

Asociación potencial entre enterobacterias presentes en periodontitis y enfermedades sistémicas

Carlos Martín Ardila Medina

Profesor Asistente Universidad de Antioquia. Presidente Sociedad Colombiana de Periodoncia-Regional Antioquia. Candidato a PhD en Epidemiología.

Carrera 47 No. 20 sur 46 Envigado Antioquia TELF.: 57(4) 3348122.
EMAIL: cmartin@odontologia.udea.edu.co

Resumen

La periodontitis crónica es una enfermedad infecciosa asociada a microorganismos gram-negativos anaerobios. Esta entidad de naturaleza crónica y de alta prevalencia en la población, ha sido relacionada con un riesgo aumentado a infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular, bajo peso al nacer y parto pretérmino. Estudios microbiológicos en pacientes con periodontitis en los cuales se ha detectado la presencia de enterobacterias, muestran gran resistencia a la terapia antimicrobiana, cuadro clínico que se complica debido a la alta prevalencia de sobreinfección por estos microorganismos, afectando la evolución sistémica de los pacientes y la respuesta a la terapia periodontal. Así mismo, el lipopolisacárido presente en su pared, ha demostrado estimular la activación celular y la producción de citoquinas proinflamatorias que podrían aumentar el riesgo de enfermedades sistémicas en estos pacientes. El objetivo de este artículo es proporcionar fundamentos que permitan de alguna manera tomar medidas para enfrentar tal problemática.

Palabras clave: periodontitis, microbiología, enterobacterias, patógenos

Potential association between enterobacteriaceae present in periodontitis and systemic diseases

Summary

The chronic periodontitis is an infectious disease associated to anaerobic gram negative microorganisms. This entity of chronic nature and high prevalence in the population has been associated with increased risk to acute infarct of the myocardium, stroke, low birth weight and preterm infants. Microbiological studies in patients with periodontitis harboring enterobacterias has been detected, show resistant to antimicrobial therapy, clinical situation that is complicated by the high prevalence of overinfection by these microorganisms, affecting the systemic evolution of the patients and response to periodontal therapy. Likewise, the lipopolysaccharide present in its wall, has been shown to stimulate cell activation and the production of pro-inflammatory cytokines, which

might increase the likelihood of systemic diseases in these patients. The aim of this article is to provide foundation to somehow take measures to address this problem.

Key words: periodontitis, microbiology, enterobacteriaceae, pathogens

Recibido para arbitraje: 12/08/2008 **Aceptado para publicación:** 25/11/2008

Introducción

La periodontitis crónica es una enfermedad infecciosa y se ha documentado extensamente el papel de la microflora subgingival en su etiología.^{1, 2} Diferentes estudios han demostrado similitudes en los periodontopatógenos y han encontrado que en los pacientes con periodontitis crónica, están presentes y en forma conjunta, la mayoría de los siguientes microorganismos: *Porphyromona gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Peptoestreptococo micros*, *Treponema denticola* y *la Prevotella intermedius*.^{3,4} Sin embargo, algunas investigaciones han demostrado que la frecuencia relativa de cada especie bacteriana varía entre poblaciones de diferentes orígenes geográficos, concluyendo que la prevalencia de patógenos periodontales específicos cambia entre individuos del mismo ambiente y entre distintas etnias y países.⁵⁻¹⁰ Además de los ya mencionados, en los ambientes subgingivales de algunos pacientes con periodontitis crónica, se han encontrado otros microorganismos tales como las enterobacterias. No obstante, la frecuencia de este fenómeno también es diversa entre diferentes regiones del mundo.^{6, 11-16}

Algunas investigaciones han reportado que no todos los pacientes, ni los sitios del diente responden uniforme y favorablemente a la terapia mecánica convencional, y que esto es explicado en parte por la composición microbiana de la placa subgingival. Slots,¹¹ Listgarten¹⁷ y Handal,¹⁸ hallaron en diferentes estudios, que en pacientes tratados con terapia mecánica tradicional no había mejoría en aquellas bolsas periodontales que presentaban enterobacterias.

