



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**BIOQUÍMICA DE LA CARIES DENTAL Y BÚSQUEDA DE UNA VACUNA
CONTRA LA ENFERMEDAD.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

EDGAR NUÑEZ CABALLERO

TUTOR: Mtro. JOSÉ GUILLERMO VILLAGÓMEZ OLEA

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco infinitamente a la máxima casa de estudios de México que me abrió las puertas y me forjó con valores y principios sólidos, de la misma manera le doy las gracias a la Facultad de Odontología, a mis profesores por enseñarme lo mejor de cada uno y por haberme brindado su conocimiento de manera incondicional.

Agradezco a mi director de tesis Mtro. José Guillermo Villagómez Olea, por su apoyo, su paciencia y haber despertado en mí una sed de conocimiento.

A mi padre, principal cimiento de la construcción de mi vida profesional, que sentó en mí las bases de responsabilidad y deseos de superación, siendo mi ejemplo de vida.

A mi madre por ser mi Ángel guardián y haber creado con amor una familia hermosa.

A mi pequeña princesa por haberme dado la bendición de ser padre y ser mi principal motivo de lucha.

A mis hermanos por haber creído en mí y brindarme su apoyo incondicional, además de su amistad.

INDICE

Contenido

1. Introducción	6
2. Objetivos	7
3. Definición de caries. Una nueva concepción.....	8
4. Aspectos generales sobre la epidemiología de la caries dental	10
5. Alimentación y genética como factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad	12
5.1 Dieta: El papel protagónico de los carbohidratos fermentables	12
5.2 Genética.....	20
6. Características generales de las bacterias que conforman a la película adquirida	25
7. Metabolismo bacteriano implicado en el desarrollo de caries dental	28
7.1 Metabolismo de carbohidratos y azúcares alcohólicas (polialcoholes).	29
7.2 Vía De Embden-Meyer-Meyerhof-Parnas (Glucolisis)	32
7.3 Cambios en el ecosistema oral que conducen a una adaptación y selección: Actividad metabólica y el factor ecológico modificante.	39
8. Saliva, sus componentes y su relación con la caries dental.....	41
8.1 Sistemas amortiguadores.....	43
9. Proceso de Desmineralización.....	46
10. Proceso de remineralización.....	49
11. Fluoración, la medida epidemiológica más exitosa en odontología	51
12. Perspectivas sobre el uso de nuevas terapias, marcadores y el desarrollo de una vacuna contra la caries dental.	54
12.1. Uso de probióticos.....	54
12.2 Biomarcadores para detección y pronóstico de la caries dental	54

12.3 Búsqueda de una vacuna contra la caries desde una perspectiva bioquímica	57
12.4 Otras medidas	63
13. Conclusiones	64
BIBLIOGRAFIA.....	65
GLOSARIO.....	67

1. Introducción

La palabra **caries** proviene del latín y significa “destrucción”. Es la enfermedad de principal motivo de atención en consulta odontológica. Cuando esta enfermedad se presenta existe una disolución de los tejidos duros que conforman al esmalte y la dentina. Conforme avanza el conocimiento de los mecanismos y procesos por los cuales tiene lugar esta enfermedad se han propuesto varias hipótesis y se establecieron distintas teorías desde la existencia de gusanos dentales hasta los detalles sobre las rutas bioquímicas por los cuales las bacterias responsables pueden producir ácidos orgánicos lesionan a los órganos dentales.

La importancia del conocimiento sobre los aspectos básicos de bioquímica y biología molecular de este proceso es de suma relevancia para la obtención de medidas terapéuticas dirigidas a su prevención, asimismo como para eventualmente poder alcanzar terapias encaminadas a su erradicación (por ejemplo la vacunación).

En la presente revisión se pretende compilar el conocimiento reciente, sobre características relevantes para la aparición y establecimiento de esta enfermedad como lo son sustratos fermentables (carbohidratos), aspectos genéticos emergentes, conocimiento y avances acerca de las rutas metabólicas que utilizan bacterias cariogénicas (principalmente *streptococcus*, *lactobacillus*, *actinomyces*), cuales son los prospectos inmediatos, a mediano y largo plazo sobre el futuro en el tratamiento de esta enfermedad y las interrogantes que aún se plantean sobre este complejo y asombroso proceso de interacción entre un ecosistema oral y las características inherentes y adquiridas del hospedero (individuo).

2. Objetivos

Objetivo General

Realizar una revisión bibliografía sobre avances recientes sobre la bioquímica de la caries dental y los prospectos acerca del potencial desarrollo de una vacuna contra la enfermedad.

Objetivos Específicos

Realizar una búsqueda bibliográfica sobre artículos de revisión e investigación original (2011- 2015) acerca de la bioquímica y metabolismo de bacterias cariogénicas.

Realizar una búsqueda bibliográfica sobre artículos de revisión e investigación original (2011-2015) acerca de los procesos de desmineralización y remineralización de los órganos dentarios al ser expuestos a la presencia de ácidos orgánicos.

Realizar una búsqueda bibliográfica sobre artículos de revisión e investigación original (2011-2015) acerca del desarrollo de una vacuna contra la caries dental.

Realizar una búsqueda bibliográfica sobre artículos de revisión e investigación original (2011-2015) acerca de carbohidratos fermentables y su participación en el metabolismo de bacterias pertenecientes a la placa dental.

Interpretar y relacionar la información sobre el nuevo conocimiento generado en los puntos previamente descritos con aquellos conocimientos clásicos que suelen manejarse acerca de la bioquímica y el proceso que conduce al desarrollo y establecimiento de la caries dental.

3. Definición de caries. Una nueva concepción

La caries dental es una enfermedad de origen multifactorial en la que se ha definido clásicamente que la existe interacción de tres factores principales: **características del huésped**, del cual ahora deben considerarse aspectos genéticos, inmunológicos, anatómicos (superficies dentales susceptibles) y de comportamiento (medidas inadecuadas de higiene oral), el **microbioma bucal** constituido principalmente por las bacterias de la placa dentobacteriana y biofilm, su metabolismo, interacciones entre sí, así como el **sustrato**, el cual los constituyen los carbohidratos y otras moléculas fermentables, que producto de la ingesta para la alimentación del huésped, también lo es para las bacterias de la placa dentobacteriana. Además de estos factores, debe tomarse en cuenta uno más, el **tiempo**, el cual debe ser el adecuado. Todo esto en conjunto con permite el establecimiento y constituye una visión general de la enfermedad. [1]

Levine establece que la caries es un proceso causado por carbohidratos y/o azúcares refinados así como almidones presentes en la dieta que causan la precipitación de los minerales que conforman a la hidroxiapatita de los órganos dentales. Cuando estos carbohidratos son metabolizados a través de la ruta catabólica glucólisis se da la fermentación de los productos finales (piruvatos) en ácidos orgánicos. Cualquier tejido óseo o dental es disuelto en presencia de ácidos pues la sal de monofosfato de calcio insoluble de la que están hechos es convertida en su forma soluble cuando el pH del medio es menor a 6.2 [2], aunque algunos autores mencionan que el pH crítico cuando esto sucede es 5.5 [3]

De manera similar Taubman y Nash establecen que la caries dental resulta de la disolución de los minerales presentes en esmalte y dentina por los ácidos orgánicos, estos ácidos son el producto final excretado por una microbiota específica que ubicada en el **biofilm**. Asimismo reconocen que *Clark* fue el primero en aislar a la cepa bacteriana que se identificó por primera vez como responsable de de este proceso, *Streptococcus mutans* (*S. mutans*). [4]

Un concepto clásico sobre la caries dental es que *S. mutans* es reconocida como un protagonista en la etiología de la enfermedad. Sin embargo, el paradigma ha cambiado a través de las nuevas evidencias que surgen y hoy en día es preciso decir que en el desarrollo de la condición pueden participar distintas bacterias orales que producen ácidos orgánicos y que contribuyen a la organización y arquitectura de la denominada placa dental o biofilm. [5]

4. Aspectos generales sobre la epidemiología de la caries dental

La prevalencia de la caries dental ha ido en aumento a lo largo de la historia, en países europeos al igual que en los Estados Unidos hubo un gran incremento en la prevalencia de caries como consecuencia de la importación azúcares refinados proveniente de los países del Caribe y debido al uso indiscriminado de productos con alto contenido de los mismos. Sin embargo, a partir de los años 1960's los países desarrollados han creado medidas preventivas que han logrado la disminución de sus índices prevalencia de la caries dental.[6]

Una de las medidas principales ha consistido en el aumento de los productos con fluoruros y a partir de los años 1970's se ha logrado estabilizar la prevalencia de la enfermedad en los países desarrollados.[6]

En los Estados Unidos el 51.6% de la población infantil entre 5-9 años tienen caries, en la población de adultos mayores de 17 años el 77% tiene o han tenido la enfermedad y se sabe que el nivel socioeconómico representa un factor de riesgo para el aumento de este porcentaje.[6]

