas en bacterias, que pueden inducir la producción de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), proporcionando resistencia a varios tipos de antibióticos betalactámicos como las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, a excepción de los carbapenémicos y cefamicina.

Para contrarrestar este mecanismo de resistencia, se emplean inhibidores como el ácido clavulánico, tazobactam o el sulbactam que poseen alta afinidad por varios tipos de betalactamasas, para bloquearlas y evitar su acción sobre el anillo betalactámico. Las betalactamasas constituyen el mecanismo de resistencia bacteriana más frecuente. Las BLEE pueden presentarse asociadas con resistencia a aminoglucósidos, cotrimoxazol y tetraciclinas, debido a la transferencia de ambas mutaciones genéticas en el mismo plásmido. Desde el descubrimiento de las primeras betalactamasas, en la década de 1960, se han establecido varias clasificaciones para categorizar a los representantes de este grupo enzimático (3); (11).

Entre las clasificaciones de las betalactamasas empleadas actualmente, destacan las propuestas por: Ambler, centrada en características moleculares, y la clasificación de Bush-Jacoby, enfocada en el origen plasmídico o cromosómico, mecanismo de hidrólisis y acción frente a inhibidores de betalactamasa (12); (13); (11). En la tabla 1, se aprecian las correlaciones más significativas entre las clasificaciones de Ambler y Bush-Jacoby, detallando las enzimas más representativas de cada grupo.

Tabla 1
Clasificación de las betalactamasas

Clasificación de Ambler	Clasificación de Bush-Jacoby	Sustratato distintivo	Enzimas representativas
Tipo A	2 ^a	Penicilina	PC-1
	2b	Penicilina y cefalosporinas de 3era generación	TEM-1, TEM-2, SHV,1.
	2be	Cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos	TEM-3, SHV 2, CTX-M-15, PER
	2br	Penicilina	TEM-30, SHV-10
	2ber	Cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos	TEM-50
	2c	Cabernicilina	PSE-1, CARB-3
	2ce	Cabernicilina y Cefepime	RTG-4
	2e	Cefalosporinas de amplio espectro	CepA
	2f	Carbapenémicos	KPC, IMI, SME



Tipo B	3 ^a	Carbapenémicos	IMP, VIM, GIM, SPM, SIM
	3b	Carbapenémicos	CAU, GOB, FEZ
Tipo C	1	Cefalosporina y Cefamicina	AmpC, CMY-2, FOX, MIR, ACT
	2d	Cloxacilina	OXA-1, OXA-10
Tipo D	2de	Cefalosporinas de amplio espectro	OXA-11, OXA15
	2df	Carbapenémicos	OXA 23, OXA 24, OXA 48

Fuente: Adaptado de Bush & Jacoby (2010); Urquizo et al., (2018).

Es pertinente destacar a AmpC, una betalactamasa detectada en enterobacterias, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre otras. Presenta resistencia al ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. Esta enzima se ha asociado al fracaso terapéutico de penicilinas y cefalosporinas. Por otra parte, las carbapenemasas, una familia de betalactamasas, son vinculadas clásicamente a una resistencia frente a carbapenems como el meropenem, imipenem, ertapenem, entre otros. Cuyos mayores representantes son KPC, metaloenzimas y oxacilinasas (3); (11).

2. Eliminación de antibióticos por bombas de extrusión o eflujo

Las bombas de extrusión o eflujo, en las bacterias, pueden ocasionar la expulsión de un determinado antibiótico, evitando que alcance la concentración necesaria para producir su efecto terapéutico. Las proteínas que constituyen las bombas de extrusión pueden ser codificadas en cromosomas bacterianos o a nivel de plásmidos. Entre los principales tipos de bombas de eflujo, se destacan: MFS, ABC, SMR, RND, MATE, entre otros (10).

3. Reducción de la absorción de antimicrobianos

Diversos antibióticos requieren atravesar las envolturas bacterianas para llegar a su sitio objetivo. La presencia de una bicapa en la envoltura de las bacterias Gram negativas, le otorgan una resistencia intrínseca a algunos antimicrobianos. Por otra parte, las bacterias Gram negativas poseen la capacidad de disminuir el paso de antibióticos a través de modificación en los canales de las porinas de su membrana. Existen diversos tipos de porinas, entre las cuales destacan: OmpF y OmpC, PhoE y LamB, OmpA y OmpX.