En algunas regiones del mundo se necesitan protocolos adecuados para el tratamiento de la periodontitis crónica, debido a que la presencia de enterobacterias en placa subgingival le proporciona características microbiológicas particulares a tales poblaciones.⁵ Por consiguiente, es importante buscar terapéuticas basadas en las particularidades que tiene la enfermedad en algunos países, generando nuevo conocimiento en este sentido que contribuya al desarrollo de protocolos específicos. Además, el tratamiento efectivo de la periodontitis crónica tiene implicaciones en la salud pública debido a que esta enfermedad genera discapacidad y deterioro de la calidad de vida, no solo porque produce movilidad y pérdida de los dientes, sino también por su asociación con problemas sistémicos como aterosclerosis, enfermedad coronaria y enfermedades respiratorias, complicaciones obstétricas como parto pretérmino y bajo peso al nacer.^{19, 20}

El objetivo de este artículo es dilucidar el papel de las enterobacterias en la etiología de la periodontitis crónica y sus implicaciones sistémicas, de tal manera que proporcione información pertinente para la adecuación de pautas de tratamiento, que permitan incorporar guías de atención integral al paciente, basadas en la evidencia, las cuales infortunadamente no posee el actual esquema de prestación de servicios de salud en algunos países.

Etiopatogenia

Se ha sugerido que la presencia de bacterias entéricas podría dificultar el cuadro clínico de los pacientes con periodontitis, las cuales podrían llevar a complicaciones sistémicas al entrar en el torrente sanguíneo, induciendo septicemias en pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo, el mayor impacto clínico podría estar relacionado con su capacidad de activar monocitos por parte de su potente LPS ²¹ y contribuir a su activación vía citoquinas.

La exposición al LPS de dichas bacterias es probablemente el mayor estímulo al sistema inmune y uno de los más intensos. El LPS además de estar asociado con shock séptico, produce exacerbación de procesos alérgicos, desviación de respuesta celular Th2 (anticuerpos)

a fenotipo inflamatorio Th1, con base en la inducción de citoquinas. Además, a nivel celular el LPS y las lipoproteínas son iniciadores de mediadores inflamatorios, activación celular, proliferación, inducción e inhibición de apoptosis. ²²

La acción del LPS de bacterias periodontopáticas difiere de la observada en bacterias entéricas y esto puede ser explicado por las diferencias estructurales y bioquímicas de este componente en las diferentes especies. ²³ Cuando el LPS de una bacteria gram-negativa es liberado dentro del plasma es opsonizado por una proteína ligadora específica (LBP) en el suero. La unión LPS-LBP puede iniciar una significativa activación celular dentro del plasma especialmente en monocitos circulantes. El complejo LPS-LBP es reconocido por el CD14 de estas células las cuales se encuentran asociadas con la superficie celular. ²⁴ La unión de CD14 con el complejo LPS-LBP dispara la asociación de las moléculas CD14 ocupadas con un receptor de señalización. Esto estimula al fagocito a sintetizar una serie de citoquinas como TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-15. ²⁵ El CD 14 transfiere el LPS a un receptor intramembranal para iniciar la traducción de señal (Toll like receptor TLRs). La familia TLR consiste de receptores expresados en las células involucradas en la respuesta inmune innata como son el monocito, el macrófago, la célula dendrítica y el polimorfonuclear, en la célula T y la célula B. ²⁶ En el humano el primer TLR caracterizado fue el TLR4 al cual se le ha atribuido el reconocimiento del LPS. ²⁶ Tapping y colaboradores ²⁷ compararon las citoquinas proinflamatorias derivadas de la activación del TLR2 con la activación del TLR4 estimulados en ambos casos con LPS de la enterobacterias *E. coli* y *S. minnesota*, mostrando que una vez bloqueado el TLR4 se evidencia una disminución significativa en la producción de citoquinas (TNF alfa e IL8) a diferencia de la producción en los casos en que fue bloqueado el TLR2. Este estudio sugiere que el TLR4 es un receptor de señalización restringido a los LPS derivados de la familia *Enterobacteriaceae*. ²⁷