En México, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales, reportó que del total de población examinada a través de Servicios de Salud Pública el 96.4% tenía presencia de caries dental y categorizándolos por grupos, aquel entre 20 a 24 años tenía el porcentaje más bajo (91%). Calculando el estado dental a través de índices de CPOD (Dientes Permanentes Cariados, Perdidos, Obturados) la población estudiada obtuvo un valor de 13.4. Estos estudios sólo representan a una parte de la población que acude a obtener servicios de salud. A pesar de no representar a la población nacional puede servir como una guía sobre la alta frecuencia que esta enfermedad tiene en nuestro país.[7]

Algunos reportes afirman que en la última década ha incrementado ligeramente el índice de caries debido al mal uso de los productos que contienen fluoruro (por ejemplo, no usarlo en la frecuencia adecuada o el rechazo a su consumo) y la disponibilidad de este. Como medida de salud pública en los países desarrollados se han promovido campañas de educación para la salud con el objetivo de reducir la enfermedad.[6]

En una revisión sistemática y meta-regresión se estableció que la prevalencia e incidencia de caries no tratada se mantuvo estática entre 1990 y 2010 y que existe evidencia que la **carga de la enfermedad** está cambiando de niños a adultos, con tres picos de prevalencia a los 6, 25 y 70 años. [8]

5. Alimentación y genética como factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad

5.1 Dieta: El papel protagónico de los carbohidratos fermentables

Los denominados comúnmente azúcares son una forma de carbohidratos (polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas) que pueden ser simples o complejos y cuya función es muy relevante pues son fuente de energía de células bacterianas y animales así como sustrato para la formación de otras moléculas. Su digestión al ser consumidos empieza en la cavidad bucal cuando son hidrolizados a través de la enzima glucosidasa alfa-amilasa salival (**Figura 1**), la cual cataliza su conversión a formas más simples como maltosas, dextrinas y oligosacáridos y de manera subsecuente estos pueden ser fermentados por bacterias bucales. El objetivo de esta enzima al empezar la digestión de estos carbohidratos a formas más simples es porque más adelante serán reducidos todavía más y absorbidos en el intestino delgado del individuo, sin embargo, parte de estos carbohidratos son sustrato de las bacterias presentes en la cavidad bucal. [6] Se sabe que una vez consumidos los carbohidratos el tiempo que tarda para disminuir el pH por debajo de su valor crítico es entre dos a cinco minutos. [9]

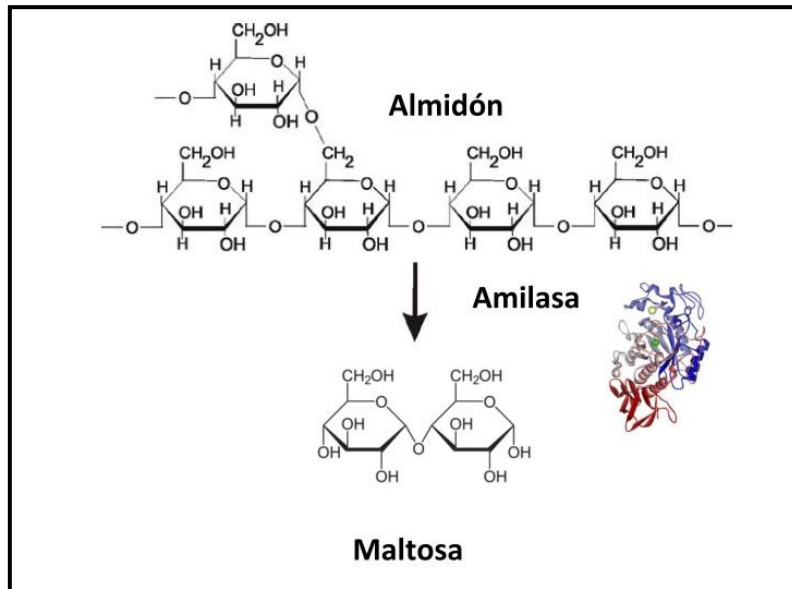


Figura 1. Estructura y degradación del carbohidrato almidón. El almidón está conformado por glucosa unidas a través de enlaces alfa-1,4 glucosídicos y puntos de ramificación formados por enlaces alfa-1,6 glucosídicos. Este polisacárido es degradado por la enzima amilasa (hidrolasa) la cual puede cortar solo a los enlaces alfa-1,4 glucosídicos. Siempre que la enzima degrada el almidón genera como productos maltosas, oligosacáridos más simples y dextrinas límite.

Sacáridos simples como glucosa, así como disacáridos conformados por la unión de dos monosacáridos y polisacáridos como el almidón que se encuentran en múltiples fuentes (**Tabla 1**) pueden ser metabolizados por las **bacterias sacarolíticas** e ingresados a rutas metabólicas con el fin de obtener energía, pero con la consecuencia de la producción de desechos ácidos que pueden lesionar al tejido duro que constituye a los órganos dentarios. Es por esto, que a partir de la revolución industrial, cuando se incrementó la producción de estos alimentos, también se incrementó drásticamente la incidencia de la enfermedad.[6]

CARBOHIDRATO	FUENTE
Monosacáridos: Glucosa o dextrosa, fructosa, galactosa	Frutas, miel, bebidas azucaradas
Disacáridos: Sacarosa, melaza, lactosa, maltosa	Leche, cerveza, remolacha, caña de azúcar
Polisacárido: Almidón	Papas, granos, arroz, legumbres, maíz

Tabla 1. En la presente tabla se muestran los carbohidratos (monosacáridos, disacáridos y polisacáridos) relacionados a la caries dental y la fuente a partir de la cual se pueden obtener en la dieta.[6]

Autores como **Featherstone** han mostrado que el consumo entre comidas de alimentos ricos en carbohidratos promueve el estar disminuyendo drásticamente el pH por debajo de su valor crítico, lo que conlleva a periodos repetidos de desmineralización a diferencia de sujetos que sólo tienen alrededor de tres períodos de comida a lo largo del día, por lo que proponen que la dieta y la frecuencia de la misma es un factor crucial para desarrollar la enfermedad (**figura 2**)

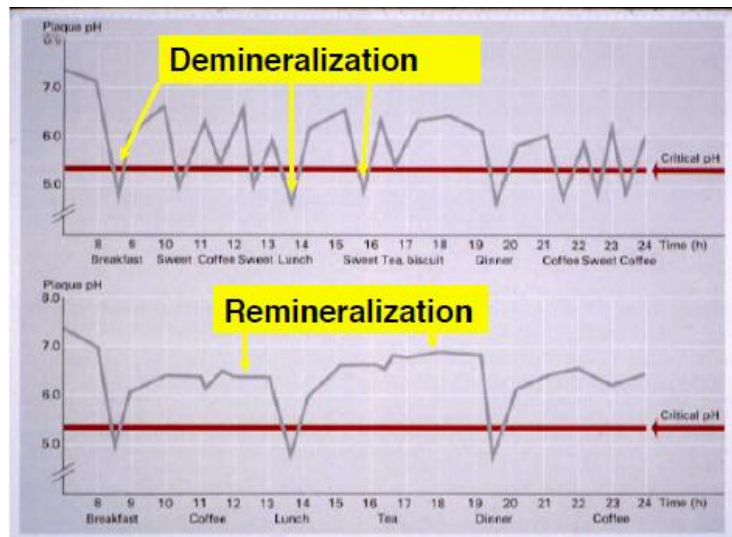


Figura 2. En la presente figura se comparan los valores de pH de la placa dental (eje de las Y) contra el consumo de alimentos a lo largo del día en dos sujetos. En la parte superior se observa un consumo frecuente (12 veces) de alimentos con una disminución intermitente del pH por debajo del valor crítico (5.5) por lo que se favorece continuamente la desmineralización lo que no permite de manera adecuada el fenómeno de remineralización. En la parte inferior se muestra un sujeto que realiza un consumo de alimentos en menor frecuencia (6 veces) y aunque baja su pH de manera crítica la frecuencia permite que exista la remineralización debido a que existe un periodo más prolongado donde no se consumen carbohidratos fermentables.

De manera opuesta, y gracias al ímpetu por buscar sustituyentes de los carbohidratos previamente mencionados existen algunos que no pueden ser metabolizados definitivamente o con la misma eficacia por las bacterias bucales y por lo tanto se han propuesto como una alternativa dietética para lograr reducir la incidencia de la enfermedad (**Tabla 2**) [6].