Las modificaciones de la estructura de las porinas en algunas bacterias pueden conducir a impermeabilidad a betalactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas. Numerosos agentes patógenos han desarrollado modificaciones en sus porinas, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* (14); (10).

4. Modificaciones bacterianas que bloquean la entrada del antibiótico al sitio diana e interfieren con su mecanismo de acción:

Entre los principales sitios diana de los antibióticos en las bacterias, que experimentan cambios en su estructura, en el marco de mecanismos de resistencia bacteriana, se incluyen: modificaciones en las cadenas de peptidoglicano (formación de proteínas fijadoras de penicilina, PBP, que confieren resistencia a antibióticos betalactámicos); modificaciones en ribosomas; enzimas que interactúan con el material genético (ADN girasa y la topoisomerasa IV, como mecanismo de resistencia a fluoroquinolonas); mutaciones en ARNr 23S (asociado a resistencia a macrólidos); Gen Mec A (vinculado con resistencia a meticilinas) y los lipopolisacáridos (cambios en el lípido A para eludir la acción de las polimixinas), entre otras numerosas modificaciones que se diversifican continuamente (10); (15). En la tabla 2, se visualizan los principales mecanismos de resistencia a los principales grupos de antibióticos.

Tabla 2
Mecanismos de resistencia bacteriana a algunos antibióticos de uso frecuente

Clase de antibiótico	Tipos de resistencia
Aminoglucósidos (Gentamicina, Estreptomina)	Bomba de extrusión, fosforilación, acetilación, modificación de receptores.
Betalactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenems, Monobactámicos)	Hidrólisis enzimática, bomba de extrusión, modificación de receptores.
Fenicoles (Cloramfenicol)	Acetilación, bomba de extrusión y modificación de receptores.
Glicopéptidos (Vancomicina, Teicoplanina)	Alteración de la síntesis del péptidoglucano
Lincosamidas (Clindamicina)	Bomba de extrusión, Nucleotidilación, modificación de receptores.
Lipopéptidos (Daptomicina)	Modificación de receptores
Macrólidos (Eritromicina, Azitromicina)	Hidrólisis enzimática, glicosilación, fosforilación, eflujo, modificación de receptores.
Oxazolidinonas (Linezolid)	Bomba de extrusión y modificación de receptores.
Péptidos catiónicos (Colistina)	Bomba de extrusión y modificación de receptores.
Pyrimidinas (Trimetoprim)	Bomba de extrusión y modificación de receptores.



Quinolonas (Ciprofloxacina)	Acetilación, bomba de extrusión y modificación de receptores.
Rifamicinas (Rifampicina)	Bomba de extrusión, ribosilación de la ADP y modificación de receptores.
Sulfonamidas (Sulfametoxazol)	Bomba de extrusión y modificación de receptores.
Tetraciclinas (Minociclina, Tigeciclina)	Bomba de extrusión, modificación de receptores.

Fuente: Adaptado de Davies & Davies (16).

Principales mecanismos de resistencia bacteriana detectados en Ecuador

Los mecanismos de resistencia bacteriana, con mayor relevancia epidemiológica en Ecuador, incluyen: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa o KPC (asociada a resistencia a carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae*); BLEE (vinculada a resistencia a betalactámicos, principalmente en Enterobacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*); CTX-M (betalactamasa asociada a resistencia frente a cefalosporinas y carbapenémicos, codificada en plásmidos de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella typhimurium*); Genotipo VAN-B (genera resistencia a Vancomicina, principalmente en *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*); Genotipo MCR-1 (vinculado a resistencia frente a Colistina, en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*); OXA-48 (betalactamasa detectada principalmente en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* y *Enterobacter cloacae*); NDM (enzima presente en bacterias Gram negativas como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, vinculada a resistencia a carbapenémicos); VIM (una betalactamasa que presenta resistencia a carbapenémicos, especialmente en enterobacterias); Genotipo CFR (principalmente detectado en *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus epidermidis*) y Genotipo MecA, vinculados a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o SARM (9); (4); (17).

Antibióticos empleados con mayor frecuencia en odontología

El término antibiótico ha servido para diferenciar diversos fármacos como la penicilina, de aquellos obtenidos mediante síntesis química, como por ejemplo las sulfonamidas (18). La forma ideal para la elección de un antibiótico es detectar el germen y su sensibilidad para poder diferenciar el medicamento y dosificarlo correctamente.

