

## CARIES DENTAL Y MICROBIOTA. REVISIÓN

*DENTAL CARIES AND MICROBIOT. REVIEW*

*García-Castro, Laura.<sup>1</sup>*

*Tello-Guerrero, Gainnina.<sup>1</sup>*

*Álvaro-Ordoñez, Luciano.<sup>1</sup>*

*Perona-Miguel de Priego, Guido.<sup>2</sup>*

### RESUMEN

Cuando ocurre un desequilibrio en el balance de minerales en contacto con la superficie del esmalte dental y el balance es negativo hacia una pérdida de minerales se produce una degradación de la superficie y subsuperficie, este desequilibrio afecta al diente en su forma, función, sensibilidad y estética, esta alteración va a cambiar el status del microbioma. Investigaciones recientes sobre ADN y ARN relacionados a la lesión de caries han demostrado un ecosistema extraordinariamente diverso donde el conteo del *Streptococo Mutans* es sólo una muy pequeña fracción de la comunidad bacteriana hallada. Por lo tanto la dirección de prevención y /ó terapias específicas de caries dental no sólo deben estar enfocadas en el *Streptococo Mutans* porque se sabe que no están presentes en la primera colonización o inicio de la caries dental y se deben buscar estrategias dirigidas a la modulación de las interacciones entre microorganismos para poder tener una adecuada estrategia de prevención tomando como pilar principal a los microorganismos que inician la enfermedad.

**Palabras clave:** *caries, microbioma, disbiosis, streptococo mutans.*

### ABSTRACT

When an imbalance occurs in the balance of minerals in contact with the surface of the dental enamel and the balance is negative towards a loss of minerals, a degradation of the surface and subsurface occurs, this imbalance affects the tooth in its shape, function, sensitivity and aesthetics, this alteration will change the status of the microbiome. Recent research on DNA and RNA related to caries lesion has demonstrated an extraordinarily diverse ecosystem where the *Streptococcus Mutans* count is only a very small fraction of the bacterial community found. Therefore, the prevention direction and / or specific therapies of dental caries should not only be focused on the *Streptococcus Mutans* because it is known that they are not present in the first colonization or onset of dental caries and strategies aimed at modulation should be sought of the interactions between microorganisms to be able to have an adequate prevention strategy taking as main pillar the microorganisms that initiate the disease.

**Keywords:** *caries, microbioma, dysbiosis, streptococcus mutans.*

<sup>1</sup>CD.Esp. Maestrando Odontopediatría Universidad Científica del Sur, Lima-Perú.

<sup>2</sup>CD.Esp. Coordinador Maestría Odontopediatría Universidad Científica del Sur, Lima-Perú.

## INTRODUCCIÓN

La caries dental es una alteración de los tejidos mineralizados del diente donde se ha producido un desequilibrio de minerales con una consecuente disolución de los cristales de hidroxiapatita por los ácidos orgánicos que incluyen a los ácidos láctico, acético, y propiónico pudiendo provocar la ruptura de la superficie del esmalte produciendo una cavitación, la cual dejará expuesta a la dentina, en donde las fibras de colágeno sufrirán una degradación enzimática a causa de las bacterias. Es así, que el inicio de la caries, junto con el de la enfermedad periodontal comienzan con un aumento y la subsiguiente alteración en la complejidad del microbioma bucal, mientras que el estado de salud de la cavidad bucal está asociada con un bajo nivel de diversidad y variedad en el microbioma bucal.<sup>1,2</sup>

La cavidad bucal como nicho ecológico alberga alrededor de 5 zonas donde se encuentra el microbioma bucal: los dientes, la saliva, las superficies dorsal y lateral de la lengua, la superficie de la mucosa bucal y los surcos gingival y periodontal.<sup>1</sup>

Durante décadas, las especies de *Streptococcus mutans* (SM) acidogénicos y fermentadores de azúcares han sido considerados como los agentes principales de la caries dental y muchas de las estrategias preventivas y terapéuticas han sido orientadas para eliminarlos y contrarrestar su acción cariogénica.