Por ejemplo, el **xilitol** es un azúcar polio (alcohol polihídrico) de cinco carbonos derivado de la madera dura y el maíz, se sabe que logra similar efecto endulzante a la sacarosa sin resultar en un requerimiento fisiológico de producción de insulina para su metabolismo por lo que ha sido propuesto ampliamente para sustituir a la sacarosa en el caso de productos dirigidos a consumo por parte de diabéticos. Asimismo, aunque las bacterias bucales pueden ingresarlos, eventualmente lo expulsan al no poder metabolizarlo (ver sección metabolismo bacteriano), por lo tanto no contribuye a la producción de ácidos orgánicos y de la caries. Asimismo, existe evidencia que este carbohidrato puede inhibir el crecimiento

bacteriano al inhibir a enzimas que participan en glucolisis.[1] Sin embargo para que el xilitol sea efectivo, algunos autores consideran que se debe consumir de 4 a 10 veces al día, debido a la rápida colonización de las bacterias.[7]

La evidencia sobre la participación de los carbohidratos como eje fundamental en el desarrollo de la caries dental ha provenido tanto desde una perspectiva experimental como a través de la evidencia epidemiológica. Se ha demostrado mediante experimentos (hoy considerados como clásicos de la odontología) con ratas albinas que sacáridos más simples como la sacarosa pueden producir un índice más alto de lesiones cariosas que otros como almidón de maíz, quizás debido al mayor porcentaje disponible de este disacárido y también por la mayor facilidad de metabolizar por parte de las bacterias [10]. Asimismo, experimentos en ratas ha demostrado que en consumo de sacarosa hay mayor incidencia de caries a diferencia de otros disacáridos como la lactosa [11]. A través de experimentos elegantes se demostró que la dieta, en particular los carbohidratos son el sustrato de las bacterias para la producción de ácidos orgánicos. Utilizando ratas a las cuales se les dieron dietas ricas en azúcares por vía bucal se comparo con grupos de ratas a las cuales se les dio la misma cantidad de carbohidratos vía parenteral demostrando que en el primer grupo existía una mayor presencia de lesiones cariosas en sus órganos dentales mientras que en el segundo disminuía drásticamente la presencia de las lesiones, a pesar de ser cantidades equitativas (**Figura 3**).

CARBOHIDRATO	FUENTE
Poliol-monosacárido: sorbitol, manitol, xilitol, eritritol.	Frutas, algas, exudados de plantas o árboles
Poliol-disacárido: lactitol, isomalta, maltitol	Derivados modificados de la lactosa, maltosa, o almidón
Poliol-polisacárido: almidón hidrogenado, hidrolizados, o derivados de monosacáridos modificados	Jarabe malitol
De alta intensidad: sucralosa, sacarina, aceulfame-K	Sintetizados artificialmente.

Tabla 2. En la presente tabla se muestran los carbohidratos que podrían ser sustituyentes de aquellos considerados como cariogénicos. El raciocinio de uso es que las bacterias bucales no pueden metabolizarlos de la misma manera y por lo tanto no se producen los ácidos orgánicos que lesionan a los órganos dentales.[6]



Figura 3. A través de la comparación de administración de azúcares vía oral y parenteral en grupos de ratas se demostró que en grupo que se administraban por la primera vía la incidencia de caries era mayor y significativa comparado con el otro grupo.

A lo largo de los años se han realizado una gran variedad de investigación en pacientes y sujetos de diferentes países en donde se comparan incidencia de caries en grupos con diferentes cantidades de consumo de carbohidratos y tomando en cuenta variables importantes como la edad, sexo y nivel socioeconómico.[6]

En un estudio realizado en Gran Bretaña se examinó la relación entre la ingesta de azúcares en la dieta, la frecuencia de cepillado y la clase social. Durante el estudio, realizado en niños, se les dio una dieta que consistía en galletas, pasteles, dulces, chocolates y bebidas endulzadas y se mostró que la relación entre cepillado dental y presencia caries así como el consumo de carbohidratos y establecimiento enfermedad presentaban una fuerte asociación. Sin embargo, el factor **clase social** también tuvo un gran impacto en la prevalencia de caries cuando se incluía con las dos variables anteriores.[6]

En un estudio realizado por Kalsbeek y Verrips en niños holandeses se demostró que aquellos que consumían más de 5 porciones de dulces al día presentaban mayor incidencia de caries que aquellos que con menor consumo de dicha cantidad, sin embargo los resultados eran más notables y significativos en niños de 5 años con dentición temporal comparados con niños de 11 años con dentición permanente.[6]

Dado que existe evidencia que muestra que las tasas de caries dental se incrementan cuando más del 10% de consumo de energía proviene de azúcares. [12]

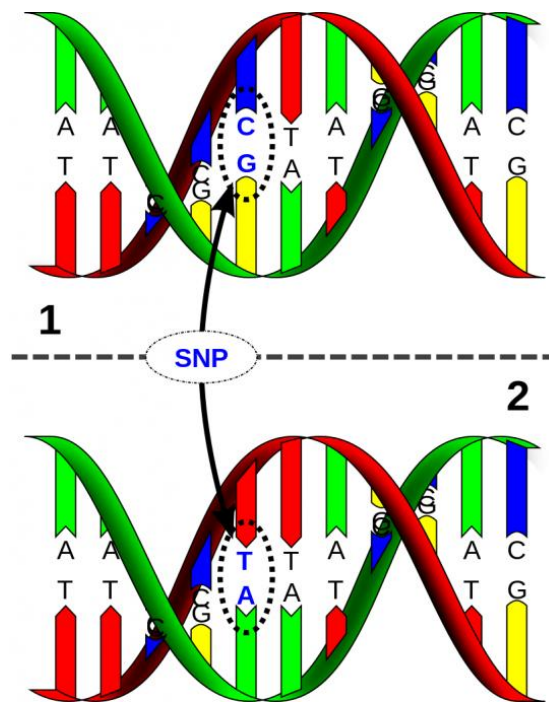
El Programa Nacional de Caries de Estados Unidos (**NCP**, por sus siglas en inglés) instaurado por el Instituto Nacional de Investigación Dental de Estados Unidos (**NIDR**, por sus siglas en inglés) ha promovido desde 1971 una agenda científica y política con el objetivo de buscar conocimiento científico y promover recomendaciones impulsadas desde la política para restringir el consumo de carbohidratos cariogénicos, sin embargo, a pesar del conocimiento abrumador sobre la participación de dichos sacáridos en la génesis de la enfermedad no se han logrado alcanzar los objetivos trazados, aparentemente por la injerencia de industrias con intereses, como la industria azucarera, que han adoptado una estrategia de desviar la atención pública y mediática y de manera interesante han promovido investigación en conjunto sobre enzimas que alteren la placa dental y el desarrollo de una vacuna dental, con potencial cuestionable sobre su aplicación a gran escala. [13] (ver sección **Perspectivas sobre el uso de nuevas terapias, marcadores y el desarrollo de una vacuna contra la caries dental**).

5.2 Genética

Desde principios del siglo XX diferentes investigadores han realizado investigaciones sobre caries dental en gemelos (homocigotos y heterocigotos) con el objetivo encontrar las mismas características genóticas, la finalidad de estos estudios es observar y determinar la influencia genética que tiene esta enfermedad, pues estos participantes aparte de tener las características genéticas se encuentran un medio ambiente similar. En uno de los primeros estudios se evaluaron 301 pares de gemelos de los cuales 130 eran monocigotos y 171 heterocigotos, se comparó la incidencia de caries y los resultados demostraron que los gemelos monocigotos tenían una incidencia de caries mas similar a diferencia de los heterocigotos, e incluso los gemelos heterocigotos de diferente sexo era aún más pronunciada la diferencia en incidencia.[14, 15]

Para conocer la evidencia que sustenta que el aporte genético puede jugar un papel como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad Opal y Cols, hicieron una revisión de artículos indexados donde se analizaba el papel que juega la herencia, asimismo se revisaron estudios de asociación y ligamiento, artículos sobre genes que participan en el desarrollo dental, en el sentido del gusto, en la inmunidad y sobre la saliva y su participación para la protección y desarrollo de la enfermedad. Por lo que establecen un modelo integral tomando en cuenta todos estos aspectos (**Figura 4**).

Como conclusión establecen que a pesar de los estudios hechos hasta el momento aún se requiere mayor conocimiento para establecer de manera clara hasta qué punto el componente genético contribuye al desarrollo de la enfermedad, pero con los datos actuales podemos establecer que la genética nunca va a estar aislada del componente medio-ambiental siendo un participante protagonista en el establecimiento de la enfermedad. [16]



Se han encontrado que ciertos polimorfismos pueden tener como consecuencia la alteración de la formación de los tejidos duros debido a una desorganización o ausencia de minerales presente en los cristales de hidroxiapatita.[14]

Se ha tratado de examinar factores hereditarios presentes en una gran variedad de **polimorfismos genéticos** ya sean individuales o como

características fenotípicas de un síndrome, dando como resultado susceptibilidad para desarrollar caries.