Entre los antibióticos utilizados en la práctica odontológica, destacan: azitromicina, metronidazol, clindamicina, ampicilina, amoxicilina, dicloxacilina, penicilina G, cefalexina, penicilina V potásica, tetraciclina, penicilina G procaína, eritromicina,

penicilina, penicilina benzatínica, y la combinación amoxicilina + ácido clavulánico (19).

Sitios de acción de los antibióticos más empleados en odontología:

1. En la pared celular bacteriana, las penicilinas y cefalosporinas (antibióticos β -lactámicos) inhiben la síntesis de péptidoglucano.
2. En los ribosomas de las bacterias, los aminoglucósidos y tetraciclinas interfieren con la síntesis de proteínas en la subunidad 30 S, así como los macrólidos bloquean la síntesis proteica en la subunidad 50 S.
3. En el ADN bacteriano, las fluoroquinolonas y los nitroimidazoles, inhiben enzimas que clave en el procesamiento del material genético.
4. En la síntesis del ácido tetrahidrofólico de las bacterias, las sulfonamidas actuarán inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa.
5. La permeabilidad de la membrana celular será modificada por los polienos y los azoles (18).

Efecto bacteriostático y efecto bactericida

Los antibióticos pueden ser diferenciados por su acción bacteriostática y bactericida, lo cual va a ser relevante para el tratamiento. Cuando hablamos de la acción bactericida nos referimos a que la acción estará directamente relacionada con la concentración del fármaco, es decir durante un corto periodo de tiempo deben administrarse a dosis altas; por el contrario, cuando hablamos de acción bacteriostática, se enfoca en mantener concentraciones antibacterianas eficaces durante un período de tiempo más amplio. Es importante resaltar que ninguno de estos mecanismos va a lograr la eliminación total de la carga bacteriana. (18).

Resistencia bacteriana en el tratamiento de procesos bucodentales

Existe evidencia científica sobre la baja resistencia presentada frente a las penicilinas en pacientes con abscesos odontogénicos no complicados. Sin embargo, se ha demostrado la presencia de betalactamasas en hasta un 15-35% de las especies de gérmenes aisladas en abscesos odontogénicos, implicando una resistencia a la penicilina V y aminopenicilinas. (19).

Bacterias orales con mayor evidencia de resistencia frente a la antibioticoterapia

1. Streptococcus mutans: bacteria grampositiva, que se encuentra con frecuencia en la caries dental, ha demostrado la capacidad de desarrollar resistencia a una variedad de antibióticos. La cavidad bucal humana es el hábitat natural de *S. mutans*, particularmente en el biofilm, múltiples especies que se forman en la superficie del diente. Tres características principales definen el potencial cariogénico de *S. mutans*: la capacidad de prosperar en condiciones de estrés puede sintetizar a partir de la sacarosa grandes cantidades de polímeros extracelulares de glucano, que propicia la formación de una matriz polimérica en superficies duras; y finalmente, la capacidad de transportar y metabolizar una variedad de carbohidratos en ácidos orgánicos (acidogenicidad) (20).

Las cepas resistentes de *S. mutans* en la cavidad oral han aumentado como resultado de la exposición repetida a antimicrobianos, como la amoxicilina. Esta bacteria puede crear biopelículas en las superficies dentales, lo que facilita el intercambio genético y la transmisión de genes de resistencia. (21).

En los últimos años, el tratamiento de infecciones estreptocócicas ha fracasado debido al aumento de la resistencia a los antibióticos, lo que tiene un impacto significativo en la salud pública. Varios mecanismos pueden ser responsables de este aumento, como bombas de eflujo y modificaciones en la diana antimicrobiana. La resistencia puede provenir de poblaciones previamente sensibles causadas por transferencias horizontales de genes o mutaciones cromosómicas, que pueden ser agravadas por la administración excesiva de antimicrobianos. Las cepas de estreptococos, identificadas por la formación de biopelículas, promueven infecciones persistentes que constituyen aproximadamente el 80% de las infecciones microbianas en humanos y muestran una mayor resistencia a los antibióticos. Para combatir esta resistencia, se están investigando nuevas tácticas que incluyen agentes antibacterianos y antibiofilm. (21).