Sin embargo, en varios estudios recientes sobre ADN y ARN relacionados a la lesión de caries se ha descubierto un ecosistema extraordinariamente diverso donde el conteo de SM es sólo una muy pequeña fracción de la

comunidad bacteriana hallada.<sup>2,3</sup> Esto apoya el concepto elaborado con anterioridad referente al microbioma bucal acerca de que múltiples microorganismos actúan colectivamente y muy probablemente de forma sinérgica para iniciar y expandir la lesión cariosa. Es bajo esta óptica, que las terapias antimicrobianas no parecen ser tan efectivas para el tratamiento de la caries y otras enfermedades polimicrobianas las cuales no siguen los postulados clásicos de Koch. Hay que recordar que todas las superficies de la cavidad bucal se encuentran recubiertas por un biofilm bacteriano que inhibe la colonización de patógenos exógenos a los tejidos bucales.<sup>4</sup>

## CARIES DENTAL Y DISBIOSIS

Los postulados clásicos de Koch contraponen y discuten que existen microorganismos específicos que pueden ser hallados como responsables para el inicio de una enfermedad infecciosa cuando estos invaden al huésped. Este es un principio que ha sido asumido como correcto para muchas de las infecciones microbianas.

A pesar de que se identificaron portadores asintomáticos, se demostró que los postulados tienen importantes limitaciones por lo cual la formulación original ha sido modificada con la introducción de técnicas y estudios genéticos. Sin embargo, en la actualidad los principios de Koch han quedado como la piedra angular de la microbiología. Probablemente debido a esto, cuando por primera vez se aisló en 1920 la especie de SM acidogénico de lesiones cariosas, y se le consideró como el agente etiológico de la caries dental.

La caries dental es considerada en la actualidad la enfermedad humana más prevalente afectando a un 80 a 90% de la población mundial. En los niños, parece tener una prevalencia 5 veces mayor que el asma, siendo ésta la segunda enfermedad más prevalente. Es de etiología multifactorial donde el consumo de azúcar parece ser el principal factor que conlleva a la microbiota supragingival hacia la disbiosis.<sup>2</sup>

La caries dental es un ejemplo de una enfermedad que surge de la interacción entre los factores medioambientales causantes del cambio de la comunidad bacteriana en equilibrio a una comunidad disbiótica (en desequilibrio), la cual contribuirá al desarrollo de la enfermedad. De esta forma, el factor primario es una dieta rica en carbohidratos fermentables los cuales serán utilizados por las bacterias para producir ácidos y la disminución del pH local. Ha sido demostrado en estudios recientes la expresión de los genes responsables de la producción de ácido mediante el empleo de la metatranscriptómica (estudio del ARN transcrito) en individuos antes y después de ingerir alimentos, de la misma forma que también se ha demostrado la presencia de redes que coordinan las funciones involucradas en la producción de ácido y los fenómenos subsecuentes a dicho estrés acidógeno.<sup>1,4</sup>

Si la ingestión de carbohidratos fermentables no es frecuente el pH se incrementará, en caso contrario disminuirá, cambiando el ambiente hacia uno que favorezca la proliferación de bacterias acidúricas que producirán ácido adicional y desmineralizarán el esmalte.

Obviamente si la caries no es tratada, aparecerán otras complicaciones como las infecciones endodóncicas.

Rudey et al <sup>2</sup> en un estudio empleando un modelo para replicar el biofilm dental, para estudiar las diferencias entre la composición de la población microbiana y la cantidad de proteína en presencia y ausencia de sacarosa mediante el empleo de la metaproteómica (estudios de las proteínas) y se halló que la sacarosa indujo cambios en la abundancia de patrones de proteínas mediante mecanismos que incluían la vía de la glicolisis, la producción de lactato, la presencia de formación de ácidos y el metabolismo del lactato y glutamato. Esto ofrece una fuerte evidencia para suponer que la presencia de cambios a nivel de la cantidad relativa de proteínas es un indicador de una disbiosis en el microbioma bucal.<sup>2</sup>

Por décadas, el SM ha sido considerado como el agente principal causante de la caries dental, habiéndose convertido en el objetivo de muchas estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas para controlarlo y eliminarlo. Otras especies que han sido relacionadas con el proceso de enfermedad dental, incluyen al *Lactobacilo* y *Bifidobacteria*.

Sin embargo, el SM tiende a ser una minoría aún en niños con caries activas, las mismas que pueden afectar a niños donde no se ha detectado SM. En años recientes el empleo de uso de la secuencia de segunda generación y técnicas metagenómicas ha descubierto un extraordinario y diverso ecosistema donde el conteo de SM es del 0.1% de la comunidad de la placa dental y 0.7 a 1.6% en las lesiones cariosas.