Numerosos estudios han comparado la producción de citoquinas por monocitos retados con LPS de *P. gingivalis*, con la producción de ellas por monocitos enfrentados con *E. coli*, mostrando resultados contradictorios. Mientras que Aspira ²⁸, encontró que el LPS de *P. gingivalis* tiene la misma habilidad para la producción de citoquinas, Bainbridge y colaboradores ²⁹ reportaron que *P. gingivalis* mostraba menor habilidad para la producción de citoquinas. Ogawa y Uchida ²¹ mostraron que el LPS de *P. gingivalis* presentaba menor habilidad para la producción de IL-1beta y TNF alfa pero una habilidad similar para la producción de IL 6. Roberts y colaboradores ³⁰ compararon el efecto de los LPS de *E. coli* y *P. gingivalis* en su capacidad de producción de IL-1beta y TNF alfa encontrando que ambos tipos de LPS activan las citoquinas. De esta manera las

enterobacterias en placa subgingival de pacientes con periodontitis aumentarían el riesgo de enfermedad cardiovascular, el bajo peso al nacer y el parto pretérmino.^{19, 20}

Epidemiología

La prevalencia de las enterobacterias varía entre diferentes regiones del mundo.⁸⁻¹⁵ En Suecia se reportó la presencia de entéricos en 34.9% de las muestras siendo las especies más representativas *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca*.³¹ Similares resultados fueron encontrados, en adultos estadounidenses con periodontitis avanzada. Allí, la presencia de enterobacterias especialmente *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, fue del 28%.³² En estudios multicéntricos realizados en Colombia, Chile y España se reportaron prevalencias del 36% y 17.6% en Colombia y Chile respectivamente, mientras que en España no se encontraron entéricos.^{5, 14, 15} Las especies más frecuentemente encontradas en el estudio realizado en Colombia fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. Estos hallazgos confirman que los microorganismos no residentes usualmente constituyen menos del 1% de la cantidad total viable en una muestra subgingival. En una población Rumana con periodontitis, se reportó la presencia de entéricos en el 61.1% de los pacientes.³ En una investigación realizada en Sudán se demostró la presencia de enterobacterias en el 92% de los pacientes pero contrario a un estudio en Noruega, en el cual ninguno de los pacientes fue positivo para estos microorganismos.⁹ En el Brasil se han observado prevalencias del 31.2% de entéricos en placa subgingival, encontradas principalmente en bolsas periodontales profundas.³³ La frecuencia de enterobacterias en otros países son: República Dominicana 67%¹¹ y China 57%.³⁴ Es importante anotar que los estudios realizados en Colombia asocian la presencia de entéricos a condiciones demográficas y características culturales del país.^{14, 15}

Respuesta al tratamiento con antimicrobianos

Las enterobacterias son habitantes usuales del tracto genitourinario y gastrointestinal humano.³⁵ Ellas causan infecciones como bacteremias³⁶, endocarditis infecciosas³⁷ e infecciones del tracto urinario.³⁵ Se ha encontrado también que colonizan otra variedad de sitios incluyendo la cavidad bucal.³⁸ Estos microorganismos se han asociado con lesiones de la mucosa oral en pacientes inmunocomprometidos,³⁹ infecciones endodónticas⁴⁰ y periodontitis.^{3, 5, 8, 11-17, 41}

Sobre las dos últimas décadas, se ha reconocido que las enterobacterias presentan una resistencia antibacteriana incrementada a la mayoría de antibióticos usados actualmente.⁴² La penicilina es el agente antimicrobiano más frecuentemente utilizado. Debido a su efectividad, toxicidad mínima y relativo bajo costo, se convierte en la primera línea de elección en las infecciones odontogénicas. Las penicilinas incluyen la G, la V y la amoxicilina. Las dos primeras son altamente activas contra cocos Gram-positivos y la última presenta un espectro Gram-negativo mejorado. Los inhibidores de la beta lactamasa, tales como el clavulanato, se utilizan para extender el espectro de la penicilina contra los microorganismos que producen tal proteína.