2. Porphyromonas gingivalis: bacteria anaerobia asociada con la enfermedad periodontal, ha generado inquietud debido a su capacidad para desarrollar resistencia a múltiples clases de antibióticos. La presencia de esta bacteria en las bolsas periodontales y su capacidad para modificar su entorno microbiano mediante la liberación de enzimas proteolíticas y toxinas contribuyen a la resistencia antimicrobiana. La formación de biofilm por *P. gingivalis* también actúa como un factor que dificulta la penetración de los agentes antimicrobianos.

Porphyromonas gingivalis actúa como un agente crítico al alterar la homeostasis inmune del huésped. Los lipopolisacáridos, proteasas, fimbrias y algunos otros factores de virulencia se encuentran entre las estrategias explotadas por *P. gingivalis* para promover la colonización bacteriana y facilitar el crecimiento de la comunidad microbiana circundante (22). Los antibióticos están destinados a impedir que las bacterias realicen sus funciones fundamentales. Por lo tanto, para establecerse y proliferar con éxito, las bacterias deben desarrollar un sistema de eflujo fuerte que elimine los antibióticos y los factores de virulencia del eflujo para resistir el mecanismo de acción de algunos antimicrobianos. Las bacterias alteran la expresión del gen de la bomba de eflujo para expulsar la mayor cantidad del material antimicrobiano. La sobreexpresión de la bomba de eflujo es necesaria para el desarrollo exitoso de la resistencia. Esta sobreexpresión también afecta otras funciones de la bomba, como la capacidad de liberar factores virulentos. A pesar de que los factores sigma ECF son los sistemas reguladores más comunes, permiten que las bacterias se adapten a diferentes entornos y situaciones difíciles, uniéndose a una región promotora específica que activa la ARN polimerasa y aumenta la expresión de factores de virulencia (23).

3. *Fusobacterium nucleatum*: bacteria oral que ha demostrado resistencia a los antibióticos, especialmente en contextos clínicos asociados con infecciones orales y sistémicas. La capacidad de *F. nucleatum* para establecer interacciones simbióticas con otras bacterias orales y su capacidad para modular la respuesta inmunológica del hospedador son factores que contribuyen a su persistencia y resistencia a la antibioticoterapia. Algunas *Fusobacterium* spp. son resistentes a la penicilina G, ceftriaxona, clindamicina o moxifloxacina. Por lo que se debe implementar alternativas de tratamiento farmacológico frente a este tipo de bacterias (24).

4. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: bacteria asociada con la enfermedad periodontal agresiva. Ha mostrado resistencia a varios antibióticos como la tetraciclina y la amoxicilina. Su capacidad para formar biopelículas y resistir las condiciones adversas del entorno oral contribuye a su persistencia y dificulta la eficacia de los tratamientos antibióticos convencionales. De acuerdo a ciertos estudios la moxifloxacina, cefotaxima y ceftriaxona muestran una actividad excelente con una inhibición del crecimiento del 100%, seguidas de amoxicilina con ácido clavulánico y doxiciclina (>90% de actividad).

Las cepas bacterianas son ligeramente sensibles a cefuroxima, cefazolina y tetraciclina, pero muestran poca susceptibilidad a clindamicina y azitromicina. Todos los aislados fueron resistentes al metronidazol (25).

5. Prevotella Intermedia: bacteria anaeróbica gramnegativa con forma de bastón que forma parte del complejo naranja. La biopelícula dental revela una asociación significativa entre las cargas bacterianas de *P. intermedia* y *P. gingivalis*, cuya colonización se vincula con un incremento en la profundidad de sondaje. Destacan la cepa *P. intermedia* 17 (Pi17), inicialmente aislada de una lesión de periodontitis crónica, y la cepa tipo *P. intermedia* ATCC 25611 (Pi25611), ambas sometidas a intensa investigación (26).

Prevotella asume un papel crucial en infecciones orales polimicrobianas, actuando como patógeno oportunista. En la cavidad bucal, está asociada con diversas condiciones, como periodontitis crónica, infecciones pulpares y abscesos de origen dental o periodontal. El tratamiento de estas infecciones implica la erradicación de factores etiológicos, incluido el componente infeccioso, mediante instrumentación mecánica, agentes químicos y, crucialmente, antibióticos como terapia complementaria (27).

