

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Odontología

Carrera de Odontología

Colonización oral y orofaríngea por *Enterobacteriaceae*: Una revisión narrativa sobre su epidemiología e impacto clínico

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Odontólogo

Autores:

Belén Estefanía Sanmartín Zhunio

Belen Micaela Monge Puma

Director:

María de Lourdes Rodríguez Coyago

ORCID:  0000-0002-2703-1355

Cuenca, Ecuador

2024-09-13

Resumen

La familia *Enterobacteriaceae* abarca un amplio grupo de bacterias Gram negativas del orden Enterobacterales, residentes habituales de los tractos intestinal y urinario, comportándose sólo como alóctonos en cavidad oral. No existe un consenso respecto a prevalencias, determinantes y consecuencias de la colonización aero-digestiva alta por esta familia de bacterias. Ante esto, se realizó una revisión narrativa sobre la epidemiología e impacto clínico que tendría la colonización oral y orofaríngea de *Enterobacteriaceae*, diferenciando por grupos etarios. Se ejecutó una búsqueda bibliográfica organizada en bases de datos digitales: PubMed/MEDLINE, Scielo, Google Scholar y Cochrane library de estudios clínicos y preclínicos publicados en los últimos veinte años. La colonización oral y orofaríngea por *Enterobacteriaceae* fue del 38,24 y 39%, respectivamente. Los géneros *Enterobacter* spp. (68,75%), *Klebsiella* spp. (68,75%), *Escherichia* spp. (43,75%), *Citrobacter* spp. (25%), *Pantoea* spp. (25%) fueron los grupos taxonómicos más prevalentes en cavidad oral, especialmente en infanto-adolescentes, mientras que, *Klebsiella* spp. (22,5%), *Escherichia* spp. (15,5%) y *Enterobacter* spp. (8%), lo fueron en zona orofaríngea de sujetos seniles. Esta colonización demuestra asociar un riesgo aumentado de episodios infecciosos e inflamatorios como neumonía, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad periodontal, y progresión de insuficiencia renal; con determinantes que difieren en función de la edad, siendo la enfermedad periodontal un factor de riesgo compartido para grupos seniles y no seniles. La presencia de enterobacterias en tracto aerodigestivo alto es significativa, dominando en infanto-adolescentes, promovida por diversos factores que difieren según la edad y con consecuencias sistémicas de naturaleza infecciosa o inflamatoria en ciertos tipos de hospedadores.

Palabras clave del autor: enterobacteriaceae, colonización, epidemiología, factores de riesgo, importancia clínica



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

The *Enterobacteriaceae* family encompasses a broad group of Gram-negative bacteria of the order *Enterobacteriaceae*, usual residents of the intestinal and urinary tracts, behaving only as allochthonous in the oral cavity. There is no consensus regarding prevalence, determinants and consequences of upper aero-digestive colonization by this family of bacteria. In view of this, a narrative review was made on the epidemiology and clinical impact of oral and oropharyngeal colonization by *Enterobacteriaceae*, differentiating by age groups. An organized bibliographic search was carried out in digital databases: PubMed/MEDLINE, Scielo, Google Scholar and Cochrane library of clinical and preclinical studies published in the last twenty years. Oral and oropharyngeal colonization by *Enterobacteriaceae* was 38.24 and 39%, respectively. The genera *Enterobacter* spp. (68.75%), *Klebsiella* spp. (68.75%), *Escherichia* spp. (43.75%), *Citrobacter* spp. (25%), *Pantoea* spp. (25%) were the most prevalent taxonomic groups in the oral cavity, especially in children and adolescents, while *Klebsiella* spp. (22.5%), *Escherichia* spp. (15.5%) and *Enterobacter* spp. (8%) were the most prevalent in the oropharyngeal area of elderly subjects. This colonization is associated with an increased risk of infectious and inflammatory episodes such as pneumonia, inflammatory bowel disease, periodontal disease, and progression of renal failure; with determinants that differ according to age, with periodontal disease being a shared risk factor for senile and non-senile groups. The presence of enterobacteria in the upper aerodigestive tract is significant, dominating in infant-adolescents, promoted by various factors that differ according to age and with systemic consequences of an infectious or inflammatory nature in certain types of hosts.

Author Keywords: enterobacteriaceae, colonization, epidemiology, risk factors, clinical relevance



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

1	Introducción	8
2	Métodos.....	9
3	Resultados	10
3.1.	Epidemiología.....	10
3.1.1.	Colonización oral de Enterobacteriaceae:.....	10
3.1.2.	Colonización orofaríngea de Enterobacteriaceae:.....	12
3.2.	Determinantes de colonización	13
3.3.	Importancia médico-odontológica	18
3.3.1.	Neumonía en pacientes con ventilación mecánica o con broncoaspiración: ..	18
3.3.2.	Enfermedad inflamatoria intestinal:	18
3.3.3.	Empeoramiento del estado sistémico de pacientes con insuficiencia renal crónica	19
3.3.4.	Posible rol patogénico en la enfermedad periodontal.....	19
4	Discusión.....	20
5	Recomendaciones	27
6	Conclusiones	27
	Referencias	28

Índice de figuras

Figura 1. Prevalencia, determinantes y efectos de la colonización asintomática de <i>Enterobacteriaceae</i> en el tracto aerodigestivo alto	21
--	----

Índice de tablas

Tabla 1. Conjunto de estudios incluidos en la revisión y desglosados en función de variables elegibles.....	14
--	----

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento primero a Dios por la vida tan valiosa que nos brindó, por regalarnos la sabiduría para saber afrontar los problemas.

A nuestros padres Emilio y Rosa, Luis y Eugenia por tanto amor y bienestar que nos prodigaron, con su ejemplo nos enseñaron a tener valores y ser mujeres responsables y luchadoras, que siempre nos han respaldado; y sin su apoyo este artículo no sería posible.

A nuestros hermanos Johanna, Mirian, Christian y Mauricio que siempre nos han prestado un gran apoyo moral, humano y por brindarnos tanto cariño necesario en los momentos difíciles de este artículo y esta profesión.

Agradecemos a nuestras mejores amigas por su apoyo personal y humano, con quienes he compartido proyectos y alegrías durante estos años.

Un trabajo de investigación es siempre fruto de ideas, proyectos y esfuerzos previos que corresponden a otras personas. En este caso nuestro más sincero agradecimiento a nuestra Tutora la Dra. Lourdes Rodríguez, con cuyo trabajo estaremos siempre en deuda. Gracias por su amabilidad para facilitarnos sus ideas, sugerencias y su tiempo. Por su orientación y atención a nuestras consultas, por el material facilitado, por la revisión cuidadosa que ha realizado y sus valiosas sugerencias en momentos de duda, gracias por la confianza ofrecida desde que iniciamos este artículo.

Gracias por el apoyo vital que me ofrecen las personas que nos estiman, sin el cual no tendríamos la fuerza y energía que nos anima a crecer como personas y como profesionales.

A todos, muchas gracias.

Belén y Micaela

1 Introducción

La familia *Enterobacteriaceae* abarca un amplio grupo de bacterias Gram negativas del orden Enterobacterales, conformado por más de 30 géneros y más de 100 especies con gran impacto médico, veterinario y de salud pública. En el humano se comportan como residentes habituales de los tractos intestinal y urinario; asociadas a un amplio rango de síndromes clínicos como enteritis alimentaria e infecciones zoonóticas [1]. Según el CDC (Communicable Disease Center), géneros de la familia *Enterobacteriaceae* figuran como patógenos importantes para tres de las cuatro categorías principales de infecciones vinculadas con la atención en salud (IAAs), causando entre el 23% y el 31% de las IAAs en las salas de adultos, pediátricas y oncológicas [2,3]. Adicionalmente, según la OMS, las *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes y cefalosporinas de tercera generación se encuentran en el tercer lugar de los diez patógenos prioritarios, para los cuales, nuevos antibióticos son necesarios, de tal forma de cubrir su extensa resistencia [4].

Las enterobacterias se comportan como alóctonos en cavidad bucal, llegando su presencia a ser, solo significativa y persistente, en condiciones inflamatorias locales que promueven su expansión clonal [5,6], o ante estados sistémicos que impactan en la ecología oral como la inmunosupresión asociada a envejecimiento [7], y cuadros respiratorios recurrentes en población adolescente [8]. Se ha reportado que un microbioma con sobreabundancia de enterobacterias y sus productos genera inflamación crónica con aumento de permeabilidad epitelial, lo cual favorece la translocación de estas bacterias y sus metabolitos hacia otros órganos vía hematógica y entérica. Esta condición se ha relacionado con riesgo aumentado de enfermedades no comunicables como, enfermedad renal crónica [9], diabetes mellitus [10], hígado graso [11], enfermedad respiratoria [12] cardíaca [13], neuronal [14], enfermedad inflamatoria de Bowel [15], obesidad [16] y cáncer [17]; asociación que estaría fundamentada en la teoría de los órganos germinales [18].