La resistencia bacteriana a las penicilinas se ha convertido en un problema de gran significancia clínica debido a su amplio uso durante muchos años.⁴³ El desarrollo de resistencia de los entéricos a la beta lactamasa puede ser mediada por alteraciones en la expresión o afinidades de ligamiento de la penicilina a las proteínas. Además, ocasionalmente la resistencia ha sido asociada con la producción de beta lactamasa.³⁵ Es

así como las enterobacterias han mostrado resistencia a la amoxicilina y a la amoxicilina/clavulánico, en estudios realizados en Estados Unidos, Noruega, Brasil, Suecia y Colombia.^{11, 13-15, 17, 18, 44}

Estudios de vieja data en donde se aislaron enterobacterias mostraron que el 100% fueron susceptibles a la eritromicina.^{45, 46} Heintz ⁴⁷ encontró que más del 90% eran susceptibles, mientras que Stern ⁴⁸ halló que el 61.9% de los entéricos aislados eran susceptibles a este medicamento. Investigaciones más recientes soportan el hallazgo de la disminución con el tiempo de la susceptibilidad de las enterobacterias a la eritromicina. Sedgley ⁴⁹ y Pinheiro ⁵⁰, encontraron 12 cepas de entéricos resistentes a la eritromicina, dos (16.6%) susceptibles y ocho (66.6%) con un patrón intermedio. Estos estudios demostraron que la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la eritromicina, cuando se evalúa frente a enterobacterias, ha incrementado con el paso de los años, lo cual sugiere que estos microorganismos se han vuelto menos susceptibles a este antibiótico.

La azitromicina es capaz de lograr niveles sanguíneos más altos y más sostenidos que la eritromicina, sin los efectos gástricos colaterales.⁵¹ Sin embargo, la azitromicina resultó ser menos efectiva contra los entéricos, siendo susceptibles solamente el 14.2%. ⁵² Además se ha reportado resistencia cruzada entre estos dos medicamentos.

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro con actividad contra aeróbicos y anaeróbicos Gram-positivos y microorganismos Gram-negativos. La doxiciclina es uno de los derivados más activos de la tetraciclina, pero la resistencia bacteriana a cualquier miembro de su clase usualmente resulta en resistencia cruzada a otras tetraciclinas. ⁵⁰ Dahlen ⁴⁴ y Pinheiro ⁵⁰ encontraron que el 13.8% y el 14.3% de las cepas de enterobacterias aisladas en sus investigaciones, fueron resistentes a la tetraciclina. Por otra parte, los estudios de Rams ⁴¹ y Udo ⁴² han mostrado porcentajes mas altos de resistencia a las enterobacterias (58% y 65.1% respectivamente). Estos hallazgos han reducido la utilidad clínica de la tetraciclina.

El cloramfenicol es efectivo contra la mayoría de aerobios y anaerobios, pero su alto potencial para producir anemia aplásica usualmente conduce a seleccionar otro antibiótico más seguro.⁵³ Estudios in Vitro que han evaluado el cloramfenicol, han reportado resistencia a cepas de entéricos entre el 20% y 26% .⁴²

La vancomicina es un antibiótico activo contra bacterias Gram-positivas, sin embargo, debe emplearse solo para tratar infecciones muy serias. La administración de este medicamento es una alternativa efectiva, en pacientes alérgicos a la penicilina, para el tratamiento de endocarditis causada por estreptococo viridans y enterobacterias. Algunos estudios han mostrado alta susceptibilidad de las entéricas a la vancomicina. ^{41, 44} No obstante, ciertas investigaciones han dilucidado la emergencia de enterobacterias resistentes a la vancomicina, especialmente entre *E. faecium* y *E. faecalis*.⁵⁴ Esta resistencia a la vancomicina ha resultado a partir de patógenos nosocomiales y frecuentemente confieren resistencias múltiples a las pocas opciones terapéuticas remanentes.⁵⁵

La ciprofloxacina y la moxifloxacina pertenecen a la familia de las quinolonas. La ciprofloxacina tiene actividad antimicrobiana contra la mayoría de bacilos Gram-negativos y cocos, pero presenta actividad limitada contra la mayoría de Gram-positivos y periodontopatógenos. Ha mostrado resultados favorables contra las enterobacterias en diferentes estudios in Vitro.^{11, 13, 14, 17}