La relevancia de la resistencia antibiótica, en *Prevotella*, a los fármacos comúnmente empleados en odontología, es notable. Los betalactámicos son la primera elección para tratarla en infecciones bucales, seguidas por las tetraciclinas y macrólidos como opción secundaria. La resistencia de *Prevotella* a los betalactámicos se ha registrado en el 33% de los casos, mientras que la resistencia a la clindamicina (CC) alcanza el 3%. No menos importante, la frecuencia de resistencia a la amoxicilina ha experimentado un aumento significativo, pasando del 30% al 60%, entre 2011 y 2013 (28).

6. Treponema denticola: Las treponemas son los únicos taxones de espiroquetas que se reconocen por colonizar regularmente la cavidad bucal humana, habitando principalmente en entornos sin oxígeno, específicamente en biopelículas de la placa dental, en el surco gingival (una hendidura en el tejido de las encías alrededor de la base del diente). Desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la periodontitis crónica, y aunque la instrumentación mecánica es común en su tratamiento, los agentes antimicrobianos representan una modalidad terapéutica complementaria esencial. Sin embargo, la información sobre la susceptibilidad de las especies de *Treponema* a los agentes antimicrobianos es limitada (29).

Las concentraciones mínimas inhibitoras y bactericidas mínimas, de los agentes antimicrobianos, revelaron variaciones específicas de la cepa. La doxiciclina, minociclina, azitromicina y eritromicina han demostrado eficacia frente a todas las especies de *Treponema*, mientras que las fluoroquinolonas exhibieron una eficacia equivalente únicamente en *T. socranskii*. Es importante resaltar que la susceptibilidad a la kanamicina en una cepa de *T. denticola*, *T. vincentii*, y *T. socranskii* se vio afectada por la exposición previa a condiciones aeróbicas. Las cepas de *T. denticola*, a pesar de compartir una identidad de secuencia de aminoácidos superior al 99% para la subunidad A de la ADN girasa, mostraron variaciones en la susceptibilidad a las quinolonas (30).

7. *Tannerella Forsythia*: perteneciente a la familia *Cytophaga-Bacteroides*, es una bacteria anaeróbica gramnegativa que muestra una asociación frecuente con gingivitis, periodontitis crónica y agresiva, en comparación con situaciones de salud oral. Numerosos estudios también han señalado la participación de *T. forsythia* en la progresión de la pérdida de inserción clínica relacionada con la periodontitis (31).

Un estudio evaluó la susceptibilidad antimicrobiana de *Tannerella forsythia*, aislada de pacientes con periodontitis, frente a amoxicilina, metronidazol, azitromicina y moxifloxacina. Los resultados revelaron que los aislados de *T. forsythia* mostraron resistencia a amoxicilina, azitromicina y metronidazol, respectivamente. Estos hallazgos indican que la moxifloxacina podría ser un prometedor agente antimicrobiano para el tratamiento de la periodontitis en el caso de *T. forsythia*. (32).

8. *Enterococcus faecalis*: bacteria grampositiva, identificada en infecciones endodónticas y periodontales. Ha presentado resistencia a antibióticos como la penicilina y la vancomicina. La habilidad de *E. faecalis* para sobrevivir en condiciones ambientales adversas y su capacidad para formar biofilm en conductos radiculares complican su erradicación mediante terapias antibióticas convencionales. En términos generales, se observa una resistencia predominantemente decreciente, con tasas del 84,62% para eritromicina, 77,46% para rifampicina, 76,29% para tetraciclina, 62,56% para minociclina, 40,85% para cloranfenicol, 34,27% para ciprofloxacina, 22,88% para norfloxacina, 8,68% para ampicilina, 6,81% para penicilina y 6,45% para nitrofurantoina. Cabe destacar la ausencia de resistencia a vancomicina, teicoplanina y linezolid. Dada su resistencia intrínseca, todas las cepas de esta especie demostraron ser resistentes a quinupristin/dalfopristin (33).

9. Actinomyces: son bacterias anaeróbicas Gram positivas con forma de bastón que están vinculadas a infecciones endodónticas extra radiculares persistentes, pudiendo afectar los tejidos blandos de la región maxilofacial. Se han reportado diversos hallazgos en estudios, generando contradicciones en relación con la presencia de bacterias del género *Actinomyces* en infecciones endodónticas primarias y secundarias, así como en casos de persistencia con afectación extra radicular. (34) Los mecanismos de resistencia más comunes de este género de bacterias incluyen la producción de bombas de eflujo, la alteración del objetivo del antibiótico y síntesis de enzimas capaces de inactivar el antibiótico como β -lactamasa, serina o proteasas Zn^{2+} (35).