Algunos síndromes como la epidermólisis bullosa tiene polimorfismos en los genes que codifican para proteínas del esmalte dental dentro de los cuales se han relacionado por ejemplo a los genes de: *laminina-5*, *beta-4-integrina* y el gen de la *colágena de tipo XVII*. La alteración eventual las proteínas, para las que codifican estos genes, afecta el ameloblasto que produce el esmalte teniendo como consecuencia un defecto en la formación del tejido duro. [14, 15]

Se han caracterizado también polimorfismos de la respuesta inmune como asociados al desarrollo de caries dental. Al existir ausencia o disminución de células defensivas hay un crecimiento menos regulado de las poblaciones bacterianas. Un ejemplo son los polimorfismos en los genes que codifican para el *Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA)*, ya que estas moléculas actúan como presentadoras de antígeno entre las células fagocíticas y el *S. mutans*. Algunos genes como HLA Drw6-1,2,-3 han mostrado una relación significativa al índice CPO y una baja respuesta a los antígenos del *S. Mutans*. [14]

En un estudio se analizaron a dos polimorfismos de genes asociados al transporte de carbohidratos y la percepción del sabor dulce *GLUT2* y *TAS1R2* y se encontró que dichas variantes se encontraban con mayor frecuencia en niños con la presencia de caries dental. Sin embargo no se pudo determinar una interacción significativa entre dichos genes. A pesar de ser un estudio que pone en relevancia la probable influencia de dichas variantes genéticas, estos estudios suelen no ser concluyentes y ponen en relevancia la necesidad de llevarlos a cabo en poblaciones más grandes con distintas características (p.ej: rasgos étnicos). [17]

De manera similar se han estudiado polimorfismos de genes que codifican para proteínas que constituyen a la saliva y su relación con la susceptibilidad a desarrollar caries. En un estudio realizado por Zhang y cols., analizaron diferentes isoformas de los genes que codifican para la enzima Anhidrasa Carbónica, la cual es una enzima presente en saliva y que participan en el sistema amortiguador ácido carbónico/bicarbonato. De siete polimorfismos estudiados en una población china encontraron una variante de la anhidrasa carbónica VI asociada con la susceptibilidad para el desarrollo de caries dental. [18]

De manera opuesta, también se han estudiado polimorfismos asociados a protección contra caries dental. En un estudio se encontró que un polimorfismo del gen que codifica para la proteína salival Lactoferrina, la cual modula la respuesta del huésped a la inflamación y la respuesta antibacteriana, tenía asociado un efecto protector contra la caries dental, incluso en presencia de placa o gingivitis. [19]

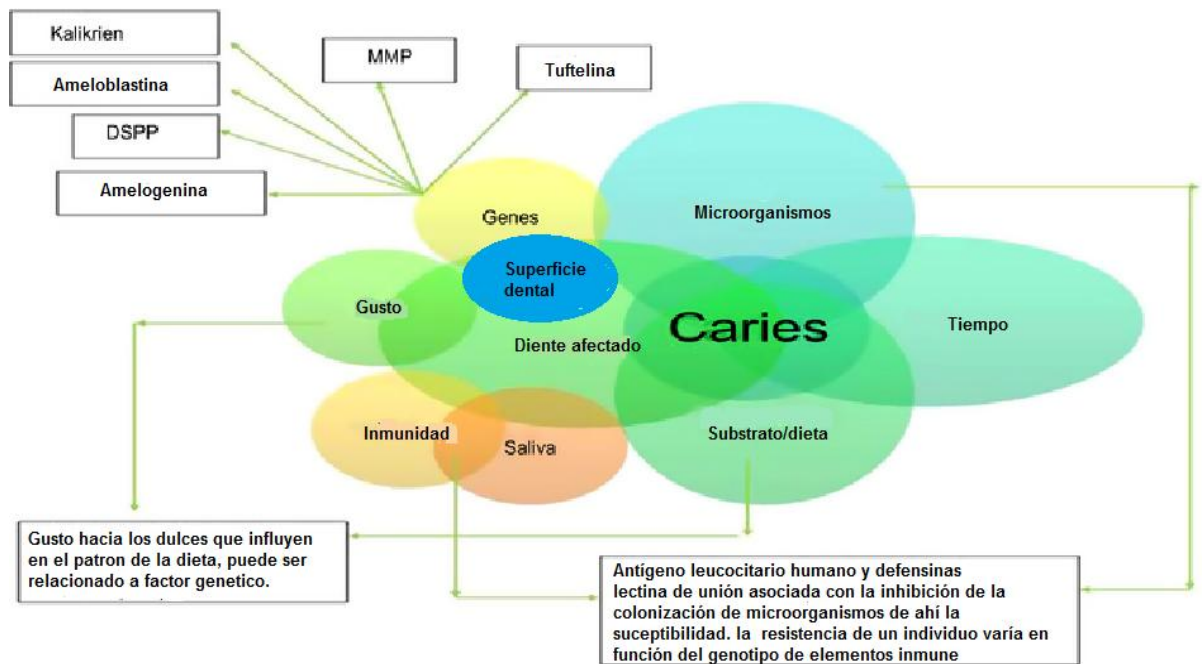


FIGURA5. Diagrama de Venn que muestra la interacción de factores genéticos.[16]

6. Características generales de las bacterias que conforman a la película adquirida

La película adquirida es una delgada membrana biológica que se deposita en la superficie dental como resultado de la adsorción de proteínas y glicoproteínas contenidas en la saliva, la **adsorción** no ocurre solamente en los tejidos dentales, ocurre también en el epitelio bucal (queratinizado y no queratinizado) y en restauraciones o prótesis presentes.[20]

La película adquirida involucra una combinación de diversas fuerzas de unión (iónicas, hidrofóbicas, enlaces por puente de hidrógeno y atracciones de tipo Van der Waals) que se establecen entre las superficies bucales (esmalte dental, cemento y mucosas).[20]

Dado que los cristales de hidroxiapatita poseen una carga negativa superficial atraen a su superficie iones positivos (grupos catiónicos) presentes en proteínas y una vez teniendo estas uniones iniciales ocurren otras interacciones catalizadas por enzimas provenientes de la saliva, bacterias, células epiteliales y leucocitos polimorfonucleares, de esta manera se da el refuerzo de la adherencia de la película adquirida.[20]

Esta película tiene también una función protectora para la superficie dental ya que no deja desprotegido de forma directa al esmalte dental de los ácidos provenientes de la alimentación, además de contener iones de calcio, fosfato y fluoruros que ayudan a remineralizar la hidroxiapatita. .[20]

El proceso en el que las bacterias se adhieren a la película adquirida está mediado por receptores glicosilados ubicados en la película y en receptores de la pared celular bacteriana. Asimismo, la comunicación química entre las bacterias es fundamental para la coexistencia de diferentes especies ya que permite la maduración de la biopelícula.[21]

Algunos autores afirman que los estreptococos son los principales colonizadores de la superficie dental pues en estudio realizados *in vitro* en esmalte limpio que son expuestos a diferentes bacterias orales, en un tiempo de 4-8 horas se obtiene que el 60% al 80% de las especies presentes son estreptococos, esto lo relacionan con el hecho que esta especie presenta numerosas proteínas y lipoproteínas en su superficie celular tipo adhesinas sobre todo en estreptococos del tipo *mutans*, *gordonii*, *oralis*, *sanguinis* y *sobrinus*. Por medio de estos receptores se unen a glicoproteínas presentes en la película adquirida, principalmente la GP340. [21]

Se ha demostrado que la coagregación bacteriana esta mediada principalmente por el antígeno I/II, presente en la superficie bacteriana de los estreptococos. También, una de las principales bacterias que agregan otras especies al biofilm es el **S.gordonii** esta bacteria reconoce a especies como *actinomyces*, *porphyromonas* e incluso a hongos, como *candida albicans*. [21]

Una vez conformado un biofilm maduro cuenta con más de 100 especies diferentes en el cual las bacterias interactúan y compiten para sobrevivir. Un ejemplo de ello es la capacidad que tienen los cocos de vivir en un medio ácido y así evita la proliferación de otras especies no acidófilas. Autores como Ploeg y Hylnk han demostrado que el *S. mutans* y el *S.salivarius* producen péptidos antimicrobianos (denominados **bacteriocinas**) que tienen actividad bactericida contra otras cepas orales y que incluso estas bacterias superiores pueden aprovechar el ADN extracelular obtenido de las bacterias muertas. [21]

Al igual que la competencia bacteriana existen bacterias que se coadyuvan, un ejemplo de ello es el ácido láctico producido como desecho de la glucólisis de los estreptococos y lactobacilos, este ácido es fuente de energía

para la cepa *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* y *Veillonellae*, este último utiliza lactato producido por los cocos y al hacerlo permite una retroalimentación pues estimula la glucólisis de los estreptococos.[21]

Dentro de las principales proteínas identificadas en la película adquirida se encuentran mucinas de alto peso molecular, diversas proteínas ácidas ricas en prolina (PRP1, PRP2, PRP3, PRP4, PIFs, PRPf), estaterinas, histatinas, cistatinas, IgA, amilasas (algunas de estas proteínas en estado fosforilado o glucosilado). En menor proporción se encuentran proteínas como seroalbúmina, anhidrasa carbonica, IgG, IgM y glucosiltransferasas (éstas últimas de origen microbiano) [20]

Los componentes glúcidos presentes en la película adquirida comprenden principalmente azúcares neutros (glucosa, galactosa, fructosa) y aminoazúcares (glucosamina, galactosamina) [20]

7. Metabolismo bacteriano implicado en el desarrollo de caries dental

Los recientes avances de la biología molecular han facilitado el análisis del microbioma oral y ha permitido la identificación de muchas especies previamente omitidas junto con su secuencia genética. El siguiente paso es diseccionar sus actividades metabólicas, para saber cómo interactúan entre ellos y de qué manera pueden afectar al **huésped**. [22]