La moxifloxacina es una nueva fluoroquinolona con un espectro de actividad expandido, incluyendo anaerobios y microorganismos Gram-positivos, especialmente aquellos multiresistentes.⁵⁰ Pinheiro ⁵⁰, en un estudio in Vitro, reportó que la moxifloxacina fue uno de los antibióticos más activos contra *E. Faecalis*, demostrando además más actividad comparado con la ciprofloxacina. Además, la moxifloxacina ha demostrado excelente biodisponibilidad, larga vida media, buena distribución tisular y excelente tolerancia.⁵⁶ Estudios recientes también han señalado buena actividad antibacteriana de la moxifloxacina contra periodontopatógenos e infecciones odontogénicas.⁵⁷⁻⁶⁰ Aunque no se conocen estudios que evalúen la efectividad de la moxifloxacina contra las enterobacterias presentes en placa subgingival, se convierte en una alternativa viable contra el potente lipopolisacárido presente en la pared celular de estas bacterias, el cual ha demostrado estimular la activación celular y la producción de citoquinas proinflamatorias que podrían aumentar el riesgo de complicadas enfermedades sistémicas.^{19, 20}

Bibliografía

1. Socransky SS, Haffajje AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000* 1994; 5: 134-44. [[Links](#)]
2. Van Winkelhoff, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 893-98. [[Links](#)]
3. Ali RW, Velcescu C, Jivanescu MC. Prevalence of 6 putative periodontal pathogens in subgingival plaque samples from Romanian adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1996; 23:133-39. [[Links](#)]
4. Socransky SS, Haffajje AD, Cugini M.A, Smith CM, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-44. [[Links](#)]
5. Herrera D, Contreras A, Gamonal J, Otero A, Jaramillo A, Silva N, Sanz M, Botero JE, León R. Subgingival microbial profiles in chronic periodontitis patients from Chile, Colombia and Spain. *J Clin Periodontol* 2008; 35:106-13. [[Links](#)]
6. Sanz M, van Winkelhoff AJ, Herrera D, DelleMijn-Kippuw N, Simon R, Winkel E. Differences in the composition of the subgingival microbiota of two periodontitis populations of different geographic location. A comparison between Spain and The Netherlands. *Eur J Dent Sci* 2000; 108: 383-92. [[Links](#)]
7. Sanz M, Lau L, Herrera D, Morillo J M, Silva A. Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontal microbiology, with special emphasis on advanced molecular techniques: a review. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 1034-47. [[Links](#)]
8. Umeda M, Chen C, Bakker I, Contreras A, Morrison J.L, Slots J. Risk indicators for harboring periodontal pathogens. *J Periodontol* 1998; 69: 1111-18. [[Links](#)]
9. Haffajje AD, Borgen A, Hasturk H, Feres M, López NJ, Socransky SS. Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 996-1002. [[Links](#)]

10. Lopez N J, Socransky S. S., Da S I, Japlit M R, Haffajee A D. Subgingival microbiota of Chilean patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75: 717–25. [[Links](#)]
11. Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* and *Acinetobacter* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5:149-54. [[Links](#)]
12. Ali RW, Bakken V, Nilsen R, Skaug N. Comparative detection frequency of six putative periodontal pathogens in Sudanese and Norwegian adult periodontitis patients. *J Periodontol* 1994; 65:1046-52. [[Links](#)]
13. Barbosa FCB, Mayer MPA, Saba-Chuifi E, Cai S. Subgingival occurrence and antimicrobial susceptibility of enteric rods and pseudomonads from Brazilian periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol*. 2001;16:306-10. [[Links](#)]
14. Botero JE, Arce RM, Escudero M, Betancourth M, Jaramillo A, Contreras A I. Occurrence of periodontopathic and superinfecting bacteria in chronic and aggressive periodontitis subject in a Colombia population. *J Periodontol*. 2007; 78: 696-704. [[Links](#)]
15. Lafaurie GI, Contreras A, Baron A, Botero J, Mayorga-Fayad I, Jaramillo A, et al. Demographic, clinical, and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Colombia: a multicenter study. *J Periodontol* 2007; 78: 629–639. [[Links](#)]
16. Souto R, Colombo AP. Prevalence of *Enterococcus faecalis* in subgingival biofilm and saliva of subjects with chronic periodontal infection. *Arch Oral Biol*. 2008; 53:155-60. [[Links](#)]
17. Listgarten MA, Lai CH, Young V. Microbial composition and pattern of antibiotic resistance in subgingival microbial samples from patients with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993;64:155-61. [[Links](#)]
18. Handal T, Olsen I, Walker CB, Caugant DA. Beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of subgingival bacteria from refractory periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2004 ;19:303-8. [[Links](#)]
19. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 Suppl 4: 3-10. [[Links](#)]
20. Santos-Pereira SA, Giraldo PC, Saba-Chujfi E, Amaral RLG, Morais SS, Fachini AM, Goncalves AKS. Chronic periodontitis and pre-term labour in Brazilian pregnant women: an association to be analysed. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 208–13. [[Links](#)]
21. Ogawa T, Uchida H. Differential induction of IL-1 beta and IL-6 production by the nontoxic lipid A from *Porphyromonas gingivalis* in comparison with synthetic *Escherichia coli* lipid A in human peripheral blood mononuclear cells FEMS. *Immunol Med Microbiol*. 1996;14:1-13. [[Links](#)]