Wolff et al, llegaron a la conclusión que las bacterias *Actinomyces neuii*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces graevenitzii*, *Actinomyces oris*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces gerencseriae*, *Actinomyces meyeri* y *Actinomyces naeslundii*, son sensibles a bencilpenicilina, ampicilina-sulbactam, meropenem, clindamicina, tigeciclina y linezolid. Por el contrario, la mayoría de los aislados de *Actinomyces* fueron resistentes a moxifloxacina y mostraron valores elevados de CMI (concentración mínima inhibidora de los antibióticos) para daptomicina (36)

Las observaciones planteadas anteriormente subrayan la necesidad urgente de estrategias clínicas que aborden la resistencia bacteriana en odontología, considerando cuidadosamente la elección y duración de los tratamientos antibióticos para preservar la eficacia y mitigar el riesgo de resistencia en algunas bacterias, como las descritas previamente, y en el contexto de infecciones bucales polimicrobianas.

CONCLUSIONES

El uso inadecuado de los antibióticos, insuficientes programas de prevención de enfermedades infecciosas y la prescripción indiscriminada de estos fármacos, sin bases científicas que lo respalde, son parte de los factores que han contribuido al aumento significativo de la resistencia a los antibióticos en odontología. La reiterada exposición de las distintas bacterias hacia los grupos antibióticos provoca un aumento representativo de la resistencia, que repercute en la mortalidad global y constituye un emergente problema de salud pública. Actualmente, existen alrededor de doscientos tipos de enzimas que producen resistencia a los antibióticos betalactámicos.

La alta exposición a antimicrobianos como la amoxicilina ha favorecido la presencia de cepas resistentes de *S. mutan* en la cavidad oral. La resistencia antimicrobiana se debe a algunos mecanismos propios de las células bacterianas como: bombas de eflujo, inactivación o degradación enzimática de antibióticos y modificaciones en la diana antimicrobiana. Por lo cual, es necesaria la aplicación de estrategias innovadoras para contrarrestar la resistencia bacteriana.

La capacidad de las bacterias presentes en la cavidad bucal para formar biopelículas dentales, genera un hábitat propicio para el intercambio genético, que favorece la transmisión de genes asociados a resistencia bacteriana. Por ello, actualmente se indagan estrategias alternativas que incluyen agentes antimicrobianos y antibiofilm. Por lo tanto, la investigación científica se convierte en una necesidad imperativa para abordar este desafío terapéutico en el ámbito odontológico.

Previamente se ha recalcado el impacto negativo que genera la resistencia antibiótica en el tratamiento de infecciones odontogénicas, en este contexto se proponen las recomendaciones descritas a continuación como alternativas para disminuir los riesgos asociados a las bacterias resistentes.

Un factor importante es la capacitación del odontólogo para que posea el conocimiento necesario para prescribir antibióticos de manera efectiva, en casos clínicos justificados y evitándolos cuando se trata de una infección autolimitada, el uso de pruebas de sensibilidad y realización de cultivos, han probado ser de gran relevancia al permitir identificar las diferentes cepas bacterianas y la susceptibilidad de estas antes de prescribir antibióticos. Ese enfoque permite tener una terapia más específica, reduciendo el uso de antibióticos de amplio espectro de forma innecesaria. Así mismo es relevante la educación de los pacientes, para evitar la automedicación, y al estar bajo terapia antibiótica seguir las indicaciones del profesional tratante, ya que al no culminar las dosis recomendadas o al abusar de ellas, se propicia una resistencia bacteriana, también es importante recalcar a los pacientes que los antibióticos no siempre serán la primera opción de tratamiento.

Con un enfoque en la prevención, se incentiva a los pacientes los buenos hábitos de higiene oral y visitar al menos dos veces al año al dentista para disminuir la aparición de patologías que requieran de antibióticos. Se enfatiza la conciencia sobre la importancia de la prevención, complementando los tratamientos curativos.

La creación y cumplimiento de protocolos internos en los consultorios y centros odontológicos para el uso efectivo de antibióticos podría suponer una mayor tasa de efectividad de los tratamientos, sumado a la promoción de prácticas de buenos hábitos de higiene oral en los pacientes y visita regular al odontólogo para disminuir la aparición de patologías bucodentales.