En base a estudios provenientes principalmente de Brasil, EEUU, Reino Unido, Alemania, Australia, la India y Malasia, la prevalencia oral de *Enterobacteriaceae* varía ampliamente según región geográfica, grupo etario, estatus racial, portación de prótesis o aparatología, hábitos parafuncionales, estado médico, estatus periodontal y metodologías empleadas, pudiendo oscilar entre un 0% a un 72% [19-32]; constituyendo el grupo de bacterias de morfología bacilar, anaerobias facultativas y Gram negativas más frecuentemente recuperadas de cavidad bucal, especialmente en adultos mayores de 50 años, asiáticos, portadores de prótesis o aparatología dental y con comorbilidades como la enfermedad renal crónica; siendo las especies *Raoultella ornithinolytica*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* subesp. *pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, las más comúnmente aisladas [26, 27]. En efecto, se ha

demostrado que, la microbiota oral bajo disbiosis contiene la abundancia relativamente más alta de *Enterobacteriaceae* comparado con otros sitios mucosos [33]. Ante este antecedente, y dada la falta de revisiones de literatura que resuman la evidencia disponible referente a los determinantes e impacto clínico local y sistémico que podría tener la colonización oral y orofaríngea asintomática de *Enterobacteriaceae*, el objetivo es aportar una revisión actualizada que resuma toda la evidencia publicada en los últimos veinte años sobre la colonización asintomática de *Enterobacteriaceae* en el tracto aero-digestivo alto, junto con sus determinantes e impacto clínico, diferenciando por población senil (mayores de 65 años) y no senil (menores de 65 años).

2 Métodos

Se llevó a cabo una revisión comprensiva de la literatura científica relevante publicada en los últimos veinte años (desde el 2003 al 2023), en idiomas inglés y español y en texto completo; relativa a la epidemiología e impacto clínico que tendría la portación oral y orofaríngea de bacilos Gram negativos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, para lo cual se ejecutó una búsqueda organizada en cuatro bases de datos digitales: PubMed/Medline, Scielo, Google Scholar y Cochrane library. Se utilizaron los siguientes términos Mesh y combinaciones de búsqueda: *Enterobacteriaceae* AND *oral colonization* OR *oropharyngeal colonization* AND *risk factors* AND *clinical importance* OR *medical importance*.

Los criterios de inclusión para esta revisión fueron:

- Estudios preclínicos en modelos animales
- Estudios clínicos observacionales, descriptivos o analíticos
- Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de estudios descriptivos transversales o analíticos de casos-contróles y cohortes.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios clínicos experimentales
- Cartas al editor
- Revisiones narrativas
- Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ensayos clínicos.

Se empleó el programa Microsoft Excel 2010 para organizar y procesar la evidencia seleccionada, la cual se analizó bajo el modelo de razonamiento deductivo. Se aplicó estadística descriptiva para resumir los datos de frecuencias y llegar a un consenso respecto

a las tasas de colonización oral y orofaríngea informadas en los distintos estudios primarios recolectados.

3 Resultados

Con base a los criterios de inclusión empleados, dieciocho estudios fueron seleccionados para cumplir el objetivo de la presente revisión; de los cuales, quince fueron estudios clínicos (seis con diseño caso-control y nueve estudios descriptivos de corte transversal), y tres preclínicos, ejecutados en modelos animales.

Respecto a los estudios clínicos, trece de ellos estudiaron la tasa de colonización oral de *Enterobacteriaceae*, y solo dos estudios evaluaron la presencia de este grupo de bacterias en orofaringe; en los cuales participaron un total de 18.794 sujetos, con el 65,04% de participación femenina y el 34,96% de participación masculina, con edades comprendidas entre los 6 y 101 años. Siete de estos estudios utilizaron saliva para la búsqueda de enterobacterias en cavidad bucal, cinco emplearon muestra de biopelícula recuperada a partir de bolsa periodontal o dorso de lengua, y un estudio empleó biopelícula acumulada en retenedores. Solo dos de los estudios clínicos seleccionados utilizaron hisopado de orofaringe para investigar la presencia de este grupo de bacterias. Sobre el método de identificación microbiana, doce de los quince estudios clínicos seleccionados usaron sistemas de identificación fenotípica (tabla 1), dos emplearon espectrometría de masa (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight*) MALDI-TOF combinada o no con métodos fenotípicos como Vitek 2 y moleculares como la secuenciación de ADN ribosomal 16S (tabla 1), y un estudio empleó, únicamente, método molecular basado en hibridación de ADN.

3.1. Epidemiología

3.1.1. Colonización oral de *Enterobacteriaceae*: La tasa de portación de *Enterobacteriaceae* en sitios orales, independientemente de los factores de exposición y variables demográficas, fue del 38,24% en promedio (tabla 1). Adicionalmente, la revisión de artículos seleccionados permitió establecer el protagonismo de los nichos subgingivales como reservorio de patógenos oportunistas, entre ellos, las enterobacterias. En efecto, tres estudios latinoamericanos y uno europeo, reportan, en promedio, una tasa de colonización de *Enterobacteriaceae* en biofilm subgingival de sujetos sistémicamente sanos con diferentes grados de enfermedad periodontal, del 29,25% [30, 34-36].

Considerando la edad de los sujetos participantes, sólo diez estudios especificaron esta información. En cinco de ellos, las muestras se obtuvieron de personas infanto-adolescentes, cuyas edades oscilaban entre 6 y 17 años, cuatro estudios evaluaron la colonización oral de

enterobacterias en personas adultas jóvenes y de mediana edad, y un solo estudio evaluó la colonización en un amplio rango etario, desde niños hasta adultos mayores (tabla 1). La prevalencia de colonización por *Enterobacteriaceae* en el grupo de infanto-adolescentes resultó del 53,72% frente a un 39,13% para personas adultas y mediana edad.

Desde el punto de vista taxonómico, los géneros bacterianos identificados en el total de estudios incluidos en el análisis fueron: *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Escherichia* spp., *Pantoea* spp., *Proteus* spp., *Rahnella* sp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. De estos, los géneros *Enterobacter* spp. (68,75%), *Klebsiella* spp. (68,75%), *Escherichia* spp., (43,75%), *Citrobacter* spp., (25%) y *Pantoea* spp., (25%) fueron los grupos taxonómicos más prevalentes en cavidad oral del total de sujetos evaluados. Adicionalmente, los géneros *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., y *Pantoea* spp. fueron aquellos que tuvieron mayor representación de especies colonizando cavidad oral (Figura 1). La especie *Enterobacter cloacae* fue identificada en el 75% de los estudios evaluados, mientras que las especies *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter aerogenes* demostraron la misma prevalencia, ya que aparecieron en el 40% de los estudios evaluados, seguido de *Enterobacter gergoviae*, la cual se informó en el 30% de los estudios analizados. Si consideramos la taxonomía de *Enterobacteriaceae* en la biopelícula subgingival, los estudios analizados demuestran que los géneros *Enterobacter*, *Serratia* y *Klebsiella* son los grupos dominantes en surco y bolsa periodontal; a nivel de especie, *E. cloacae*, *Serratia marcescens* y *Klebsiella oxytoca* muestran las mayores tasas de prevalencia a nivel de sitios periodontales, tanto en salud como en enfermedad [30, 34-36].

La figura 1 resume los tres elementos que componen la presente revisión sobre la colonización de enterobacterias en el tracto aero-digestivo superior.

Respecto al fenotipo, sólo siete estudios de los diez seleccionados para este acápite evaluaron la actividad antimicrobiana. Sobre esto, las drogas menos activas frente a este grupo de bacterias fueron amoxicilina (85% de aislados resistentes), seguida de ampicilina (71% de aislados resistentes), amoxicilina más ácido clavulánico (42,8% de aislados resistentes), ciprofloxacina (35% de aislados resistentes), y trimetoprima sulfametoxazol (24% de aislados resistentes).

En base al análisis de las investigaciones que estudiaron la susceptibilidad antimicrobiana en aislados de enterobacterias derivadas, exclusivamente, de nichos subgingivales, se obtuvo que, las especies de *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., y *Klebsiella* spp., exponen

frecuentemente resistencia intrínseca a betalactámicos de administración rutinaria como ampicilina, amoxicilina, amoxi-clavulánico y cefalosporinas de primera y segunda generación [30, 34, 35].

3.1.2. Colonización orofaríngea de Enterobacteriaceae: La tasa de portación de *Enterobacteriaceae* en la orofaringe, independientemente de los factores de exposición y variables demográficas, fue del 39% en promedio (Tabla 1). Tomando en cuenta la edad de los sujetos participantes, solo dos estudios especificaron esta información. En los mismos, las muestras se obtuvieron a partir de personas de edad avanzada, cuyas edades oscilaron entre los 55 y 101 años en el primer estudio; en el segundo estudio, todos los participantes fueron mayores de 65 años. La prevalencia de colonización orofaríngea por *Enterobacteriaceae* en el primer grupo fue del 38% frente al 40% para el segundo grupo (mayores de 65 años) (Tabla 1).