Gracias a la concepción y al desarrollo de estudios pioneros en el metabolismo bacteriano bucal se han desarrollado hipótesis y teorías acerca de cómo este complejo participa en la homeostasis de la cavidad bucal y como ciertas perturbaciones pueden dar lugar a enfermedades y estados patológicos. La “**hipótesis de la placa ecológica**” (propuesta por Marsh en 1994) afirma que la microbiota cambia de estado saludable a patológico a través de las interacciones entre la actividad bacteriana y el medio ambiente. [22]

La investigación sobre metabolismo bacteriano a tenido principalmente un enfoque reduccionista, pero gracias a estudios como los hechos por Kleinberg y Takahasi se han tenido aproximaciones holistas donde se explora el metabolismo bacteriano existente un medio ecológico de bacterias mixtas y su participación en el desarrollo de caries dental. Esto ha extendido la hipótesis de Marsh y ahora se denomina la “**hipótesis de la caries ecológica extendida**” en donde la producción de ácidos debido a la actividad bacteriana metabólica regula el desarrollo de caries a través de la adaptación bacteriana a la presencia de ácidos y a la selección en el ecosistema microbiano oral. [22]

7.1 Metabolismo de carbohidratos y azúcares alcohólicas (polialcoholes).

Los polisacáridos pueden ser hidrolizados en oligosacáridos, disacáridos a través de enzimas que pertenecen al mismo huésped como también a las bacterias cariogénicas. Las bacterias orales son capaces de metabolizar la gran mayoría de carbohidratos que se encuentran en una dieta. Estas son enzimas **glucosidasas**, las cuales son hidrolasas (rompen enlaces químicos utilizando una molécula de agua). [2, 22]

Las bacterias bucales tienen dos sistemas de transporte de azúcar: El sistema **Fosfotransferasa dependiente de fosfoenolpiruvato (PEP-PTS**, por sus siglas en inglés) y el **Sistema de Transporte de unión a proteínas (BPTS**, por sus siglas en inglés). [2]

El PEP-Ts contiene un **dominio** (específico) de transporte de sacáridos y un **dominio** (no específico) de fosforilación de sacáridos. Los sacáridos que son transportados a través de este medio son inmediatamente fosforilados para entrar a la ruta Embden-Meyerhof-Parnas o también conocida como glucolisis (ver más adelante. Por su parte el BPTS es un transportador de sacáridos mediado por ATP y los azúcares transportados por este medio son fosforilados por cinasas intracelulares para poder dar inicio a la ruta. Es importante mencionar que las bacterias también poseen sistemas constituye de transporte para distintos carbohidratos y estos existen, probablemente, cuando exista carencia de algunos. [2, 22]

El metabolismo bacteriano es parte vital para las bacterias y la mayoría de sus desechos orgánicos son ácidos que causan desmineralización de los órganos dentales. Sin embargo sus productos de desecho no solo son ácidos causantes de caries, también pueden producir otras sustancias como el

amoníaco, compuestos de azufre, eindol y esactol que son sustancias causantes de la periodontitis y del mal olor bucal.[22]

En estudios recientes se establece que el etanol contenido en bebidas alcohólicas es catalizado por bacterias obteniendo como subproducto un acetaldehído que se sabe que es un agente causante de cáncer. Otras bacterias pueden reducir el oxígeno presente en la cavidad oral en peróxidos por medio de oxidasas utilizando su gran poder reductor de su metabolismo y como consecuencia de esta reacción, las bacterias causan condiciones anaerobias en el biofilm por lo tanto se bacterias son más resistentes y más virulentas.[22]

Las bacterias no solamente se alimentan de glucosa, se alimentan también de otras moléculas obtenidas de la alimentación y de huésped como los epitelios descamados de toda la cavidad, por lo tanto no todas las bacterias se comportan de la misma manera algunas pueden causar beneficios al huésped. La veillonella y el actinomicetes convierten el nitrato contenido en los vegetales en nitrito que inhibe la producción de ácidos bacterianos, de esta manera contribuye a prevenir la caries. Otras bacterias como el s. sanguinis, s.mitis, estreptococo gordiny y los lactobacillus metabolizan la arginina a través de la reacción arginina deiminasa obteniendo como productos de desecho, amoníaco, dióxido de carbono y putresina, estas moléculas son de naturaleza alcalina por lo tanto contribuyen a regular el Ph ácido y de la misma manera contribuyen a prevenir la caries.[22]

Por otra parte se ha demostrado que la placa subgingival regula la caries debido a que aumenta la secreción de fluido crevicular rico en proteínas proteolíticas, además de activar una respuesta inmunológica secretada por el fluido crevicular.[22]

Las bacterias no solamente contribuyen a generar enfermedades, algunas tienen la capacidad de regular las poblaciones de otras bacterias sin embargo no depende de ellas solamente, también depende del huésped, alimentación , tiempo y genética.[22]

El metabolismo bacteriano esta dado por un conjunto de reacciones químicas mediante las cuales las bacterias obtienen sus nutrientes del medio externo para sobrevivir y reproducirse, este proceso esta mediado por enzimas y su función principal es degradar (catabolismo) y sintetizar (anabolismo) compuestos orgánicos con la finalidad de obtener energía y sintetizar macromoléculas necesaria para su supervivencia. Las bacterias anaerobias no presentan mitocondrias por lo tanto su energía solo la obtienen de glucolisis.

Las bacterias tienen en su pared celular una serie de proteínas y canales iónicos capaces de interactuar con el medio externo, reconocer agentes tóxicos e intercambiar moléculas que sirven como nutrientes, algunas proteínas tienen la capacidad de liberar enzimas al exterior [23]

7.2 Vía De Embden-Meyer-Meyerhof-Parnas (Glucolisis)

La glucolisis es el catabolismo (transformación de moléculas complejas a simples) de glucosas (molécula de 6 carbonos) a piruvatos (molécula de 3 carbonos), este proceso es llevado a cabo en el citoplasma celular y su objetivo es que la bacteria pueda obtener energía (ATP), para llevar a cabo sus funciones. Consta de dos fases: una primera fase de gasto energético (**Inversión**) y una segunda fase de ganancia (**rendimiento**) energética que va del 4º paso al 10º paso de la ruta [23]. Algunos autores consideran que la ruta comienza cuando la glucosa ya ha sido fosforilada, es decir, como glucosa-6-fosfato (**G-6P**) (Referencia 9). Esta ruta metabólica se encuentra conservada evolutivamente y es muy importante para la obtención de energía e intermediarios, en todos los organismos vivos, por lo que, bacterias como streptococcus, actinomices y lactobacilos comparten esta ruta y podemos generalizar para los tres una gran parte de lo que a continuación se describe. Los piruvatos, generados hacia la parte final de la ruta, pueden ser convertidos por las bacterias bucales en lactato, acetato, etanol y formato a través de varias vías ramificadas. [22]

Paso 1. La glucosa (una vez en el citoplasma) es fosforilada por acción de la **hexoquinasa**, que añade un grupo fosfato en el carbono 6 quedando como glucosa-6-fosfato. En este paso se necesita una molécula de ATP para poder añadirlo, la finalidad de esto es la glucosa-6-fosfato ya no pueda salir al exterior de la célula [23]

Paso 2. La glucosa-6-fosfato es isomerizada a fructosa-6-fosfato por medio de la **glucosa-6-fosfato-isomerasa**. [23]

Paso 3. La fructosa-6-fosfato es fosforilada por la **fosfofructoquinasa-1**, para lo que se requiere la inversión de una segunda molécula de ATP, el producto de este paso es **fructosa-1-6-bifosfato (FBP**, por sus siglas en inglés). [23]

Paso 4. En este la fructosa-1-6-bifosfato se escinde en 2 moléculas por medio de la enzima llamada **fructosa-1-6-bifosfato-aldolasa** obteniendo como productos: **dihidroxiacetona-fosfato y gliceraldehido-3-fosfato (G3P**, por sus siglas en inglés) [23]

Paso 5. La dihidroxiacetona-fosfato es transformada a otra molécula de G3P mediado por la **triosa-fosfato-isomerasa**. Asimismo, en este paso ya se cuenta con 2 moléculas de G3P por lo tanto los siguientes pasos se cuentan al doble. [23]

Paso 6. La molécula de gliceraldehido-3-fosfato es transformada a **glicerato-1-3-bifosfato** por medio de una enzima llamada **gliceraldehido-3-fosfato-deshidrogenasa**, esta enzima añade un grupo fosfato proveniente de una molécula de NAD⁺ (Nicotinamida Adenín Dinucleótido Oxidado) obteniendo un subproducto en su forma reducida conocido como NADH (Figura 1, flecha roja) [23]

Paso 7. La molécula de glicerato-1-3-bifosfato se transforma a **glicerato-3-bifosfato**, esta reacción es catalizada por la **fosfogliceratocinasa**, agregando un fosfato proveniente del glicerato-1-3-bifosfato a una molécula de ADP teniendo como subproducto el primer ATP [23]

Paso 8. La molécula de glicerato-3-bifosfato será catalizada a **glicerato-2-fosfato** por medio de la **fosfoglicerato-mutasa**[23]