22. Pasare C and Medzhitov R. Toll-Dependent Control Mechanisms of CD4 T Cell Activation. *Immunology* 2004;2:733-41. [[Links](#)]
23. Hamada S, Koga T, Nishihana T, et al. Characterization and immunologic activities of lipopolysaccharides from periodontal bacteria. *Adv Den Res* 1988; 2:284. [[Links](#)]
24. Agarwal S, Piesco NP. Differential Expression of IL-1b, TNF-a, IL-6, and IL-8 in Human Monocytes in Response to Lipopolysaccharides from different. *Microbes. J Dent Res*1995; 74: 1057-65. [[Links](#)]
25. Abul K. Abbas AH, Lichtman JS. *Inmunologia celular y molecular* 2^{da} edición Interamericana. Mc Graw-Hill. 1995. [[Links](#)]
26. Medzhitov R, Preston HP, Janeway CA. Human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 24:394-7. [[Links](#)]
27. Tapping RI, Akashi S, Miyake K, Godowski PJ, Tobias PS. Toll-like receptor 4, but not toll-like receptor 2, is a signaling receptor for Escherichia and Salmonella lipopolysaccharides. *J Immunol* 2000; 165: 5780-7. [[Links](#)]
28. Shapiro RA, Cunningham MD, Ratcliffe K, Seachord C, Blake J, Bajorath J, et al. Identification of CD14 residues involved in specific lipopolysaccharide recognition. *Infect Immun* 1997;65:293-7. [[Links](#)]
29. Bainbridge BW, Page RC, Darveau RP. Serum antibodies to *Porphyromonas gingivalis* block the prostaglandin E2 response to lipopolysaccharide by mononuclear cells. *Infect Immun* 1997;65:4801-5. [[Links](#)]
30. Roberts FA, Richardson GJ, Michalek SM. Effects of *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli* lipopolysaccharides on mononuclear phagocytes. *Infect Immun* 1997;65:3248-54. [[Links](#)]
31. Goldberg S, Cardash H, Browning H. Isolation of enterobacteriaceae from the mouth and potential association with malodor. *J Dent Rest* 1997; 76:1770-75. [[Links](#)]
32. Slots J, Lisgarten M. *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988; 15:85-93. [[Links](#)]
33. Colombo AP, Palmier R, Torres MC, Rosalém W, Mendes MC, Souto R, Uzeda M. Effects of Non-Surgical Mechanical Therapy on the Subgingival Microbiota of Brazilians With Untreated Chronic Periodontitis: 9-Month Results. *J Periodontol* 2005; 76: 778-84. [[Links](#)]
34. Sedgley CM, Samaranayake LP, Chan JC, Wei SH. A 4-year longitudinal study of the oral prevalence of enteric gram-negative rods and yeasts in Chinese children. *Oral Microbiol Immunol* 1997; 12 :183-88. [[Links](#)]