Desde el punto de vista taxonómico, los géneros bacterianos que se identificaron en el total de estudios incluidos en el análisis fueron: *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *Raoultella* spp., *Proteus* spp., *Rahnella* spp. De estos, los géneros *Klebsiella* spp. (22,5%), *Escherichia* spp. (15,5%) y *Enterobacter* spp. (8%), fueron los grupos taxonómicos más prevalentes en la zona orofaríngea del total de sujetos evaluados. Adicionalmente, estos géneros fueron aquellos que tuvieron mayor representación de especies en este nicho ecológico (Tabla 1). Las especies *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. aerogenes* fueron identificadas en el 100% de los estudios incluidos, mientras que, las especies *Proteus mirabilis*, *Raoultella planticola*, y *Rahnella* sp., solo aparecieron en el 50% de los estudios evaluados.

Respecto al fenotipo, sólo un estudio, de los dos seleccionados para este acápite, evaluó la actividad antimicrobiana. Sobre esto, solo *E. coli* mostró fenotipo multidrogoresistente, siendo las ampicilinas, piperacilinas, cefazolina, ceftazidima, cefotaxima, cefozopran, cefpodoxima y ciprofloxacina las drogas menos activas frente a aislados de esta especie. Cepas de *K. pneumoniae* mostraron resistencia, únicamente, a la ampicilina; *S. marcescens* fue resistente a la ampicilina y cefazolina, mientras que *E. cloacae* mostró resistencia a la ampicilina, cefazolina, ceftazidima, cefotaxima, cefpodoxima, y fosfomicina. Los antibióticos menos activos contra *Klebsiella. aerogenes* fueron las ampicilinas, cefazolina, ceftazidima, y cefotaxima; finalmente *Morganella morganii* demostró resistencia a la ampicilina, cefazolina, cefpodoxima, y fosfomicina; solo aislados de *Rahnella* sp y *R. planticola* mostraron sensibilidad a todos los antibióticos testeados [37]. Por el contrario, los antibióticos que demostraron, en el estudio referenciado, alto desempeño contra aislados de enterobacterias

derivadas de orofaringe, fueron carbapenémicos, piperacilina tazobactam, ampi-sulbactam, amikacina y sulfametoxazol [37].

3.2. Determinantes de colonización

El análisis de los estudios incluidos en la revisión, permitió detectar como determinantes asociados a la portación asintomática de esta familia de bacterias en boca y orofaringe, considerando la edad de los pacientes: limitaciones funcionales debido a enfermedades neoplásicas, respiratorias y cardíacas, deterioro o estado clínico terminal, incontinencia vesical, accidentes cerebrovasculares (infarto cerebral o hemorragia cerebral) y sondas de gastrostomía endoscópica percutánea en sujetos mayores de 65 años [37, 38], (Figura 1). En menores de 65 años, se reconocieron como determinantes de colonización oral y orofaríngea, la onicofagia, el uso de aparatos de ortodoncia (fija y removible), placas protésicas de base acrílica, succión digital acompañado de un alto índice de placa dental, y hábito de fumar. Las bolsas periodontales son un factor determinante en ambos grupos de edad [27, 28, 30, 32, 36, 39, 40]. (Figura 1). Respecto a este último determinante, la evidencia vinculada y recogida desde el año 2007 hasta el 2022, concuerdan en la relevancia médica del biofilm subgingival como un reservorio de patógenos oportunistas del grupo de bacilos Gram negativos, entre ellos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, y enterobacterias [34, 36].

Excluyendo el factor edad, la enfermedad renal crónica severa asociada a diálisis peritoneal, ha sido también, reconocida como promotor para la colonización y proliferación oral y orofaríngea de enterobacterias, sustentado en la acumulación de toxinas urémicas que alteran el medio bucal, y que, a su vez, ejercen una presión selectiva sobre el microbioma oral, conduciendo a su disbiosis, con una prevalencia significativamente mayor de enterobacterias productoras de ureasa. Esta disbiosis oral puede conducir, potencialmente, a un aumento de episodios infecciosos e inflamatorios resistentes, que pueden contribuir con la progresión de la enfermedad renal y su tasa de mortalidad [26, 41].

Tabla 1. Conjunto de estudios incluidos en la revisión y desglosados en función de variables elegibles

Evidencia	Nº de participantes	Edad de los sujetos (años)	Género	Tipo de muestra empleada	Método de identificación microbiana
Costa C et al, 2021 (26)	87	No especificado	No especificado	Recolección de saliva	MALDI-TOF
Leão-Vasconcelos L et al, 2015 (41)	294	No especificado	F y M (Falta de distribución cuantitativa)	Muestra de saliva no estimulada	Tinción de Gram, cribado bioquímico y pruebas de clasificación (producción de indol; presencia de motilidad; descarboxilación de ornitina, arginina y lisina)
Valenti W et al, 1978 (38)	407	> 65	F:294 M:113	Cultivo de orofaringe mediante hisopado de garganta	Agar Mac Conkey
Le MN-T et al, 2020 (37)	98	55-101	F:69 y M:29	Hisopado de orofaringe	Sistema Vitek-2, secuenciación de ADNr 16S y MALDI-TOF MS-Biotyper
Atarashi K et al, 2017 (43)	-	-	-	Muestras de saliva de dos pacientes con enfermedad de Crohn a ratones libres de gérmenes	-
Chinnasamy A et al, 2019 (27)	150	6 a 17	F: 104 Y M:46	Muestras de enjuague bucal con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato	Agar sangre y MacConkey más sistema Vitek 2
Kamal FG, Bernard RA, 2015 (28)	100	8 a 15	No especificado	Muestra de enjuague bucal con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato	Medios de cultivo de agar MacConkey y agar sangre. Prueba de oxidasa, la prueba de indol, la prueba de rojo de metilo, la prueba de Voges-Proskauer
Conti S et al, 2009 (39)	100	30-50	F: 50 y M:50	Muestras de saburra recogido del dorso de lengua en la región de papilas circunvaladas	Agar MacConkey más sistema API 20E

Baydas B. et al, 2007 (29)	59	11,9 y 16,5	F: 35 y M:24	Muestras de enjuague bucal con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato	Agar MacConkey y agar sangre
Goncalves M. et al, 2007(30)	80	35 y 60	F: 36 y M:44	Muestras en puntas de papel insertadas en bolsas periodontales	Agar MacConkey agar CLED
Hägg U et al, 2004 (31)	50	edad media 15,5 ± 2,4	F: 26 y M:24	Enjuague bucal con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato y método de placa combinada	Agar MacConkey y agar sangre
Pathak A and Sharma D, 2013 (32)	25	10 y 14	No especificado	Los retenedores se colocaron en 10 ml de solución salina tamponada con fosfato	Agar Candida Hichrome, agar azul de metileno eosina, agar UTI Hichrome, agar triptona glucosa extracto de levadura, medio de agar base sangre
SreelaL S et al, 2017 (40)	100	No especificado	No especificado	Muestras de enjuague bucal con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato	Agar sangre y agar Mac Conkey
Pontes L et al, 2022 (34)	362	≥ 18	No especificado	Muestras de biopelícula subgingival con curetas estériles en la porción más apical del surco/bolsa	Placas con agar selectivo para bacilos Gram negativos
Jepsen K et.al, 2022 (35)	16,612	11 y 89	No especificado	Muestras de biopelículas de bolsas periodontales profundas	Agar sangre de oveja, agar azul lactosa y agar Kimmig
Vieira A et al, 2016 (36)	270	≥ 18	No especificado	Muestras de biopelícula subgingival de 7 sitios sanos, 7 sitios con periodontitis; 7 sitios con gingivitis	Hibridación ADN-ADN

Explicación: MER-E: enterobacterias multidrogoresistentes; rADN 16S: ADN ribosomal de 16S; MALDI-TOF: desorción/ionización láser asistida por matriz.