La introducción reciente de los enfoques moleculares para estudiar al microbioma humano, demostraron que el ecosistema humano está poblado por cientos de especies bacterianas, muchas de las cuales son consideradas comensales

y esas especies clasificadas como patógenas son halladas con frecuencia en individuos saludables, a pesar de que están presentes en niveles bajos a diferencia de los individuos afectados.

Un obstáculo importante para determinar la etiología de la caries dental es el hecho de que gran cantidad de muestras en muchos estudios no son tomadas de las zonas con la enfermedad, sino de otros lugares menos invasivos como la saliva, la cual no representa la microbiota cariogénica.

Los estudios basados en ADN sobre la diversidad microbiana en la cavidad bucal han calculado que la placa dental humana supragingival (biofilm formado en la superficie de los dientes) contiene entre 500 y 700 especies bacterianas, una cantidad mayor en comparación con la hallada en la saliva, probablemente porque este fluido bucal está en contacto con todos los nichos en la boca, alcanzando valores entre 1000 y 2000 especies en saliva estimulada.

Sin embargo, en las lesiones cariosas este número disminuye de 100 a 200 filotipos de especies, tanto en la caries inicial de esmalte y en caries de dentina o inclusive en las lesiones cariosas en dentina profunda, pero en vista que estas investigaciones se basan en estudios de amplificación de ADN mediante la reacción en cadena polimerasa (PCR) muchos de estos organismos detectados podrían ser inactivos y no contribuir a la progresión de la lesión.

Se ha asumido por años que las bacterias involucradas en el desarrollo de la caries dental deberían estar presentes en la saliva, la cual ha sido la muestra bucal recolectada en los estudios epidemiológicos y etiológicos sobre caries dental debido a su naturaleza no invasiva. Sin embargo,

cuando la saliva, la placa dental y las lesiones cariosas del mismo individuo han sido analizadas y comparadas, se observó que la saliva no es representativa de la diversidad bacteriana localizada en la zona de la lesión cariosa y por lo tanto las muestras de saliva no son apropiadas para estudiar la microbiología bucal de las enfermedades. La placa tiene una mayor similitud pero no muestra con exactitud a las comunidades bacterianas responsables para el desarrollo de la caries dental y la evidencia recomienda fuertemente el uso de muestras de lesiones cariosas con un enfoque basado en el ARN para determinar los agentes etiológicos activos de la enfermedad.

Estudios basados en el ARN del gen 16SARNr<sup>3</sup> han revelado la presencia de otras especies microbianas en individuos con y sin caries incluidos *Streptococcus no-mutans* y miembros de otro género como la *Scardovia* y la *Bifidobacteria*, *Veillonella*, *Selenomonas*, y *Atopobium* en los diferentes estadios de la lesión cariosa. Además los *Streptococcus no mutans* que son productores de ácidos y toleran el pH ácido como los SM, mientras otros muestran capacidades arginolíticas que podrían actuar aumentando el pH en el biofilm<sup>2</sup>. Un trabajo reciente añadió a la *Scardovia wiggisiae* como un nuevo agente etiológico de la caries de infancia severa.<sup>3</sup>

Por otro lado, cuando se llevó a cabo la secuencia del ADN proveniente de las muestras de dentina cariada, obviando la clonación o las técnicas de PCR, se encontró que la *Veillonella* resultó ser la especie más común, resaltando la naturaleza variada de la composición microbiana de las lesiones cariosas. Sin embargo los estudios basados en el ADN podrían cuantificar la muerte, la transitoriedad y a los microorganismos inactivos que no contribuyen a la enfermedad, incrementando los estimados de diversidad e introduciendo sesgos

en el análisis. De esta forma, la aplicación de la secuencia del ARN extraído de muestras bucales finalmente dió la oportunidad de identificar el metatranscriptoma, que es la composición microbiana activa y su repertorio genético expresado subyacente a la iniciación de la enfermedad y a su progresión.

El primero de estos estudios basados en ARN en la superficies de los dientes estudió a la comunidad microbiana activa en el biofilm bucal antes y después de comer, identificando las bacterias que incrementan su actividad después de la ingestión de comida, con la premisa que estos microorganismos podrían estar involucrados en la fermentación de azúcar y en la producción de ácidos. Los resultados indicaron que la microbiota activa es un subconjunto de la composición microbiana total del biofilm bucal.