Paso 9. La molécula de glicerato-2-fosfato es catalizada a **fosfoenolpiruvato** por medio de la **enolasa**, lo que hace esta enzima es liberar una molécula de H₂O. Es de notar que **la enzima enolasa es inhibida por el flúor, a través de una acción competitiva.**[23]

Paso 10. La molécula de fosfoenolpiruvato es transformada a una molécula de **piruvato**, este proceso es catalizado la **piruvatocinasa** desfosforilando a la molécula de fosfopiruvato y transfiriendo el fosfato a una molécula de ADP obteniendo como subproducto nuevamente ATP [23]

Como calculo energético tenemos la inversión de 2 ATP, la ganancia dos NADH, 4 moléculas de ATP obtenidas durante la vía y 2 moléculas de piruvato como producto final a partir de una glucosa. Calculando la ganancia neta tenemos finalmente 2 ATP (porque a partir del paso 6 el rendimiento es al doble) [23]

Una vez obtenidos los piruvatos si se tratara de una célula aerobia entraría al ciclo de Krebs en la mitocondria, pero en este caso la respiración bacteriana anaerobia no sucede esto debido a la ausencia del organelo. [23]

El piruvato dentro del citoplasma celular al no ser catalizado sufre fermentación por medio de una enzima llamada **lactato-deshidrogenasa** utilizando NADH y el subproducto final es **ácido láctico** que será expulsado fuera de la bacteria por medio de la enzima **ATPasa-H⁺** de la pared celular para no causar daño en el interior de la célula.[23] [22]

Actinomyces puede asimilar CO₂ a PEP y producir oxalacetato el cual puede ser convertido a succinato. Esta característica también es compartida por las bacterias **prevotella** y **propionibacterium**. [22]

Cuando existe un exceso de sacáridos, como por ejemplo durante una comida, los niveles de FBP se incrementan y la enzima lactato deshidrogenasa es activada en los streptococcus, lo que resulta en un incremento de la producción de lactato, mientras que el incremento en los niveles de otros intermediarios metabólicos (p. ej: G3P y DHAP) inhibe a la enzima **piruvato-formato liasa (PFL)** que es responsable de la producción de formato acetato y etanol. (**Figura 6**)[22]

Asimismo el incremento en los niveles de FBP (en Streptococcus sanguinis y mitis) o de G6P (en Streptococcus mutans y salivaris) activa a la enzima piruvato cinasa lo que resulta en la aceleración de glucolisis y la producción de lactato. El incremento en FBP también activa a la enzima Glucosa-ADP Sintasa y promueve subsecuentemente la acumulación de polisacáridos intracelulares. [22]

En un escenario distinto, cuando el aporte de las cantidades de sacáridos extracelulares se encuentra limitado, los niveles de FBP, G3P y DHAP disminuyen drásticamente, lo que resulta en la inactivación de la enzima lactato deshidrogenasa y la liberación de la enzima PFL de su estado inactivo. Esto causa un cambio metabólico de la producción dominante de lactato a una producción mixta de ácidos, como se encuentra en la placa subgingival en reposo. [22]

El incremento resultante en las concentraciones intracelulares de fosfato inorgánico (causado por la desfosforilación de sacáridos fosforilados) promueve la degradación de polisacáridos intracelulares en glucosa-1-fosfato. [22]

Bajo condiciones **aeróbicas** la forma activa de PFL es inactivada de manera irreversible por el oxígeno y en su lugar tanto la enzima **piruvato oxidasa** como la **piruvato deshidrogenasa** convierten el piruvato en acetato. La primera se encuentra en especies *S. sanguinis* y Lactobacillos, mientras que los *S. mutans* y *Actinomyces* poseen a la piruvato deshidrogenasa. El lactato también puede ser convertido de manera reversible en piruvato por otro tipo de enzima lactato deshidrogenasa y entonces en acetato por la enzima piruvato oxidasa (en *lactobacillus*) o por medio de la piruvato deshidrogenasa (en *actinomyces*) [22]

Cuando el suplemento de sacáridos es limitado, el PFL es convertido de manera gradual en una forma inactiva tolerante al oxígeno, que puede ser reactivado por el metabolismo de sacáridos bajo condiciones anaeróbicas. *S. sanguis* tiene esta característica, lo que protege a PFL de la inactivación por oxígeno. [22]

Estas rutas metabólicas de carbohidratos también son compartidas por bacterias asociadas a la enfermedad periodontal y el mal aliento, como las especies *Fusobacterium* y *Prevotella* que pueden causar acidificación del medio, similar a las bacterias asociadas a caries dental. [22]

En el caso del disacárido lactosa, este puede ser transportado al interior de la célula por la PEP-PTS y la resultante lactosa 6 fosfato es escindida en glucosa y galactosa-6-fosfato por la enzima beta-fosfo-galactosidasa. La galactosa individualmente puede ser transportada por la PEP-PTS, lo que

resulta en la producción de galactosa-6-fosfato. Entonces este sustrato es degradado a G3P y DHAP via la formación secuencial de tagatosa-6-fosfato y tagatosa-1,6-bifosfato (ruta de la tagatosa-6-fosfato). Del otro lado, la lactosa transportada por BPTS es escindida a glucosa y galactosa, y la galactosa así como la galactosa transportada por BPTS pueden ser fosforilados y convertidos a G6P a través de la formación secuencial de galactosa-1-fosfato y glucosa 1 fosfato (ruta de Leloir, descrita en 1983). [22]

Los azúcares alcohol como sorbitol pueden ser transportados, deshidrogenados y metabolizados a través de la vía Meyerhof-Parnas. Dado que estos generan mayor poder reductor, su flujo metabólico tiende a resultar en la producción de etanol que involucra el uso eficaz del **poder reductor**. El xilitol también puede ser fosforilado e incorporado a través de la PEP-PTS específica para fructosa en *s.mutans*; sin embargo, el xilitol-5-fosfato no puede ser metabolizado más allá. En su lugar, el xilitol-5-fosfato puede ser convertido de vuelta en xilitol por desfosforilación y excretado. Este proceso se considera como un ciclo inútil, dado que PEP, el cual es un metabolito fosforilado de alta energía, es desperdiciado.[22]

Las especies *Veillonella* utilizan lactato como un carbono esencial y fuente de energía. Poseen una vía metabólica única en donde el lactato y el oxalacetato son convertidos a piruvato y succinato, respectivamente, por una serie de reacciones enzimáticas empezando con la enzima **Malato-lactato Transhidrogenasa**. El piruvato es convertido a continuación en acetato y formato, mientras que el succinato es convertido en propionato.[22]

La sacarosa por su parte, también puede ser convertida extracelularmente en glucano y fructano por la enzima **glucosil-transferasa** y la **fructosiltransferasa**, respectivamente y así actuar como un matriz molecular del biofilm. Además, el glucano y fructano pueden ser hidrolizados para dar glucosa y fructosa, respectivamente. [22]

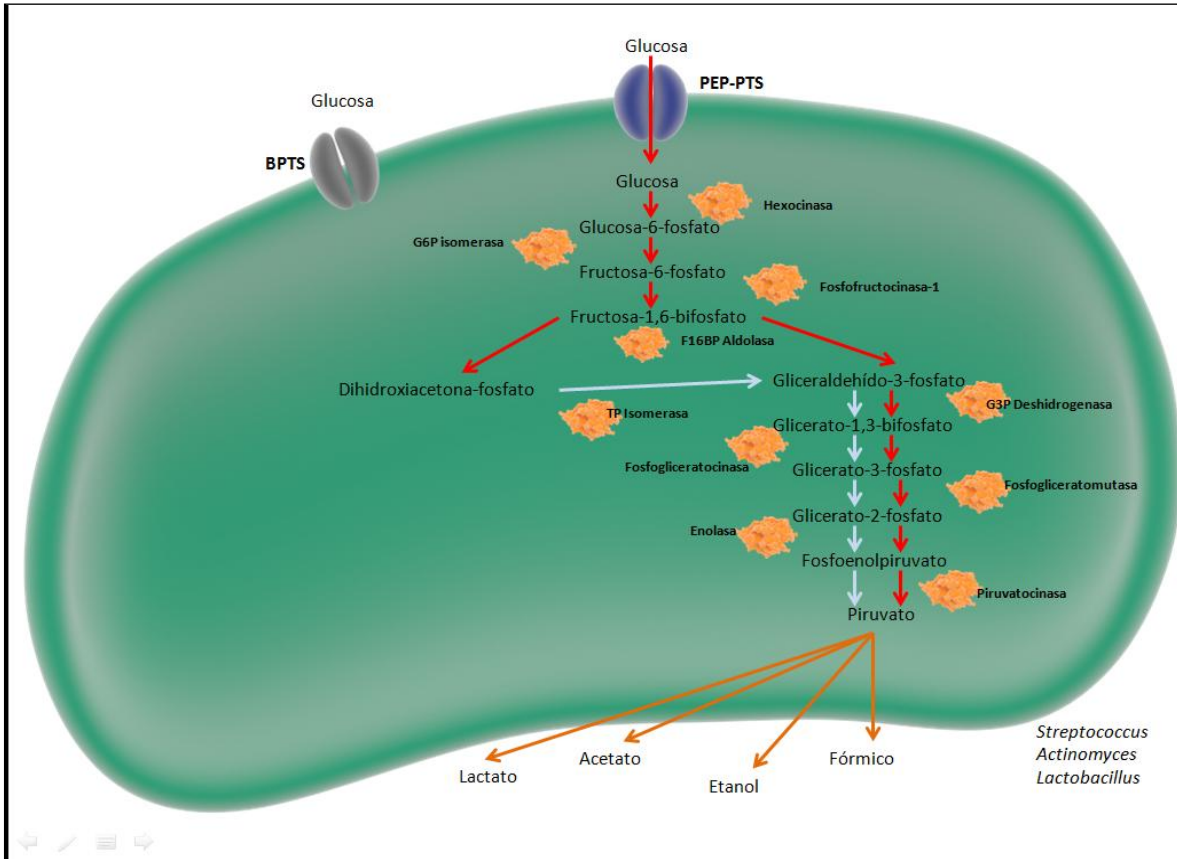


FIGURA 6. Vías metabólicas bacterianas para hidratos de carbono y alcoholes de azúcar. [22]