Finalmente, pero no por ello menos importante, la investigación científica continua es necesaria para buscar alternativas de tratamiento y estrategias para combatir la resistencia hacia los antibióticos. Además del trabajo interdisciplinario entre el odontólogo y los demás profesionales de la salud, principalmente los médicos al manejar casos como compromiso sistémico que requieran una terapia especializada, esta colaboración permitirá abordar a los pacientes de manera integral favoreciendo la prescripción adecuada de medicamentos.

Al adoptar las recomendaciones descritas se mitigaría la resistencia bacteriana presente en las infecciones odontogénicas, promoviendo el uso adecuado de antibióticos y fomentando la preservación del estado de salud bucal.

REFERENCIAS

1. Aghamohammad, S., & Rohani, M. Antibiotic resistance and the alternatives to conventional antibiotics: The role of probiotics and microbiota in combating antimicrobial resistance. (2023). Microbiological <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127275>
2. Fariña, N. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud;14(1) (2016):4-5.
3. Gastelo, R., Maguiña, C. Mecanismos de resistencia bacteriana. Rev Diagnóstico, 57(2) (2018), 82-6.
4. Goyes-Baca, M., Sacon, M., & Poveda, F. X. Manejo del sistema de salud de Ecuador frente a la resistencia antimicrobiana. Revista Información Científica, (2023). 102, 1-14.
5. Patiño-Bello D, Pérez-Acevedo L, Torres-Caycedo M, Rosas-Leal D, Di-Filippo-Iriarte G. Uso de biocidas y mecanismos de respuesta bacteriana. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2019 [citado 23 Mar 2024]; 37 (3) Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/136>
6. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: (2014). Global Report on Surveillance.
7. Govindaraj A., Vanitha A. WHO global priority pathogens list on antibiotic resistance: an urgent need for action to integrate One Health data. Perspect Public Health. (2018). 138:87-8.
8. Camou, T., Zunino, P., Hortal, M., Camou, T., Zunino, P., & Hortal, M. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: Situación actual y desafíos. Revista Médica del Uruguay, (2017). 33(4), 104-127.
9. Contreras, B. Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador Min Salud Pub. (2018). 2(1):1-10. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wpcontent/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.Pdf

10. Li, T., Wang, Z., Guo, J., de la Fuente-Nunez, C., Wang, J., Han, B., Tao, H., Liu, J., & Wang, X. Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. *Science of The Total Environment*, (2023). 860, 160461. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160461>
11. Urquizo Ayala, G., Arce Chuquimia, J., & Alanoca Mamani, G. Resistencia bacteriana por beta lactamasas de espectro extendido: un problema creciente. *Revista Médica La Paz*, (2018). 24(2), 77-83.
12. Bush, K., & Jacoby, G. A. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, (2010). 54(3), 969-976.
13. González, J., Maguiña, C., González, F. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Médica Peruana*, (2019). 36(2), 145-151.
14. Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M. S., Alav, I., Webber, M. A., & Blair, J. M. A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews Microbiology*, (2022). 21, 280-295. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
15. Schaenzer, A. J., & Wright, G. D. Antibiotic Resistance by Enzymatic Modification of Targets. *Trends in Molecular Medicine*, (2020). 26, 768-782. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.05.001>
16. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* (2010). 74(3):417-33. <https://doi:10.1128/MMBR.00016-10>
17. Ministerio de Salud Pública. Plan Nacional para la Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana (RAM) 2019-2023. Ecuador. (2019). Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/msp-presento-plan-nacional-para-la-prevencion-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana-ram-2019-2023/>
18. Al-Nawas, B., & Ziegler A. Los antibióticos en odontología. *Revista Quintessence*, (2009). 60(12):1425-37. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-pdf-X0214098511068667>
19. Flores, J., Aguilar S. Antimicrobianos en odontología: resultados de una encuesta sobre el tratamiento y prevención de infecciones, la profilaxis de endocarditis infecciosa y la combinación de antibióticos. *Revista ADM /Enero-Febrero 2012/VOL .LXIX. NO.1. P.* (2012). 22-30. Disponible en: <https://eds.s.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=25ed8646-2adf-41f5-b782-9610c7c94733%40redis>
20. Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, Abranches J, Brady LJ. The Biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Spectr.* Jan; (2019). 7(1):10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018.
21. Alves-Barroco C, Rivas-García L, Fernandes AR, Baptista PV. Tackling Multidrug Resistance in Streptococci - From Novel Biotherapeutic Strategies to Nanomedicines. *Front Microbiol.* Oct (2020) 6;11:579916. doi: 10.3389/fmicb.2020.579916.
22. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol.* (2020). 120:45-84. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
23. Prachi Sao, Siddharth Vats, Sachidanand Singh. *Porphyromonas gingivalis* resistance and virulence: An integrated functional network analysis, *Gene*, Volume 839, (2022). 146734, ISSN 0378-1119, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146734>.
24. Kim M, Yun SY, Lee Y, Lee H, Yong D, Lee K. Clinical Differences in Patients Infected with *Fusobacterium* and Antimicrobial Susceptibility of *Fusobacterium* Isolates Recovered at a Tertiary-Care Hospital in Korea. *Ann Lab Med.* Mar 1;42(2022). (2):188-195. doi: 10.3343/alm.2022.42.2.188.
25. Bhat KG, Khot P, Patil S, Pattar G, Majekar S. Antimicrobial susceptibility pattern of oral isolates of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Oral Maxillofac Pathol.* (2019) May-Aug;23(2):231-235. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_123_19.