## LESIÓN ACTIVA DE CARIES Y MICROBIOTA

Se ha estimado que aproximadamente el 50% de las bacterias bucales no se han cultivado hasta la fecha<sup>6</sup>. Los estudios clásicos basados en la cultura microbiana establecieron al SM y Lactobacilos como principales agentes causantes de la caries dental<sup>7</sup>. Sin embargo, otras especies microbianas también se aislaron de lesiones de caries y se han relacionado con la enfermedad, incluyendo *Bifidobacteria* y *Scardovia*<sup>7</sup>. Además, la aplicación de la clonación molecular y la secuenciación de Sanger para estudiar lesiones cariosas en diferentes estadios de la enfermedad reveló que aunque los niveles de SM se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, no pudo ser siempre amplificado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) incluyendo *Prevotella*, *Atopobium* y *Propionibacterium*<sup>8</sup>.

Las primeras estimaciones basadas en ARN de la diversidad de bacterias en cavidades, representando los consorcios microbianos que están contribuyendo activamente a la enfermedad. Este enfoque muestra un promedio de ocho géneros activos con una presencia de más del 1% en ambas lesiones, de esmalte y dentina. Sin embargo, cada lesión parece albergar una combinación diferente de bacterias. Sólo hubo un caso en el que la lesión estuvo dominada por un solo género bacteriano.

Este caso excepcional involucró a *Lactobacillus*, que representó el 99% de la población basada en ARN en una cavidad oculta (el 55% de las lecturas tuvieron similitud a *Lactobacillus gasseri*, pero otras tres especies de lactobacilos estuvieron presentes). Sin embargo, todas las demás muestras mostraron diversas composiciones bacterianas que variaron dramáticamente entre individuos, incluso dentro del mismo tipo de lesión cariosa<sup>8</sup>.

El estimado de la diversidad bacteriana fue menor para las lesiones cariosas del esmalte, con un promedio de 177 filotipos a nivel de especie por muestra, y las cavidades dentinarias “abiertas” que fueron expuestas a la cavidad bucal, que tuvo un promedio de 251 especies por muestra.

Esto sugiere que las cavidades dentinarias abiertas tienen microorganismos de la saliva, incluso si el biofilm formado sobre la parte superior de la lesión se elimina de la muestra. Cavidades dentinarias “ocultas”, que no tienen contacto con la cavidad bucal excepto por una mínima lesión a través del esmalte, tienen un número estimado a nivel de filotipos de 201.<sup>5</sup> La observación de que múltiples especies son detectadas por su ARN en las lesiones demuestran inequívocamente que están vivos y apoya el concepto de que los consorcios

formados por múltiples microorganismos actúan colectivamente para iniciar y expandir la cavidad.

Se ha demostrado que varias especies bucales pueden actuar sinérgicamente para aumentar su efecto patógeno. La comprensión de que no todas las infecciones son causadas por una sola especie ha demostrado ser extremadamente valiosa para profundizar nuestra comprensión de la naturaleza de las infecciones polimicrobianas.

Entre los avances más significativos realizados en este marco se encuentra la apreciación de que las infecciones polimicrobianas suelen ser peores que las infecciones monomicrobianas y pueden mostrar mayor persistencia de patógenos en el sitio de la infección, aumento de la gravedad de la enfermedad y aumento de la resistencia a los antimicrobianos, en un fenómeno conocido como sinergia polimicrobiana.<sup>10,14</sup> El término “sinergia” se aplicó inicialmente a los sistemas microbiológicos en 1924 por Kämmerer<sup>15</sup>, definiendo la sinergia como «La suma de la actividad de dos o más microbios».

Esta definición fue ampliada en 1982 por Bjornson para definir la sinergia como una interacción cooperativa de dos o más especies bacterianas que produce un resultado no logrado por las bacterias individuales que actúan por sí solas.<sup>16</sup> En cuanto a la infección, este “resultado” se refiere a los síntomas de la enfermedad mejorada. Basándose en datos recientes de que no todas las interacciones que conducen a la sinergia en las infecciones son cooperativas y que la sinergia no es exclusiva de las bacterias, se propone una definición de sinergia durante la infección como “una interacción de dos o más microbios en un sitio de infección que resulta en una enfermedad mejorada en comparación con las infecciones que

contienen el microbio individual actuando solo”