7.3 Cambios en el ecosistema oral que conducen a una adaptación y selección: Actividad metabólica y el factor ecológico modificante.

La placa supragingival está constituida principalmente por *Streptococcus* (*NO mutans*) y *Actinomyces* que tienden a mantener un pH neutro a través de la producción de sustancias ácidas y alcalinas que se neutralizan entre sí, aunado a los sistemas amortiguadores salivales, recambio salival, remineralización, etc. [22].

Sin embargo, cuando se desarrolla caries dental este balance se perturba generalmente debido al consumo frecuente de carbohidratos y la subsecuente acidificación. Esto incrementa la acidogénesis bacteriana y acidurancia por medio de una serie de respuestas metabólicas adaptativas incluyendo:

- 1) El incremento en la impermeabilidad a los protones en la membrana celular.
- 2) La inducción de la actividad de la enzima H⁺ATPasa, que expulsa a los protones de la célula.
- 3) La inducción de vías metabólicas involucradas en la alcalinización y neutralización de ácidos.
- 4) Inducción de proteínas de estrés que protegen tanto a enzimas como ácidos nucleicos de la desnaturalización por ácidos (a esto se le denomina el **estado acidogénico**)[22]

Estos fenómenos incentivan la proliferación de más bacterias acidogénicas, así como bacterias *Actinomyces* y *Streptococcus*. Una vez prolongado el medio acidurico, las bacterias acidogénicas pueden volverse dominantes en

el medio debido a la selección por ácidos (estado acidurico) lo que incrementa la cariogénesis de la placa.[22]

Durante el desarrollo de la caries dental, la presencia frecuente de sacáridos en el medio y la acidificación resultante son los principales factores ecológicos modificantes y fuerzas conductoras de este proceso. [22]

Las actividades metabólicas bacterianas son difíciles de medir y particularmente en el caso del microbioma oral, debido a diferentes factores como tamaño de muestras, dificultad para cultivar, entre otros. Sin, embargo, gracias a los recientes avances en tecnológicas para hacer estudios metabolómicos se podrán hacer análisis profundos para derivar las funciones de este dinámico y complejo ecosistema. [22]

Dentro de las grandes interrogantes que aún se plantean son: ¿Cómo cambiará el paradigma de interacción/cohabitación entre el huésped y parásito? ¿Cuáles son las interacciones relevantes entre tejidos humanos y el microbioma oral? ¿De qué manera el microbioma oral es modulado y modula el sistema inmune de su hospedero?[22]

8. Saliva, sus componentes y su relación con la caries dental

La saliva es el biofluido producido por las glándulas salivales, participa de manera relevante en la homeostasis de la cavidad bucal. Este fluido tiene una relación ambivalente con el proceso de caries dental, ciertos elementos presentes pueden favorecer el desarrollo de bacterias cariogénicas, además de proteger y limitar el daño hecho por ellas. [22]

La saliva es la principal fuente de nutrientes para la placa supragingival; a través de amilasa salival producida por ella se degradan carbohidratos complejos a formas más simples para ser metabolizadas por las bacterias de la placa. Asimismo en la saliva existe la presencia de glicoproteínas que pueden ser degradadas para obtener monosacáridos y disacáridos libres, así como aminoácidos que utilizan las mismas bacterias. Los carbohidratos son metabolizados principalmente por las denominadas bacterias sacarolíticas de la placa supragingival (*Streptococcus*, *Actinomyces* y *Lactobacillus*) mientras que los aminoácidos son metabolizados por estas bacterias y las de localización infragingival para generar ácidos (p. ej: sulfhídrico) y amoníaco. [22]

Por otra parte, en la saliva están presentes enzimas como la lisozima que auxilia en la degradación de las paredes bacterianas al perforarlas y permitir la entrada de agua para que la célula bacteriana finalmente explote. [2]

Asimismo la saliva contiene iones de calcio y fosfato que pueden participar en la remineralización del esmalte dental, gracias a que estos iones se encuentran en concentraciones supersaturadas. Sin embargo cuando el proceso de desmineralización ocurre a una tasa superior que el de remineralización se rompe este equilibrio y la enfermedad cariosa se puede establecer (Ver sección remineralización). [22, 24, 25]

Para clarificar el papel de los componentes salives como protector contra la caries se han realizado distintos estudios. Por ejemplo, Siqueira y cols., recientemente evaluaron la importancia de las proteínas salivales cuando se adsorben en la superficie del esmalte y el efecto que resulta respecto a la protección de la desmineralización cuando se encuentran presentes las proteínas pero no elementos como iones de calcio y fosfato, concluyendo que el efecto protector de las proteínas salivales es mayor cuando se encuentra la presencia de estos iones a diferencia de cuando son eliminados. Sin embargo, es necesario recalcar que aún se conserva una gran capacidad protectora dada solo por las proteínas, lo que abre ciertas interrogantes sobre qué proteínas además de las reconocidas participan en este fenómeno protector. [26]

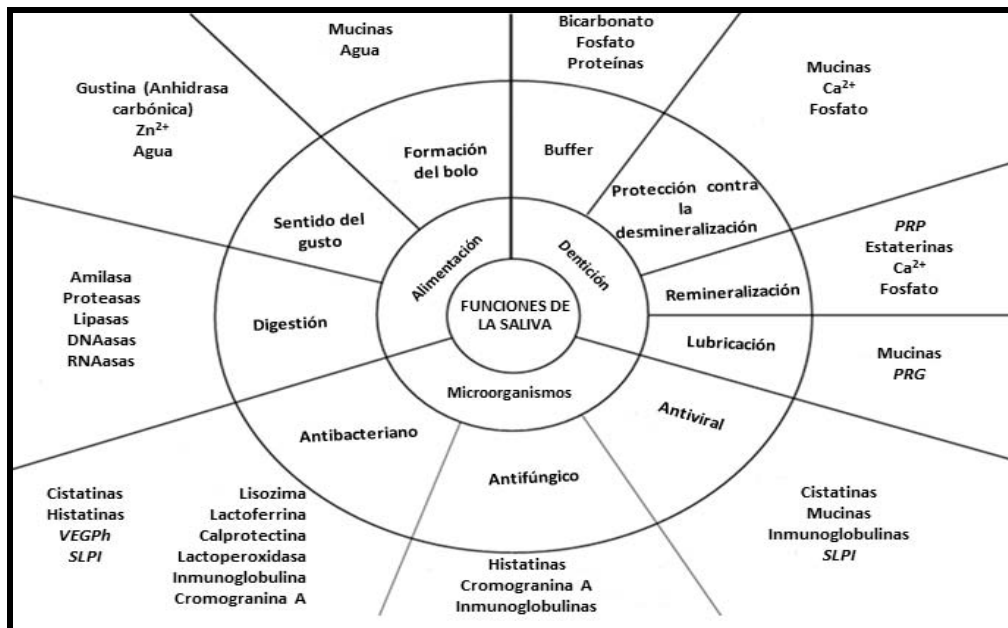


Figura 7. Principales grupos de proteínas y elementos presentes en saliva y relación con procesos relevantes en la cavidad bucal. [27]

8.1 Sistemas amortiguadores

Los sistemas amortiguadores o también conocidos como buffers o tampones son soluciones que sirven para mantener el pH de biofluidos en un rango determinado. De manera clásica se define que todo sistema amortiguador puede estar compuesto por ácidos débiles y su base conjugada o por bases débiles y sus ácidos conjugados, estos son muy importante para la homeostasis de los organismos pues si se alteran estos valores ocurren alteraciones. En el caso de cavidad bucal si se disminuye drásticamente el pH ocurre la desmineralización del tejido duro de los órganos dentarios. Algunos autores como Aders Jeferskov (Cariología) establecen que el pH crítico en cavidad bucal es 5, por su parte otros autores como Lievaña establecen que el valor crítico es 5.5. En contraparte si se incrementa drásticamente el pH (básico) se induce la precipitación de iones teniendo como consecuencia la formación de cálculo dental. En el caso de saliva, se establece que el pH debe estar en un rango aproximado de 6.8 a 7.2. Este valor se ayuda mantener gracias a la existencia de tres sistemas amortiguadores: El sistema ácido carbónico/ Bicarbonato, el sistema fosfatos y el sistema proteínas.[28]