Continuación de Tabla 1:

Evidencia	Prevalencia de colonización oral	Prevalencia de colonización OF	Proporción de aislados con resistencia antimicrobiana	Perfil de especies
Costa C et al, 2021 (26)	43,20 %	-	Amoxicilina 83%, sulfametoxazol 43%, ciprofloxacina 35%, estreptomicina 17%	<i>Raoultella ornithinolytica</i>
Leão-Vasconcelos L et al, 2015 (41)	18,70%	-	Amoxicilina/ácido clavulánico 57.8%	<i>Enterobacter gergoviae</i> , <i>Enterobacter sakasaki</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Pantoea agglomerans</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia marcescens</i>
Valenti W et al, 1978 (38)	-	40%	-	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
Le MN-T et al, 2020 (37)	-	38%	Ampicilina 100%, piperacilina 12.5%, cefazolina 62.25 %, ceftazidima 37.5%, cefotaxima 37.5%, ceftazopran 12.5%, cefpodoxima 37.5%, ciprofloxacina 12.5%, fofomicina 25%	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Raoultella planticola</i> , <i>Rahnella spp.</i>
Atarashi K et al, 2017 (43)	-	-	-	-
Chinnasamy A et al, 2019 (27)	72%	-	-	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> .
Kamal FG, Bernard RA, 2015 (28)	42% onicofagia, 30% succión digital	-	-	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> y <i>Enterobacter spp.</i>
Conti S et al, 2009 (39)	43 % en el dorso de la lengua	-	-	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Pantoea spp</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Pantoea spp.</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ,

				<i>Enterobacter cancerígeno, Klebsiella ornithinolytica, klebsiella ozaenae</i>
Baydas B et al, 2007 (29)	47,46%	-	-	<i>Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Enterobacter cloacae y Enterobacter gergoviae</i>
Goncalves M et al, 2007(30)	-	-	Ampicilina 75%, amoxicilina/ácido clavulánico 25%, aminoglucósidos 5%, tetraciclina 25%, sulfametoxazol/trimetoprima 5% y cloranfenicol 8%	<i>Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Pantoea agglomerans, S. marcescens, Klebsiella pneumoniae, Citrobacter freundii.</i>
Hägg U et al, 2004 (31)	23,40%	-	-	<i>Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Enterobacter sakazakii, Enterobacter cloacae, Enterobacter gergoviae, Enterobacter agglomerantes</i>
Pathak A and Sharma D, 2013 (32)	-	-	-	<i>Sin especificar</i>
Sreela L et al, 2017 (40)	58%	-	Amoxicilina 80%, cefalexina 70%, amoxicilina-ácido clavulánico 70%, cefotaxima 63% y ceftriaxona 63%	<i>Citrobacter spp., Escherichia coli, Enterobacter, Klebsiella spp.</i>
Pontes L et al, 2022 (34)	36,20%	-	Cefoxitina 50,9%, amoxicilina-clavulanato 43,3%, cefazolina 42,9%	<i>Enterobacter cloacae, Enterobacter asburiae, K. pneumoniae, Escherichia spp., Serratia spp., Citrobacter spp., Proteus spp., Pantoea spp.</i>
Jepsen K et.al, 2022 (35)	5%	-	Amoxicilina/ácido clavulánico 79.1%, doxiciclina 37.7%	<i>Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens.</i>
Vieira A et al, 2016 (36)	40%	-	-	<i>Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae</i>

(Autores, 2024)

3.3. Importancia médico-odontológica

En base a la evidencia revisada, los riesgos médico-odontológicos que se reconocieron vinculados a la colonización asintomática de enterobacterias fueron:

3.3.1. Neumonía en pacientes con ventilación mecánica o con broncoaspiración: en efecto, la presencia de bacterias resistentes a los antimicrobianos (BRA) en el área orofaríngea plantea un riesgo potencial de infecciones pulmonares como, neumonía por aspiración en residentes de centros de atención a largo plazo [41]. Adicionalmente, evidencia demuestra que la colonización oral por *K. pneumoniae* asocia un riesgo de neumonía por aspiración en individuos susceptibles [39], (Figura 1).

3.3.2. Enfermedad inflamatoria intestinal: en efecto, especies de *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* han sido vinculadas a la patogénesis de la enfermedad inflamatoria de Bowel o enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [42]. Paralelo a esto, y con respecto al tema planteado en esta revisión, en el año 2017, una investigación preclínica liderada por Honda Kenya demostró que la translocación intestinal de cepas orales de *Klebsiella* spp., (procedentes de la saliva de sujetos sanos y con EII/enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) en animales gnotobióticos producía una diferenciación inmune polarizada a un fenotipo Th1 en la lámina propia colónica de los ratones. Adicionalmente, los investigadores determinaron que las cepas orales de *Klebsiella* eran resistentes a múltiples antibióticos y solo podían mediar una colonización eficiente en animales con disbiosis intestinal, generada por tratamiento antibiótico previo. Sin embargo, esta polarización inmune a fenotipo Th1, solo se tradujo en una respuesta inflamatoria en los ratones *Il10^{-/-}* o genéticamente propensos a colitis [43], (Figura 1).

La estructura de búsqueda empleada en esta revisión, permitió obtener una segunda evidencia preclínica que demostró la capacidad de aislados de *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Salmonella Enteritidis* LB y *Salmonella Typhimurium*) de generar inflamación gastrointestinal temprana, tras ser inoculados oralmente en aves en el día de su eclosión [44].

La tercera evidencia preclínica obtenida y analizada en esta revisión demostró por modelo murino de periodontitis inducida por ligadura, la expansión de patobiontes orales pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, situación que patrocinó la inflamación intestinal en ratones con colitis inducida por DSS (dextrano-sulfato de sodio). Específicamente, el estudio demostró que la inflamación oral promovió la proliferación de *Enterobacteriaceae* incluyendo *Klebsiella* spp., y *Enterobacter* spp., lo cual impuso la colonización de estos patobiontes en el intestino de ratones genéticamente susceptibles (*IL-10^{-/-}*), exacerbando la inflamación intestinal preexistente; sin embargo, dicha colonización no

fue posible en ratones B6 *wild type* o inmunocompetentes. Adicionalmente, el estudio demostró que la colonización intestinal directa por estos patobiontes orales inducía fuerte producción de IL-1B vía activación del inflamosoma en macrófagos del intestino inflamado, agravando, de esta forma, la patología intestinal. Sin embargo, la sobre colonización por estos patobiontes orales no fue posible en ratones con intestino saludable, aún en presencia de periodontitis. Antes estos hallazgos, los investigadores sugirieron que se requieren, al menos, dos eventos microbianos para que se produzca la inflamación intestinal conducida por patobiontes orales: a) disbiosis oral como primer prerrequisito, situación que aumentaría el número de patobiontes en la cavidad oral, y, b) disbiosis intestinal con disminución de la resistencia a la colonización de patobiontes orales que pasarían a este hábitat vía barrera gástrica. Es importante recalcar que, las cepas de *Klebsiella* que obtuvieron los investigadores de este estudio, a partir de ratones con periodontitis, se corresponden con cepas resistentes a antibióticos; ante esto, los autores sugirieron el riesgo potencial que tiene el uso de antibióticos para mediar inflamación intestinal favoreciendo la colonización ectópica de patobiontes orales en el entorno intestinal disbiótico [45].

3.3.3. Empeoramiento del estado sistémico de pacientes con insuficiencia renal crónica: en función de los resultados obtenidos por Costa y colaboradores [26], en un estudio observacional de casos-contróles y publicado recientemente, la mayor prevalencia y diversidad de especies de enterobacterias clínicamente relevantes en la cavidad oral de pacientes con enfermedad renal crónica bajo diálisis peritoneal, con niveles de colonización significativamente más altos para la especie *R. ornithinolytica* en saliva de pacientes renales respecto de los controles, favorecido por el incremento salival significativo del pH, urea y amonio en el grupo de casos, supone un mayor riesgo de infecciones y episodios inflamatorios, contribuyendo a la progresión de la enfermedad renal y a su tasa de mortalidad. Además, el estudio referenciado demostró la existencia de resistencia a multidrogas, exclusivamente, en los aislados derivados de los pacientes con enfermedad renal, lo cual supone un mayor riesgo de infecciones mórbidas severas en este grupo de pacientes, contribuyendo a un aumento en la tasa de mortalidad, (Figura 1).

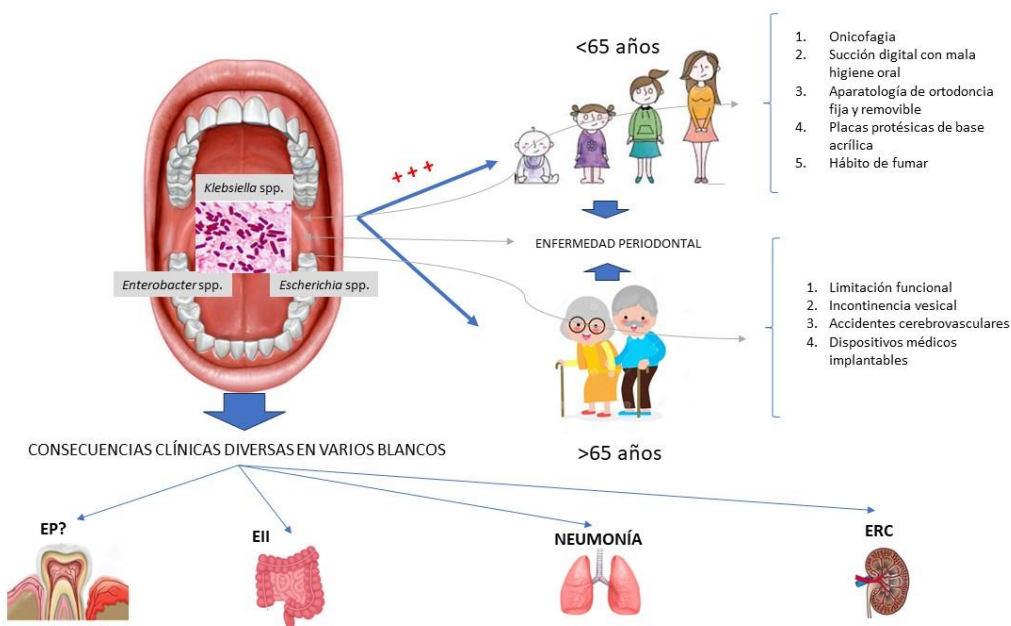
3.3.4. Posible rol patogénico en la enfermedad periodontal: en efecto, un estudio muy importante publicado en el año 2016 por Vieira Ana y colaboradores [36], determinó la prevalencia y niveles de especies patogénicas de relevancia médica en la microbiota subgingival de individuos con distinto estatus periodontal, demostrando que las especies bacterianas más relacionadas con la inflamación periodontal y la destrucción tisular, tanto a nivel de sitio como de paciente, fueron *Neisseria* spp., *P. aeruginosa*, *Olsenella uli*, *Hafnia*