35. Morrison D, Woodford N, Cookson B. Enterococci as emerging pathogens of humans. Society for Applied Bacteriology Symposium Series. 1997; 26: 898-998. [[Links](#)]
36. Murdoch DR, Mirret S, Harrell LJ, Monahan JS, Reller LB. Sequential emergence of antibiotic resistance in enterococcal bloodstream isolated over 25 years. Antimicro Agents Chemother 2002; 46: 3676-8. [[Links](#)]
37. Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. J Antimicro Chemother 2002; 49: 437-44. [[Links](#)]
38. Smyth CJ, Mathews H, Halpenny MK, Brandys H, Colman G. Biotyping, serotyping and phage typing of Streptococcus faecalis isolated from dental plaque in the human mouth. J Med Microbiol 1987; 23: 45-54. [[Links](#)]
39. Wahlin YB, Holm AK. Changes in the oral microflora in patients with acute leukemia and related disorders during the period of induction therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998; 65: 411-7. [[Links](#)]
40. Molander A, Reit C, Dahlen G, Kvist T. Microbiological status of root filled teeth with apical Periodontitis. Int End J 1998; 31: 1-7. [[Links](#)]
41. Rams TE, Feik D, Young V, Hammond BF, Slots J. Enterococci in human Periodontitis. Oral Microbiol Immunol 1992; 7:249-252. [[Links](#)]
42. Udo EE, Al-Sweith N, John P, Chug TD. Antibiotic resistance of enterococci isolated at a teaching hospital in Kuwait. Diag Microbiol Infect Dis 1988; 43: 233-8. [[Links](#)]
43. Appelbaum PC, Spangler SK, Jacobs MR. B lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin clavulanate, ticarciclin, ticarciclin calvulanate, cefoxitin, imipinem and metronidazol of 320 non Bacteroides fragillis Bacteroides isolate and 129 Fusobacterium from 28 US centers. Antimicrobiañ Agent and Chemother 1990; 34: 1546-50. [[Links](#)]
44. Dahlen G, Samuelsson W, Molander A, Reit C. Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from root canal. Oral Microbiol Inmmuno 2000; 15: 309-312. [[Links](#)]
45. Zeldore BJ, Ingle JL. Management of periapical infection: antibiotic sensitivity of bacterial isolated from root canals. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol 1962; 15: 721-6. [[Links](#)]
46. Engstrom B. The significance of enterococci in root canal treatment. Odontologys Revik 1964;15: 87-104. [[Links](#)]
47. Heintz CE, Deblinger R, Oliet S. Antibiotic sensitivities of enterococci isolated from treated root canals. J End 1975; 1: 373-6. [[Links](#)]

48. Stern MH, Dreizen S, Ott T, Levy BM. Analysis of positive cultures from endodontically treated teeth: a retrospective study. *Oral Sur, Oral Med, Oral Pathol* 1990; 69: 366-71. [[Links](#)]
49. Sedgley CM, Lennan SL, Clewell DB. Prevalence, phenotype and genotype of oral enterococci. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 95-101. [[Links](#)]
50. Pinheiro ET, Gomes BP, Drucker DB, Zaia AA, Ferraz CC, Souza-Filho FJ. Antimicrobial susceptibility of *Enterococcus faecalis* isolated from canals of root filled teeth with periapical lesions. *Int J Endo* 2004; 37: 756-63. [[Links](#)]
51. Andrade ED. *Terapeutica Medicamentosa en Odontologia*. Sao Paulo SP, BR. Artes Médicas 2000. [[Links](#)]
52. Fass RJ. In Vitro activity of bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrob Agent Chemother* 1997; 41: 1818-24. [[Links](#)]
53. Moenning JE, Nelson CL, Kholer RB. The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Max Surg* 1989; 47: 976-85. [[Links](#)]
54. Murray BE. Drug Therapy: vancomycin resistant enterococcal infections. *New Eng J Med* 2000; 342: 710-21. [[Links](#)]
55. Shepard BD, Gilmore MS. Antibiotic-resistant enterococci: the mechanism and dynamics of drug introduction and resistance. *Microb Infect* 2002; 4: 215-24. [[Links](#)]
56. Kraseman C, Meyer J, Tilloston G. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 51-63. [[Links](#)]
57. [Tomás I, Tomás M, Alvarez M, Velasco D, Potel C, Limeres J, Diz P](#). Susceptibility of oral obligate anaerobes to telithromycin, moxifloxacin and a number of commonly used antibacterials. *Oral Microbiol Immunol*. 2007Oct; 22(5):298-303. [[Links](#)]
58. [Eick S, Pfister W](#). Efficacy of antibiotics against periodontopathogenic bacteria within epithelial cells: an in vitro study. *J Periodontol*. 2004Oct;75(10):1327-34. [[Links](#)]
59. [Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Höffler U](#). In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol*. 2002Aug;29(8):736-42. [[Links](#)]
60. [Eick S, Selmann T, Pfister W](#). Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm - an in vitro study. [J Clin Periodontol](#). 2004May;31(5):376-83. [[Links](#)]