En un excelente ejemplo de alimentación cruzada de metabolito, el *Streptococcus gordonii* ha demostrado aumentar la virulencia del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en un modelo de absceso en animal.<sup>17</sup> También se encontró que los cultivos mixtos de *SM* y *Veillonella alcalescens* producen mayores niveles de ácido que los biofilms que contienen sólo una de estas especies.<sup>18</sup> Además, la *Veillonella* puede favorecer la producción de ácidos por bacterias en caries a través de la reducción de nitratos, dado que las bajas concentraciones de nitrato mata a varios organismos cariogénicos. Por último, debe recordarse que no sólo las interacciones bacterianas sino también las asociaciones bacteriano-fúngicas pueden ser vitales para promover la virulencia en los consorcios asociados a la enfermedad.<sup>19,20</sup>

Además, los virus pueden desempeñar un papel vital en la formación de poblaciones de microorganismos, pero esto ha sido poco estudiado en la cavidad bucal.<sup>21</sup> En la lista putativa de bacterias asociadas con caries revelada por este enfoque metatranscriptómico, el conteo de *SM* representa el 0,02% de los microorganismos activos en cavidades dentinarias ocultas, 0,48% en cavidades dentinarias abiertas y 0,73% en lesiones de caries en esmalte.<sup>9</sup> Por lo tanto, aunque hay evidencia de que *SM* está asociado con el riesgo de caries, otras especies aparecen claramente como principales en la comunidad microbiana, incluyendo *Veillonella*, *Rothia* y *Leptotrichia* en la caries de esmalte y *Streptococcus sanguinis*, *Atopobium*, *Schlegelella*, *Pseudoramibacter* y *Lactobacillus* en caries de dentina. Algunas de estas bacterias están mal caracterizadas, como por ejemplo el género *Schlegelella*, en que las secuencias de ARNr 16S identificadas en este y

otros estudios indican que este microorganismo bucal asociado con caries es una especie diferente de los dos únicos organismos en este género que se describen actualmente, ambos en nichos no humano.<sup>22</sup> La naturaleza polimicrobiana de las lesiones cariosas implica que los modelos animales probablemente no son representativos de la enfermedad bucal humana, especialmente en casos donde las únicas especies bacterianas se inoculan en animales.<sup>23</sup>

Un aspecto revelador de los estudios basados en ARN es que la composición de bacterias activas en lesiones iniciales las lesiones de esmalte parecen ser diferente de las que se encuentra en cavidades dentinarias. Esta observación se mantiene incluso en casos donde las cavidades del esmalte y dentina del mismo diente fueron muestreados y analizados. Un ejemplo se muestra, donde la cavidad de dentina oculta de una molar tiene altas frecuencias de *Neisseria*, *Lactobacillus*, *Megasphaera*, y *Rothia*, mientras que una lesión cariosa en esmalte no cavitada tiene frecuencias altas de *Haemophilus* y *Gemella*.

Además, los estreptococos están dominados por *S. sanguinis* en la cavidad dentinaria, mientras que el *Streptococcus mitis* se encontraba en niveles significativamente más altos en lesiones de caries en esmalte, que también mostró una mayor diversidad estreptocócica.<sup>9</sup> Un estudio metagenómico anterior demostró que las bacterias de la caries del esmalte tienen una sobre-representación de genes dietéticos fermentadores de azúcar, mientras que los organismos de caries en dentina están enriquecidos en genes implicados en el metabolismo de glicanos asociados a humanos.<sup>24</sup> Además, los microorganismos de caries en esmalte son extremadamente ricos en moléculas de adhesión mientras que la comunidad microbiana

en la caries en dentina contiene un notable arsenal de proteasas para degradar tejido dentario, incluyendo colagenasas, dipeptidil peptidasas, serina proteasas, glicoproteasas, metalopeptidasas de matriz, y aminopeptidasas.

Los ambientes que los dos consorcios microbiológicos cariogénicos habitan también están reflejados en los genes de estrés más comunes: los genes de estrés oxidativo en ambos tejidos, genes de estrés ácidurico en lesiones de esmalte, y los genes de estrés osmótico en las cavidades dentinarias.<sup>24</sup> Por lo tanto, los datos demuestran claramente que la microbiología de la caries es dependiente del tejido y no tiene una etiología única, la cual tiene importantes consecuencias para la prevención de la enfermedad.