alvei, *Filifactor alocis*, y enterobacterias como *S. marcescens*. En adición a esta evidencia, Pontes et al., [34] quienes estudiaron la prevalencia y susceptibilidad antimicrobiana de bacilos Gram negativos en sitios periodontales patológicos, pudieron concluir en función de sus observaciones, una alta prevalencia y diversidad de bacilos Gram negativos con baja sensibilidad a betalactámicos integrando la microbiota subgingival asociada con periodontitis (Figura 1).

4 Discusión

Enterobacteriaceae es una familia que abarca varias especies bacterianas de amplia importancia clínica, ya que muchas de ellas exhiben altos niveles de resistencia a los antimicrobianos, la cual puede ser mediada por mecanismos enzimáticos y no enzimáticos; codificados en genes intrínsecos o adquiridos por elementos genéticos móviles [46]. En efecto, los *Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación y a carbapenemes son clasificados por la OMS como patógenos prioritarios [47]. El mecanismo de resistencia a antibióticos de mayor impacto clínico y terapéutico, es para muchas bacterias Gram negativas como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *E. cloacae* y *Aeromonas* spp, la producción de enzimas del tipo β -lactamasas (BLEE y carbapenemasas) que hidrolizan el anillo β -lactámico de un amplio grupo de antimicrobianos, desde penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera generación, hasta monobactámicos y carbapenemes. En función del tipo de enzima expresada, esta resistencia puede extenderse a inhibidores suicidas como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, incluso, abarcar otras clases de antibióticos como, trimetoprima sulfametoxazol, quinolonas y aminoglucósidos [46, 48].

Figura 1. Prevalencia, determinantes y efectos de la colonización asintomática de *Enterobacteriaceae* en el tracto aerodigestivo alto



Leyenda: EP= enfermedad periodontal; ERC= enfermedad renal crónica; EII= enfermedad inflamatoria intestinal; += prevalencia aumentada.

Explicación: En base a la revisión realizada, los géneros *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, y *Escherichia spp.*, fueron los grupos de enterobacterias dominantes tanto en cavidad oral como orofaringe. Los determinantes de este patrón de colonización pueden variar según la edad, reconociéndose fundamentalmente a los hábitos parafuncionales con deficiente higiene en sujetos infanto-adolescentes, y el estado clínico terminal o portación de dispositivos médicos en los sujetos adultos mayores. Las consecuencias de esta portación pueden aumentar la probabilidad de cuadros infecciosos e inflamatorios, tanto a nivel oral como extraoral. Estas últimas condicionadas por factores genéticos y microbianos del hospedador.

Desde el punto de vista morfológico, estructural y fisiológico, las *Enterobacteriaceae* se corresponden con bacilos Gram negativos, anaerobios facultativos, no formadores de esporas y, en su mayoría, habitantes normales del tracto intestinal de humano y animal. Las infecciones causadas por estas bacterias, resultan frecuentemente de la translocación desde un nicho habitual a otro no habitual [19]. Adicionalmente, las infecciones causadas por cepas productoras de BLEE o de carbapenemasas (EPC), se asocian con un aumento en las tasas de mortalidad, tiempo prolongado hasta una terapia efectiva, larga estancia hospitalaria y elevados costes sanitarios [49, 50]. Paralelo a esto, se ha establecido que, la microbiota oral bajo disbiosis, contiene la abundancia relativa más alta de *Enterobacteriaceae* comparado a otros sitios mucosos [51]. En función de estos datos, consideramos relevante resumir y analizar la evidencia disponible acerca de las consecuencias, prevalencia y determinantes de colonización de este grupo de bacterias Gram negativas en un nicho no habitual para ellas, como es la boca y la orofaringe, discriminando entre grupos seniles y no seniles. Esto con el fin de reconocer grupos de riesgo para la portación y potencialmente, para el desarrollo de infecciones oportunistas mediadas por cepas portantes de genes de resistencia a antibióticos.

En base a la revisión realizada, no se encontró diferencias importantes en la tasa de portación de *Enterobacteriaceae* entre orofaringe y cavidad oral, bordeando en ambos casos el 40% en promedio, independientemente de variables demográficas y clínicas; siendo comparable con la estadística reportada por el estudio de Philpot y colaboradores [25], realizado en Malasia y publicado en los años ochenta. En el mismo, la portación oral de *Enterobacteriaceae* se informó en un 36% para adultos y 46% para niños. Sin embargo, estudios que datan de los años setenta [21] y noventa [52], comunicaron tasas de colonización oral para enterobacterias menores al 20%. Estos datos sugieren un incremento en la prevalencia de portación oral de *Enterobacteriaceae* en los últimos veinte años.

Al comparar la epidemiología oral de *Enterobacteriaceae* con la reportada en otros sitios como mucosa rectal, se obtiene una diferencia cuantitativa más no cualitativa. En efecto, el estudio de Padilla et al., [53] reportó una prevalencia del 14.4% de enterobacterias en zona rectal, recayendo el mayor riesgo de colonización en sujetos con historia de intervención quirúrgica o en los expuestos previamente a antibióticos. Respecto al perfil de especies, el estudio de Padilla y colaboradores informó una alta tasa de aislamiento de *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *E. coli*; concordando con nuestra revisión, en la cual, los taxones más frecuentes, tanto en las colonizaciones orales como orofaríngeas, fueron *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp y *E. coli*. Este fenómeno le otorga un papel relevante a la transmisión oro-fecal en la colonización oral-rectal de *Enterobacteriaceae*.

Al considerar la influencia de variables demográficas en la tasa de portación oral de enterobacterias, se obtuvo que, el grupo de infanto-adolescentes ostenta mayor probabilidad de estar colonizado respecto de sujetos adultos jóvenes y de mediana edad. Esta tendencia, posiblemente, está condicionada por la mayor prevalencia en infanto-adolescentes de hábitos parafuncionales como la onicofagia, así como de pobres hábitos de higiene [27]. No hay estudios que comparen la portación de enterobacterias en orofaringe entre distintos grupos etarios; la evidencia disponible demuestra que entre el 38 y 40% de la población adulta mayor y senescente porta enterobacterias en dicho hábitat, contrastando con la frecuencia de portación informada en otros sitios. En efecto, se ha reportado una tasa de colonización rectal del 14.4% en la población adulta mayor [53]. Esta diferencia en la carga de enterobacterias entre recto y orofaringe en un grupo etario vulnerable vinculado a la inmunosenescencia, explica la alta frecuencia de neumonía que se ha informado en pacientes ancianos internados en geriátricos [54]; reconociéndose como factor de riesgo significativo para la portación orofaríngea de bacterias resistentes a antibióticos, como BLEE-*Enterobacteriaceae*, en este grupo poblacional, la historia personal de eventos cerebro-vasculares. Por otro lado, varios estudios demuestran la eficacia del cuidado oral profesional en reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la neumonía adquirida en residencias de ancianos [54, 55].

A nivel taxonómico, los grupos bacterianos de la familia *Enterobacteriaceae* que mostraron dominancia tanto en cavidad oral como en orofaringe fueron los géneros *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., y *Escherichia* spp. Sin embargo, a nivel de especie, se encontraron ligeras discrepancias entre los dos hábitats, ya que, *E. cloacae* fue la especie más prevalente en cavidad oral; en orofaringe, lo fue *K. pneumoniae*. En ambos sitios se reporta la presencia secundaria de *E. coli* y *E. aerogenes*. Este resultado, probablemente, explique la alta frecuencia de *K. pneumoniae* y *E. coli* reportada por Tadesse S., et al., [56] a nivel de muestras clínicas de pacientes etíopios con sospecha de infección, tanto internados como ambulatorios. Un estudio realizado en Tanzania indica que *E. coli* y *K. pneumoniae* son las especies de enterobacterias más prevalentes en muestras clínicas. Wilson y Gaido indican que *E. coli* es la causa más frecuente de infecciones, y, se informaron hallazgos similares en Bahrein [57].