26. Kwack KH, Jang EY, Yang SB, Lee JH, Moon JH. Genomic and phenotypic comparison of *Prevotella intermedia* strains possessing different virulence in vivo. *Virulence*. Dec; (2022). 13(1):1133-1145. doi: 10.1080/21505594.2022.2095718.
27. Hammami C, Nasri W. Antibiotics in the Treatment of Periodontitis: A Systematic Review of the Literature. *Int J Dent*. Nov (2021). 8;2021:6846074. doi: 10.1155/2021/6846074.
28. Castillo Y, Delgadillo NA, Neuta Y, Hernández A, Acevedo T, Cárdenas E, Montaña A, Lafaurie GI, Castillo DM. Antibiotic Susceptibility and Resistance Genes in Oral Clinical Isolates of *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, and *Prevotella melaninogenica*. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jul 4;11(7):888. doi: 10.3390/antibiotics11070888. PMID: 35884141; PMCID: PMC9312306.
29. Zeng H, Chan Y, Gao W, Leung WK, Watt RM. Diversity of *Treponema denticola* and Other Oral *Treponema* Lineages in Subjects with Periodontitis and Gingivitis. *Microbiol Spectr*. (2021). Oct 31;9(2):e0070121. doi: 10.1128/Spectrum.00701-21.
30. Okamoto-Shibayama K, Sekino J, Yoshikawa K, Saito A, Ishihara K. Antimicrobial susceptibility profiles of oral *Treponema* species. *Anaerobe*. Dec; (2017)48:242-248. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.10.005. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29030100.
31. Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol 2000*. 54(1): (2010). 106-16. doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00332.x. PMID: 20712636; PMCID: PMC2934765.
32. Ardila CM, Bedoya-García JA. Antimicrobial resistance of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in periodontitis patients. *J Glob Antimicrob Resist*. Sep;22: (2020). 215-218. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.024.
33. Castellano-González Maribel, Perozo-Mena Armindo, Gutiérrez S Kimberly, Jiménez S Jessica, Urdaneta E María. Distribution of species and antimicrobial susceptibility in *Enterococcus* strains of clinical origin. *Kasmera*, vol. 46, núm. 2, (2018). pp. 99-115.
34. Dioguardi, M.; Crincoli, V.; Laino, L.; Alovise, M.; Sovereto, D.; Lo Muzio, L.; Troiano, G. Prevalence of Bacteria of Genus *Actinomyces* in Persistent Extraradicular Lesions—Systematic Review. *J. Clin. Med*, 9, (2020). 457. <https://doi.org/10.3390/jcm9020457>
35. De Simeis D, Serra S. Actinomycetes: A Never-Ending Source of Bioactive Compounds-An Overview on Antibiotics Production. *Antibiotics (Basel)*. Apr 22; 10 (2021). (5):483. doi: 10.3390/antibiotics10050483. PMID: 33922100; PMCID: PMC8143475.
36. Wolff A, Rodloff AC, Vielkind P, Borgmann T, Stingu CS. Antimicrobial Susceptibility of Clinical Oral Isolates of *Actinomyces* spp. *Microorganisms*. (2022). 7;10(1):125. doi: 10.3390/microorganisms10010125. PMID: 35056574; PMCID: PMC8779083.