## PREVENCIÓN DE LA CARIES DENTAL UNA NUEVA VISIÓN

Existen estudios sobre la interacción de los microorganismos que causan la caries dental, uno de estos es sobre el uso de los probióticos. Cagetti y cols. indican que para modular el desarrollo de la placa sin hacer uso de una estrategia antimicrobiana podrían utilizarse probióticos. La introducción de cepas específicas a la biopelícula podría teóricamente modificar la interacción microbiana favoreciendo al ecosistema.

Sin embargo, en los ensayos clínicos el tratamiento probiótico no ha sido particularmente eficaz para reduciendo las tasas de caries. Una razón podría ser que se utilizó una sola especie en los enfoques probióticos.<sup>25</sup>

Austin y cols. estudiaron que no sólo los microorganismos patógenos actúan en grupos, los

comensales que promueven el equilibrio probablemente también necesitan racimos multiespecies para facilitar su establecimiento en el biofilm bucal para proporcionar efectos beneficiosos. Es por esta razón que en el intestino humano, los trasplantes fecales han demostrado ser eficaces en el tratamiento de *Clostridium difficile*, de la colitis y del síndrome del intestino irritable, lo que sugiere que una comunidad ya formada se asienta de forma más efectiva en el nicho receptor y tiene una mayor probabilidad de conferir un efecto positivo.<sup>26</sup>

Sin embargo, la aplicación del concepto de trasplantes del microbioma bucal a pesar de que podría tener una aplicación clínica importante sería muy controversial y difícil de realizar por factores que oscilarían entre la falta de reproducibilidad de un estudio similar hasta el rechazo social de los pacientes y también por la falta de control en la dosis y la composición del material administrado. Una solución potencial podría ser identificar a las especies microbianas que forman consorcios estables y cooperativos en individuos sanos los cuales podrían ser utilizados para diseñar complejos probióticos con fines preventivos.<sup>27</sup>

Hart, y cols.<sup>28</sup> mencionan que los futuros enfoques metatranscriptómicos o metabolómicos podrían proporcionar pistas para identificar moléculas claves capaces de interferir con la iniciación de la caries dental y podría influir en el origen polimicrobiano de otras enfermedades bucales incluyendo la gingivitis, la halitosis y las infecciones del conducto radicular. Otros trabajos se enfocan en la interrelación de los microorganismos formando conglomerados llamados consorcios. Vaishampayan y cols. refieren que los consorcios bacterianos asociados a caries varían en las di-

ferentes etapas de progresión de la enfermedad y son diferentes entre individuos por los hábitos alimenticios y esa variación podría significar que cada grupo de microorganismos tengan un comportamiento distinto. La hipótesis inicial sobre la microbiología de las enfermedades bucales que se basa en la determinación de los agentes causales específicos hasta las propuestas basadas en la ecología donde la enfermedad es como una comunidad microbiana alterada debido a los cambios ambientales implican que incluso si se determina la etiología de una enfermedad microbiana podría ser considerado el primer paso en el diseño de estrategias preventivas eficaces al conocer la composición microbiana específica. Pero todavía faltan más estudios para poder considerar la posibilidad de frenar la enfermedad.<sup>29</sup>

Fejerskov y cols. indican que el cambio de paradigma en la etiología de la caries dental está en decadencia y que deben traducirse en terapias apropiadas dada la naturaleza polimicrobiana de la caries dental. Predecir que las estrategias diagnósticas y preventivas dirigidas a especies bacterianas específicas no serán universalmente eficaces. Los kits de diagnóstico de la evaluación del riesgo de caries, que tradicionalmente se centran en el recuento de estreptococos mutans y lactobacilos estarían cayendo en desuso.<sup>30</sup>

Jiang, y cols. estudiaron la microbiota en niños y los datos muestran que los primeros (estreptococos mutans) se encuentran en niveles extremadamente bajos incluso dentro de las cavidades dentinarias y no en el esmalte inicial, lo que confirma que esta especie no está involucrada en el inicio de la caries.<sup>31</sup>

Ma y Zhang<sup>32</sup> mencionan que la prevención o los enfoques terapéuticos del empleo de estrategias



de inmunización pasiva como el uso de anticuerpos sintéticos dirigidos contra antígenos SM específicos, se prevee que sean ineficientes dada la naturaleza multiespecífica de la iniciación de la caries.