Respecto al fenotipo de resistencia, la revisión realizada permitió establecer que, para enterobacterias orales, el antibiótico menos activo fue la amoxicilina seguida de ampicilina; presentando mejor rendimiento los betalactámicos asociados a inhibidores suicidas. Este patrón contrasta con el reporte de Goncalves et al., [30] quienes obtuvieron de nichos subgingivales en pacientes con periodontitis crónica, cepas de enterobacterias susceptibles a grupos de antibióticos como cefalosporinas, aztreonam, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluorquinolonas. Estos datos sugieren que el perfil de respuesta a los antimicrobianos entre cepas de enterobacterias orales, posiblemente varía de un nicho a otro; en efecto, del análisis sobre la actividad antimicrobiana frente a enterobacterias procedentes de orofaringe, se obtuvo que, el antibiótico menos activo para el total de especies aisladas fue la ampicilina seguida de las cefalosporinas; los carbapenémicos como imipenem y meropenem, aminoglucósidos, sulfametoxazol y betalactámicos asociados a inhibidores suicidas fueron los grupos de antibióticos que demostraron mejor rendimiento frente a especies como *E.coli*, *K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *R. planticola*, *Rahnella.sp.*, *S. marcescens*, y *M. morgani*. En base al estudio de Le y colaboradores, el 100% de los aislados de *E.coli* procedentes de orofaringe presentaron multidrogoresistencia, dado la portación de genes codificantes de BLEE como el grupo CTX-M9; frente a estos aislados, las únicas drogas que demostraron eficiente actividad fueron los carbapenémicos (imipenem y meropenem) [37]. Los pacientes, de los cuales se obtuvieron estas cepas con fenotipo MDR, correspondían a sujetos seniles internados en casas de reposo de larga estancia; de hecho, muchos estudios asocian el riesgo de portación y diseminación de las enterobacterias productoras de BLEE con salas quirúrgicas, estancia hospitalaria prolongada, terapia inapropiada, uso de catéteres permanentes, y enfermedades graves [58].

Sobre los factores que influyen en la colonización oral u orofaríngea de enterobacterias, se encontraron diferencias en función de la edad. En sujetos seniles, se reconocen como principales determinantes, el deterioro funcional de los pacientes vinculado a estados terminales o enfermedad severa, alimentación a través de sonda, incontinencia vesical y enfermedad renal crónica en estado avanzado. Si comparamos estos resultados con evidencia más precoz, se encuentran concordancias; en efecto, en la investigación de Samaranayake et al, publicado en 2004 [31], el 71% de los participantes portaban más de 50 años y usaban medicación antihipertensiva, antiglucemiante, psiquiátrica, cardíaca y antiácida. Estos datos sugieren que, en sujetos de edad avanzada la afectación sistémica sería uno de los principales contribuyentes para la adquisición y portación de *Enterobacteriaceae* en cavidad oral u orofaringe. Adicionalmente, nuestro consenso es comparable a lo reportado por Tada et al., [59] quienes reportaron una tasa de aislamiento del 16% de *E. cloacae* en las muestras de placa dental de personas que requirieron atención sistémica. Paralelo a esto, Tada y su grupo [59], informaron la existencia de asociación entre la colonización oral por patógenos oportunistas y la incidencia de neumonía en pacientes hospitalizados, encontrándose entre ellos *E. coli* y *E. cloacae* en la placa dental de ocho pacientes.

En menores de 65 años, la presente revisión reconoció variedad de factores contribuyentes a la colonización oral u orofaríngea de *Enterobacteriaceae*, desde la portación oral de dispositivos, hábitos parafuncionales, tabaquismo, enfermedad periodontal e higiene oral deficiente. Así mismo, Pathak y colaboradores [32], encontraron que los dispositivos intraorales son uno de los principales factores que rigen el cambio de la compleja comunidad comensal de la cavidad bucal hacia la fuente de patógenos, al proporcionar un sitio adicional de adhesión y unión en forma de biopelículas, actuando, como un reservorio bacteriano patógeno. Adicionalmente, el estudio de Pathak et al. [32], detectó amplias variedades de bacterias asociadas con dispositivos de ortodoncia, como miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, bacterias anaeróbicas como géneros *Lactobacillus* y *Streptococcus*; bacilos Gram positivos, como género *Bacillus* sp., y hongos del género *Cándida*. En contraposición, en el estudio de Conti et al. [39], no se pudo probar correlación entre la presencia de microorganismos y las prótesis orales. Este resultado puede estar relacionado con el pequeño número de usuarios de prótesis dentales en la muestra.

Según el estudio de Baydas et al. [29], los hábitos parafuncionales como la onicofagia puede provocar la autoinoculación de patógenos y la transmisión de infecciones a otras partes del cuerpo, con mayor riesgo de transmisión de enterobacterias por vía fecal-oral en los sujetos que se muerden compulsivamente las uñas en comparación con los sujetos sin hábito. El

estudio de Kamal y Bernard [28], concuerdan con lo descrito anteriormente; en efecto, ellos observaron que en los niños, la presencia de hábitos perniciosos como chuparse los dedos o morderse las uñas, acompañado de un mal mantenimiento de la higiene, podría resultar en condiciones sistémicas debilitantes, ya que, estos hábitos asociados a higiene oral deficiente darían paso a un mayor acumulo de placa dental, favoreciendo la colonización de numerosos microorganismos, como es el caso de las enterobacterias, destacándose entre ellas, *E. coli*, seguida por especies de *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*, cuya diseminación a través de la cavidad bucal, puede desembocar en infecciones locales y sistémicas [28]. Por otra parte, Tischendorf y colaboradores [60], informaron en su estudio que los ERC son importantes patógenos, capaces de mediar enfermedad en los pacientes que los portan. En este estudio se pudo encontrar un 16,5% de infecciones en pacientes que se encontraban colonizados con ERC, y dentro de esto, los hombres representaron entre el 33% y el 69%, siendo *K. pneumoniae* una de las enterobacterias más examinadas. Por esta razón, las infecciones por ERC han sido asociadas a una tasa de mortalidad considerable de entre el 30% al 75%. Otros factores como estancia hospitalaria prolongada, un peor estado de salud general, enfermedades comórbidas, y limitadas opciones antimicrobianas para tratar estas infecciones, también contribuyen a esta alta tasa de mortalidad [60].

En relación al impacto médico de la colonización asintomática por este grupo de organismos, se ha propuesto que las enterobacterias, al ser patógenos oportunistas en pacientes con enfermedad renal crónica de estadio avanzado, pueden conducir a un aumento potencial de episodios infecciosos e inflamatorios resistentes en estos pacientes, contribuyendo a la progresión de la enfermedad renal. Según Costa y colaboradores [26], la acumulación de toxinas urémicas en pacientes con insuficiencia renal avanzada, y los consiguientes cambios en el ecosistema oral, pueden actuar como factores de selección en el microbioma bucal, llevando a una disbiosis, con proliferación de patobiontes. Sobre esto último, estudios en modelos animales han demostrado que las cepas de *K. pneumoniae* con capacidad de colonizar eficientemente el tracto intestinal y diseminarse de forma robusta de un sitio a otro y de un hospedador a otro, son aquellas denominadas como “hipervirulentas”, por expresión de cápsula [61] y multidrogoresistencia [42], ambos fenotipos vinculados con la portación de genomas accesorios en estas cepas patobiontes de *K. pneumoniae*. [62]. Este genoma accesorio estaría conformado por plásmidos y loci génicos cromosomales, siendo el responsable de dividir a las cepas de *K. pneumoniae* en oportunistas, hipervirulentas y multidrogoresistentes. Las primeras serían capaces de causar enfermedad en pacientes críticos e inmunocomprometidos, las segundas mediarían enfermedad en sujetos inmunocompetentes saludables, y las terceras se comportarían, también, como oportunistas pero causando infecciones difíciles de tratar. Por tanto, es este genoma accesorio el que

determinará si una colonización aero-digestiva alta de *K. pneumoniae*, permanece asintomática o evoluciona a la enfermedad [62]. Adicionalmente, cepas patobiontes de *E. coli* caracterizadas por poseer un fenotipo adherente e invasivo han sido relacionadas con el inicio y progresión de la enfermedad inflamatorio intestinal, por poseer factores estimuladores que disparan la activación del sistema inmune intestinal [63]. En efecto, una revisión sistemática con metaanálisis demostró un incremento sustancial en la prevalencia de estas cepas patobiontes de *E. coli* en pacientes con EII comparado a controles, con un OR de 2,82 para colitis ulcerativa y de 3,27 para enfermedad de Crohn [64], atribuyendo de esta forma un rol patogénico a las cepas “adherentes e invasivas” de *E. coli* en la EII.