Mira y cols.<sup>33</sup> refieren que el enfoque multiespecífico propuesto posteriormente puede no ser suficiente, la investigación futura debería centrarse en la interceptación de funciones relacionadas con la iniciación y progresión de la enfermedad.

Wright y cols. nos dan ejemplos tentativos de funciones que se inhibirán en el futuro con las estrategias preventivas de caries las cuales pueden incluir: la detección de señales de comunicación intercelular, la fermentación de hidratos de carbono, el uso de antimicrobianos y compuestos que permiten la adhesión o co-agregación, la inmunología del sistema bacteriano y el empleo de moléculas y partículas que regulan el pH.

La ruptura de moléculas de adhesión puede ser una estrategia fructífera para evitar o modular la fijación microbiana a los dientes o entre factores clave en la formación de biofilm.<sup>34</sup>

Si la composición microbiana de las lesiones cariosas es tan variable y las combinaciones de los consorcios tan numerosos, es necesario saber cuáles son los microorganismos que intervienen en la generación de caries.

La hipótesis ecológica de la caries dental considera que centrarse en lo metabólico de las comunidades microbianas, podría ser la clave para comprender y controlar la enfermedad, independientemente de los microorganismos implicados en el proceso. Se han empleado diferentes enfoques para

comprender la producción funcional holística. Desde un punto de vista aplicado, creemos que la detección de los perfiles metabólicos asociados a la enfermedad sería más informativo que la composición microbiana en la predicción del riesgo de enfermedades bucales y podría tener un potencial para la evaluación diagnóstica de un paciente.<sup>35,36</sup>

## CONCLUSIONES

1. Respecto a la prevención o enfoques terapéuticos, las estrategias de inmunización pasiva como el uso de anticuerpos sintéticos dirigidos contra antígenos específicos para SM no son de mucha ayuda porque se sabe que no están presentes en la primera colonización o inicio de la caries dental. Se deben buscar estrategias dirigidas a la modulación de las interacciones entre microorganismos para poder tener una adecuada estrategia de prevención tomando como pilar principal a los microorganismos que inician la enfermedad.
2. Si se determina la etiología de una enfermedad microbiana, esto podría ser considerado el primer paso en el diseño de estrategias preventivas al conocer la composición microbiana específica.
3. Desde un punto de vista preventivo, se puede llegar a la conclusión que los tratamientos antimicrobianos serán el futuro en la curación o prevención de enfermedades polimicrobianas bucales por la diversidad de microorganismos que interactúan para formar diversos consorcios bacterianos o ecosistemas diferentes en cada individuo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costalonga M, Herzberg MC. The bucal microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology letters*. 2014;162(2 0 0):22-38. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346134/pdf/nihms647622.pdf>.
2. Rudney JD et al. Proteine relative abundance patterns associated with sucrose induced dysbioses are conserved across taxonomically diverse bucal microcosm biofilm models of dental caries. *Microbiome*.2015. 3:69. Disponible en : <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-015-0136-z>.
3. Kianoush N et al. Bacterial profile of dentine caries and the impact of Ph on bacterial population diversity. *PLoS ONE*.2014.9(3):1-10.
4. Wade W. The bucal microbiota. En: Nibali L, Henderson B. *The human microbiota and chronic disease : dysbiosis as a cause of human pathology*. New Jersey. John Wiley & sons. 2016. Pp. 67-76.
5. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the bucal cavity. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5721-32.
6. Badet C, Thebaud NB. Ecology of lactobacilli in the bucal cavity: a review of literature. *Open Microbiol J* 2008; 2: 38-48.
7. Tanner AC, Mathney JM, Kent RL, Chalmers NI, Hughes CV, Loo CY, et al. Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1464-74.
8. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1407-17.
9. Simón-Soro, A. et al. (2014) Metatranscriptomics reveals active bacterial composition in caries lesions. *J. Bucal Microbiol.* 6, 25443.
10. Chen, P.B., Davern, L.B., Katz, J., Eldridge, J.H., and Michalek, S.M. 1996. Host responses induced by co-infection with *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in a murine model. *Bucal Microbiol. Immunol.* 11, 274–281.
11. Nagashima, H., Takao, A., and Maeda, N. 1999. Abscess forming ability of *Streptococcus milleri* group: synergistic effect with *Fusobacterium nucleatum*. *Microb. Immunol.* 43, 207–216.
12. Ramos, C., Licht, T.R., Sternberg, C., Krogfelt, K.A., and Molin, S. 2001. Monitoring bacterial growth activity in biofilms from laboratory flow chambers, plant rhizosphere, and animal intestine. *Methods Enzymol.* 337, 21–42.
13. Dalton, T., Dowd, S.E., Wolcott, R.D., Sun, Y., Watters, C., Griswold, J.A., and Rumbaugh, K.P. 2011. An in vivo polymicrobial biofilm wound infection model to study interspecies interactions. *PLoS One* 6, e27317.
14. Peters, B.M., Jabra-Rizk, M.A., O'May, G.A., Costerton, J.W., and Shirtliff, M.E. 2012a. Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 25, 193–213.
15. Kämmerer, H. 1924. *Beitrage zur Bedeutung des Bakteriellen Synergismus Synergismus*
16. Bjornson, H.S. 1982. Bacterial synergy, virulence factors, and host defense mechanisms in the pathogenesis of intraabdominal infections. In Simmons, R.L. (ed.), *Topics in intraabdominal surgical infection*, pp. 65–78. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, CT, USA
17. Murray, J.L. et al. (2014) Mechanisms of synergy in polymicrobial infections. *J. Microbiol.* 52, 188–199.
18. Ramsey, M.M. et al. (2011) Metabolite cross-feeding enhances virulence in a model polymicrobial infection. *PLoS Pathog.* 7, e1002012.
19. Doel, J.J. et al. (2005) Evaluation of bacterial nitrate reduction in the human bucal cavity. *Eur. J. Bucal Sci.* 113, 14–19.
20. Harriott, M.M. and Noverr, M.C. (2011) Importance of *Candida*- bacterial polymicrobial biofilms in disease. *Trends Microbiol.* 19, 557–563.
21. Pride, D.T. et al. (2012) Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *ISME J.* 6, 915–926:
22. Lim, S.M. et al. (2011) Microbial profile of asymptomatic and symptomatic teeth with primary endodontic infections by pyrosequencing. *J. Korean Acad. Conserv. Dent.* 36, 498–505.
23. Xu, J.S. et al. (2014) Effect of emodin on the cariogenic properties of *Streptococcus mutans* and the development of caries in rats. *Exp. Ther. Med.* 8, 1308–1312.

24. Simón-Soro, A. et al. (2013) A tissue-dependent hypothesis of dental caries. *Caries Res.* 47, 591–600.
25. Cagetti, M.G. et al. The use of probiotic strains in caries prevention: a systematic review. *Nutrients* 5, 2530–2550. (2013).
26. Austin, M. et al. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Am. J. Med.* 127, 479–483. (2014).
27. Devine, D.A. and Marsh, P.D. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for buccal applications. *J. Buccal Microbiol.* 1, 1(2009).
28. Hart, T.C. et al. Identification of microbial and proteomic biomarkers in early childhood caries. *Int. J. Dent.* 2011, 196721. (2011).
29. Rocas, I.N. and Siqueira, J.F., Jr. Characterization of microbiota of root canal-treated teeth with post-treatment disease. *J. Clin. Microbiol.* 50, 1721–1724. (2012).
30. Fejerskov, O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for buccal health care. *Caries Res.* 38, 182–191. (2004).
31. Jiang, W. et al. Pyrosequencing analysis of buccal microbiota shifting in various caries states in childhood. *Microb. Ecol.* 67, 962–969. (2014).
32. Ma, J.K. Characterization of a recombinant plant monoclonal secretory antibody and preventive immunotherapy in human. *Nat. Med.* 4, 601–606. (1998).
33. Mira, A. Horizontal gene transfer in buccal bacteria. In *Buccal Molecular Microbiology* (Rogers, A.H., ed.), pp. 65–86, Horizon Scientific Press. (2007).
34. Wright, C.J. et al. Disruption of heterotypic community development by *Porphyromonas gingivalis* with small molecule inhibitors. *Mol. Buccal Microbiol.* 29, 185–193. (2014).
35. Takahashi, N. and Nyvad, B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J. Dent. Res.* 90, 294–303. (2011).
36. Takahashi, N. et al. Metabolomics of supragingival plaque and buccal bacteria. *J. Dent. Res.* 89, 1383–1388. (2010).

Recibido: 22 de Mayo 2017

Aceptado: 15 de Junio 2017

Correspondencia: Laura García Castro

gcastrolaura@gmail.com