En torno al impacto odontológico que tendría la colonización oral asintomática de Enterobacterales, estudios demuestran la presencia de estas bacterias en proporciones mayores en bolsas periodontales de pacientes con periodontitis respecto de individuos periodontalmente sanos [30, 34-36,65] y, en función de las observaciones de Vieira y colaboradores [36], esta colonización subgingival de enterobacterias es independiente de la velocidad de avance de la enfermedad; por el contrario, Botero et al.[65], demostraron en el año 2007 la presencia de enterobacterias en nichos subgingivales de pacientes con periodontitis agresiva con una frecuencia significativamente más alta, respecto de sujetos con periodontitis crónica y periodontalmente sanos. Adicionalmente, evidencia fuerte ubicó a las *Enterobacteriaceae* como patógenos no clásicos vinculados con la patogénesis de la enfermedad periodontal, pudiendo promover la progresión de la misma, tras detectar por revisión sistemática niveles y prevalencia significativamente más alta de enterobacterias en pacientes con esta condición respecto de sujetos periodontalmente sanos, siendo su presencia especialmente importante en las formas agresivas de periodontitis [66]. En concordancia, una revisión del año 2014 sobre la microbiología periodontal de América Latina concluyó que, los bacilos entéricos Gram negativos, al igual que los Herpes virus, podrían ejercer un rol importante en la patogénesis de la enfermedad periodontal en población latinoamericana, en la cual, la enfermedad periodontal severa es prevalente, fundamentalmente en grupos negros y mestizos, vinculado a factores como la pobreza, acceso limitado a los servicios para el cuidado de la salud incluyendo el cuidado periodontal [67]. Se requieren más estudios clínicos observacionales analíticos y longitudinales, además de preclínicos, para confirmar la contribución de los bacilos entéricos Gram negativos en la patogénesis de la enfermedad periodontal de rápido avance.

5 Recomendaciones

Ante los resultados de esta revisión bibliográfica, es importante que los profesionales de la salud oral indaguen, a través de una adecuada anamnesis sobre los determinantes de colonización aero-digestiva alta de enterobacterias para identificar potenciales portadores de este grupo bacteriano y fortalecer en ellos las medidas de higiene bucodental, higiene de manos y uso controlado de antibióticos; como posibles factores a intervenir para evitar complicaciones sistémicas infecciosa e inflamatoria, a pesar de ser un tema poco abordado en el área odontológica.

6 Conclusiones

La presencia de *Enterobacteriaceae* en nichos no habituales como boca y orofaringe es significativa, siendo los géneros *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Escherichia* los grupos dominantes en ambos hábitats, los cuales estarían mayormente representados por cepas con susceptibilidad decrecida a antibióticos betalactámicos como amoxicilina y ampicilina; presencia que en base a la evidencia analizada en esta revisión, sería favorecida y amplificada por un entorno inflamatorio como el proporcionado por la enfermedad periodontal, además de otros factores o determinantes que varían según la edad. Esta portación asintomática de enterobacterias en el tracto aero-digestivo alto prevalece en sujetos infanto-adolescentes, y tiene implicaciones sistémicas de naturaleza infecciosa e inflamatoria, solo, en hospedadores genéticamente predispuestos o inmunológicamente comprometidos o con una disbiosis intestinal preexistente inducida por antibióticos. A nivel odontológico, no es posible precisar, aún, el rol que tendrían las enterobacterias en la patogénesis de la enfermedad periodontal.

Referencias

1. Farmer J, Farmer M, Holmes B. The Enterobacteriaceae: general characters. In Borriello SP, Murray PR, Funke G (ed), Topley & Wilson's microbiology & microbial infections, 10th ed, vol 2. Hodder Arnold, London, United Kingdom, 2005, p. 1317–1359.
2. Wilson H, Török ME. Extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Microbial genomics. 2018; 4(7): 1-14. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000197>.
3. Novosad SA, Fike L, Dudeck M, Allen K, Edwards J, Edens C, et al. Pathogens causing central-line-associated bloodstream infections in acute-care hospitals—United States, 2011–2017. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;41:(3)313–319. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915083/>
4. World Health Organization. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance: 2014 Summary. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HSE-PED-AIP-2014.2>
5. Luo S, Li W, Li Q, Zhang M, Wang X, Wu S, Li Y. Causal effects of gut microbiota on the risk of periodontitis: a two-sample Mendelian randomization study. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1160993. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1160993>
6. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, Gilliland MG 3rd, Hayashi A, Imai J, et al. The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. Cell. 2020;182(2):447-462.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.048>
7. Abdul-Azees PA, Wang H, Chun Y-HP, et al. Changes in oral health during aging in a novel non-human primate model. GeroScience. 2023;46(2):1909–1926. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00939-7>
8. Katkowska M, Garbacz K, Kwapisz E, Suligowska K, Kusiak A, Cichońska D, et al. High oral carriage of multidrug resistant Gram-negative bacilli in adolescents: the SOPKARD-Junior study. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1265777. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1265777>
9. Margiotta E, Miragoli F, Callegari ML, Vettoretti S, Caldiroli L, Meneghini M, et al. Gut microbiota composition and frailty in elderly patients with Chronic Kidney Disease. PLoS One. 2020;15(4):e0228530. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228530>
10. Zhong H, Ren H, Lu Y, Fang C, Hou G, Yang Z, et al. Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in prediabetics and treatment-naïve type 2 diabetics. EBioMedicine. 2019;47:373–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.048>
11. Caussy C, Tripathi A, Humphrey G, Bassirian S, Singh S, Faulkner C, et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Commun. 2019;10(1):1–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09455-9>
12. Rathbun KP, Bourgault AM, Sole ML. Oral microbes in hospital-acquired pneumonia: Practice and research implications. Crit Care Nurse. 2022;42(3):47–54. DOI: <https://doi.org/10.4037/ccn2022672>
13. Kwun J-S, Kang S-H, Lee H-J, Park H-K, Lee W-J, Yoon C-H, et al. Comparison of thrombus, gut, and oral microbiomes in Korean patients with ST-elevation myocardial infarction: a case–control study. Exp Mol Med. 2020;52(12):2069–79. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00543-1>
14. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev. 2019;99(4):1877–2013. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
15. Pisani A, Rausch P, Bang C, Ellul S, Tabone T, Marantidis Cordina C, et al. Dysbiosis in the gut Microbiota in patients with inflammatory bowel disease during remission. Microbiol Spectr. 2022;10(3). DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00616-22>

16. Palmas V, Pisanu S, Madau V, Casula E, Deledda A, Cusano R, et al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Sci Rep.* 2021;11(1). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84928-w>
17. Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J.* 2012;6(2):320–9. DOI: https://doi.org/10.1038/ismej.2011.1_09
18. Boopathi S, Priya PS, Haridevamuthu B, Nayak SPRR, Chandrasekar M, Arockiaraj J, et al. Expanding germ-organ theory: Understanding non-communicable diseases through enterobacterial translocation. *Pharmacol Res.* 2023;194(106856):106856. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106856>
19. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *New Engl. J. Med.* 1969 Nov; 281(21): 1137-1140. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm196911202812101>
20. Makkonen TA, Borthen L, Heimdahl A., Joensuu H, Lehtonen O, Nord CE. Oropharyngeal colonisation with fungi and gram-negative rods in patients treated with radiotherapy of the head and neck. *Brit. J. oral Maxillofac. Surg.* 1989;27(4): 334-340. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(89\)90048-X](https://doi.org/10.1016/0266-4356(89)90048-X)
21. Hable KA, Washington JA, Herrmann EC. Bacterial and viral throat flora. Comparison of findings in children with acute upper respiratory tract disease and in healthy controls in winter. *Clin. Pediatr.* 1971;10(4): 199-203. <http://dx.doi.org/10.1177/000992287101000405>
22. Rahal JJ, Meade H, Bump C, Reinauer A. Upper respiratory tract carriage of gram-negative enteric bacilli by hospital personnel. *J. Am. dent. Ass.* 1970; 214(4): 754-756. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/357411>
23. Butt HL, Clancy RL, Cripps AW, Murree K, Saunders NA, Sutherland DC, et al. Bacterial colonization of the respiratory tract in chronic bronchitis. *Aust J Med.* 1990; 20(1): 35-38. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.1990.tb0036>
24. Marsh PD, Percival RS, Challacombe SJ. The influence of denture-wearing and age on the oral microflora. *J. dent. Res.* 1992; 71(7):1374-1381. <http://dx.doi.org/10.1177/00220345920710070501>
25. Philpot CR, McDonald PJ, Chai KH. Significance of enteric gram negative bacilli in the throat. *J. Hyg.* 1980 Oct; 85(2): 205-210. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7005325/>
26. Costa C, Merino A, Ferreira, C, Campos C, Silva N, Pereira L, et al. Characterization of Oral Enterobacteriaceae Prevalence and Resistance Profile in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Frontiers in microbiology.* 2021 Dec;(12):1-9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.736685>
27. Chinnasamy A, Ramalingam K, Chopra P, Gopinath V, Bishnoi GP, Chawla G. Chronic nail biting, orthodontic treatment and Enterobacteriaceae in the oral cavity. *J Clin Exp Dent.* 2019;11(12):1157-1162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31824597/>
28. Kamal F, Bernard R. Influence of nail biting and finger sucking habits on the oral carriage of Enterobacteriaceae. *Contemporary Clinical Dentistry.* 2015; 6(2):211-214. <http://dx.doi.org/10.4103/0976-237x.156048>
29. Baydas B, Uslu H, Yavuz I, Ceylan I, Dağsuyu IM. Effect of a chronic nail-biting habit on the oral carriage of Enterobacteriaceae. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22(1): 1–4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-302x.2007.00291.x>
30. Gonçalves MO, Coutinho-Filho WP, Pimenta FP, Pereira GA, Pereira JA, Mattos-Guaraldi AL, et al. Periodontal disease as reservoir for multi-resistant and hydrolytic enterobacterial species. *Letters in Applied Microbiology.* 2007; 44(5) 488–494. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-765x.2007.02111.x>
31. Hägg, U, Kaveewatcharanont P, Samaranayake Y, Samaranayake L. The effect of fixed orthodontic appliances on the oral carriage of *Candida* species and Enterobacteriaceae. *European Journal of Orthodontics.* 2004;26(6):623–629. <https://academic.oup.com/ejo/article/26/6/623/392334>

32. Pathak AK, Sharma DS. Biofilm Associated Microorganisms on Removable Oral Orthodontic Appliances in Children in the Mixed Dentition. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2013;37(3): 335-340. <http://dx.doi.org/10.17796/jcpd.37.3.92230h6256v8697t>
33. Kitamoto S, Kamada N. Periodontal connection with intestinal inflammation: Microbiological and immunological mechanisms. *Periodontol*. 2022 Jun;89(1):142-153. <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12424>
34. Pontes C, Picão R, Casas M, Souto R, Vieira P. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacilli in subgingival biofilm associated with periodontal diseases. *Journal of Periodontology*. 2022;93(1):69–79. <http://dx.doi.org/10.1002/jper.20-0829>
35. Jepsen K, Falk W, Brune F, Cosgarea R, Fimmers R, Bekereditian-Ding I, et al. Prevalence and Antibiotic Susceptibility Trends of Selected Enterobacteriaceae, Enterococci, and Candida albicans in the Subgingival Microbiota of German Periodontitis Patients: A Retrospective Surveillance Study. *Antibiotics*. 2022;11(3):385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35326848/>
36. Vieira AP, Magalhães CB, Hartenbach F, Martins do Souto R, Silva-Boghossian C. Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. *Microbial Pathogenesis*. 2016;94:27–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2015.09.009>
37. Le MN, Kayama S, Yoshikawa M, Hara T, Kashiya S, Hisatsune J, et al. Oral colonization by antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among long-term care facility residents: prevalence, risk factors, and molecular epidemiology. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):45. <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-020-0705-1>
38. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med*. 1978;298(20):1108–1111. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm197805182982002>
39. Conti S, Santos SS, Koga-Ito CY, Jorge AO. Enterobacteriaceae and pseudomonadaceae on the dorsum of the human tongue. *J Appl Oral Sci*. 2009;17(5):375–380. DOI: <https://doi.org/10.1590%2FS1678-77572009000500005>
40. Sreela LS, John B, Sandhya K. The Effects of a Chronic Nail Biting Habit on the Oral Carriage of Enterobacteriaceae and the Study of the Antibiotic Resistance Pattern of the Isolates. *Ann. Int. Med. Den. Res*. 2017; 3(4):19-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.21276/aimdr.2017.3.4.DE6>
41. Leão-Vasconcelos LS, Lima AB, Costa DM, Rocha-Vilefort LO, Oliveira AC, Gonçalves NF, et al. Enterobacteriaceae isolates from the oral cavity of workers in a Brazilian oncology hospital. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(2):121–127. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0036-46652015000200004>
42. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79. DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
43. Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science*. 2017;358(6361):359–365. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aan4526>

44. Chasser KM, McGovern K, Duff AF, Trombetta M, Graham BD, Graham L, Briggs WN, Rodrigues DR, Bielke LR. Enteric permeability and inflammation associated with day of hatch Enterobacteriaceae inoculation. *Poult Sci.* 2021;100(9):101298. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101298>
45. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, et al. The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. *Cell.* 2020;182(2):447-462.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.048>
46. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F, Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of Intensive Care.* 2015;5(1):61. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs13613-015-0061-0>
47. Lawe O, Bennett S. WHO list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed, WHO Department of Communications, 2017. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
48. Amladi AU, Sudarsanam TD, Kandasamy S, Kekre N, Veeraraghavan B, Sahni RD. Evaluation of CHROMagarTMMSuperCARBATM as a phenotypic test for detection of Carbapenemase Producing organisms. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2019;13(9):11-15. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2019/41765.13119>
49. Zhang Y, Chen XL, Huang AW, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies. *Emerging Microbes & Infections.* 2016; 5(3): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/emi.2016.22>
50. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to enterobacteriaceae: results of a systematic literature review and metaanalysis. *Open Forum Infectious Diseases.* 2018 ; 7(5): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy150>
51. Shin NR, Whon TW, Woo BJ. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol.* 2015;33(9):496-503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>
52. Schmidt-Westhausen A, Schiller RA, Pohle HD, Reichart PA. Oral Candida and Enterobacteriaceae in HIV-I infection: correlation with clinical candidiasis and antimycotic therapy. *J. oral Path. Med.* 1991;20(10):467-72. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1991.tb00405.x>
53. Padilla A, Serrano JJ, Carranza R, García MP. Factores de riesgo de colonización por enterobacterias multirresistentes e impacto clínico. *Revista Esp Quimioter.* 2018;31(3):257-262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166264/>
54. Liu C, Cao Y, Lin J, Ng L, Needleman I, Walsh T, et al. Oral care measures for preventing nursing home-acquired pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):124-126. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012416.pub2>
55. Schwendicke F, Stolpe M, Muller F. Professional oral health care for preventing nursing home-acquired pneumonia: a cost-effectiveness and value of information analysis. *J Clin Periodontol.* 2017;44(12):1236–1244. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12775>
56. Tadesse, S, Mulu W, Genet C, Kibret M, Belete MA. Emergence of High Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Species among Patients in Northwestern Ethiopia Region. *BioMed research international,* 2022;2022:5727638. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/5727638>
57. Kateregga JN, Kantume R, Atuhaire C, Lubowa MN, Ndukui JG. Phenotypic expression and prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in samples collected from patients in various wards of Mulago Hospital, Uganda. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015;16:14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40360-015-0013-1>

58. Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, Sikder MH, Islam MR, Rahman MT, et al. Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. *Biomedicines*. 2023;11(11):2937. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112937>
59. Tada A, Hanada N. Opportunistic respiratory pathogens in the oral cavity of the elderly: Oral microbial communities in the elderly population. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010 ;60(1):1–17, DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00709.x>
60. Tischendorf J, Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2016 ;44(5):539-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.12.005>
61. Young TM, Bray AS, Nagpal RK, Caudell DL, Yadav H, Zafar MA. 2020. Animal Model To Study Klebsiella pneumoniae Gastrointestinal Colonization and Host-to-Host Transmission. *Infect Immun*. 2020;88(11) DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.00071-20>
62. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of Klebsiella pneumoniae. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00004>
63. Smith EJ, Thompson AP, O'Driscoll A, Clarke DJ. Pathogenesis of adherent-invasive Escherichia coli. *Future Microbiol*. 2013;8(10):1289-300. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.13.94>
64. Nadalian B, Yadegar A, Houri H, et al. Prevalence of the pathobiont adherent-invasive Escherichia coli and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(4):852-863. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.15260>
65. Botero JE, Contreras A, Lafaurie G, Jaramillo A, Betancourt M, Arce RM. Occurrence of Periodontopathic and Superinfecting Bacteria in Chronic and Aggressive Periodontitis Subjects in a Colombian Population. *Journal of Periodontology*. 2007;78(4):696–704. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060129>
66. Patini R, Staderini E, Lajolo C, Lopetuso L, Mohammed H, Rimondini L, et al. Relationship between oral microbiota and periodontal disease: a systematic review. 2018 ;22(18):5775–88. DOI: <https://doi.org/10.26355/eurev 201809 15903>
67. Contreras A, Moreno SM, Jaramillo A, Pelaez M, Duque A, Botero JE, et al. Periodontal microbiology in Latin America. *Periodontology 2000*. 2015 ;67(1):58–86. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12074>