El sistema más estudiado y que se establece como el más importante es el ácido carbónico/ bicarbonato (H_2CO_3/ HCO_3). Este sistema trabaja auxiliado por la enzima anhidrasa carbónica, la cual convierte al ácido carbónico en dióxido de carbono y agua. Asimismo, se sabe que este sistema trabaja de manera eficiente en condiciones de saliva estimulada. [2, 28]

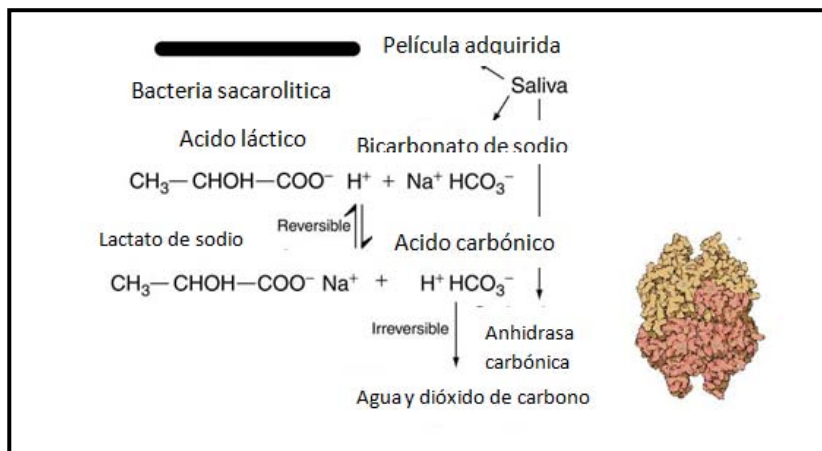


Figura 8. Se muestra como las bacterias sacarolíticas presentes en la película adquirida sintetizan ácido láctico, el cual puede ser neutralizado por la presencia del sistema amortiguador ácido carbónico/ bicarbonato para dar lugar a la producción una sal (lactato de sodio) y agua. Asimismo se muestra como la enzima **anhidrasa carbónica** puede tomar como sustrato al ácido carbónico para convertirlo en dióxido de carbono y agua. (Imagen modificada) [2]

El sistema fosfatos ha sido menos estudiado, pero se sabe que trabaja idealmente bajo condiciones de saliva no estimulada. Depende de las concentraciones de iones fosfatos libres en cavidad bucal, principalmente el ión fosfato secundario HPO_4^{2-} el cual se puede unir con un protón (H^+) para formar un ión fosfato primario $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$. Es un sistema inefectivo debido a las concentraciones limitadas (para funcionar como sistema amortiguador) que están presentes en la cavidad bucal. [28]

Por su parte, el sistema proteínas, ha sido el menos estudiado y se cuenta con pocos reportes acerca de su funcionamiento. Sin embargo se ha hipotetizado que depende principalmente de la proteína más abundante en saliva, la cual es la alfa amilasa (60%) y que es un sistema inefectivo debido a su dependencia en gran medida de la cantidad de grupos R, presentes en las cadenas laterales que tengan carga negativa o positiva. [28, 29]

Dado el conocimiento de los sistemas amortiguadores y su importante papel en la regulación del pH en cavidad bucal se han generado productos para la clínica con el objetivo de establecer el riesgo a padecer caries con base a la capacidad amortiguadora del individuo (**Figura 9**). Sin embargo, se han reportado cierto escepticismo acerca del uso de estos kits para evaluar el riesgo de caries mediante la medición de la capacidad amortiguadora así como también su baja penetración en el uso rutinario por parte de los dentistas generales.[30]



Figura 9. Ejemplo de kit **Saliva-Check Buffer**, el cual se utiliza para medir la capacidad amortiguadora de la persona y con base en ella dar consejo sobre la predisposición a padecer caries dental.

9. Proceso de Desmineralización

La composición del esmalte dental es un 95% de hidroxapatita, una sustancia inorgánica, un 4% de agua y un 1% de matriz orgánica (p.ej: proteínas del esmalte y la dentina). [31]

El esmalte dental debido a sus propiedades físicas y químicas, es el tejido más duro del cuerpo humano, está compuesto por sales minerales que conforman la estructura molecular de la hidroxapatita, el 37% de su peso es calcio, el 52% es fosfato (18% es fósforo) y 3% es hidroxilo, la fórmula reducida es: $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$. [31]

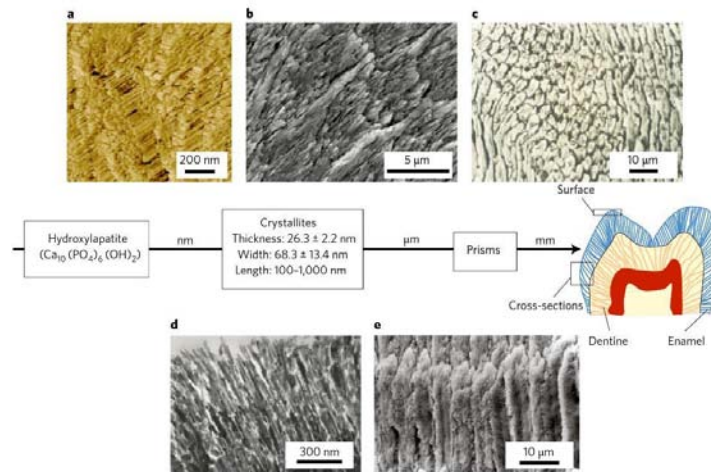


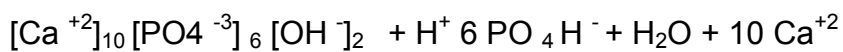
Figura 10. Estructura jerárquica del esmalte dental. El esmalte dental es una obra maestra de la biocerámica, conteniendo estructuras a diferentes niveles jerárquicos que van de la microescala a la nanoescala. El esmalte está compuesta de cristales de hidroxapatita de nanotamaños organizados tridimensionalmente (a,b,d) que se ordenan en prismas de tamaños en micrometros (c,e). a: Imágenes de un corte transversal del esmalte vistas por microscopía de fuerza atómica; en b,c: microscopía electrónica de barrido; en d: microscopía electrónica de transmisión; y en e: microscopía electrónica de barrido.

Estos elementos forman cristales de hidroxapatita de forma hexagonal que están unidos firmemente uno con otro creando varillas que se extienden desde la dentina hasta la superficie del esmalte. [31]

Los ácidos orgánicos expulsados por bacterias se concentran en la película adquirida que está unida a la superficie del esmalte dental, creando un medio ácido que incrementará con el factor tiempo, hasta alcanzar un pH crítico de 5 que dará inicio a la disolución de los minerales presentes en los cristales de hidroxiapatita. [31]

El pH crítico fue estimado por primera vez a través de los trabajos pioneros de Ericsson y lo estimo como un valor de 5.2 sin embargo, varios autores lo establecieron en 5.5 o 5, como medida de caución. En años más recientes, algunos autores, haciendo revisión de la literatura y evidencia, establecen que un valor más real sobre el pH crítico para el esmalte debe ser considerado entre 4.5 y 5.5 [32]

Inicialmente, el ácido láctico tiene una gran capacidad de producir iones H^+ (pKa 3.85), estos iones H^+ tienen la capacidad de donar un catión de H^+ , a un anión debido a la atracción de cargas, el ácido reacciona con las moléculas de la hidroxiapatita $Ca_5 (PO_4)_3OH$ teniendo afinidad por las moléculas (cationes) OH^- y el PO_4^{-3} para formar como subproductos H_2O Y PO_4^{-2} . [31]



De esta manera es desintegrada la estructura molecular de la hidroxiapatita precipitando al calcio y fosfato que la integran, perdiendo sus propiedades físicas y químicas y por lo tanto, creando porosidades e irregularidades en la superficie dental. [31]

El carácter penetrante de las lesiones cariosas indica que existe una difusión de los ácidos hacia el interior de los cristales y de los prismas, debido a que el ácido difunde los iones H^+ por la afinidad que tiene hacia los minerales, contribuyendo a que sea una destrucción progresiva. [31]

Una vez desmineralizada la estructura inorgánica del esmalte dental la producción de ácidos continuará afectando los tejidos más susceptibles que contienen mayor cantidad de matriz orgánica, estableciendo un mejor hábitat para bacterias colonizadoras, asimismo este proceso continuará progresivamente hasta que la destrucción comprometa la vitalidad del órgano dental. [31]

10. Proceso de remineralización

La remineralización se define como la “ganancia mineral neta en esmalte previamente desmineralizando, más resistente a cambios acídicos subsecuentes que el mineral original”. De manera más simple se describe como la deposición de calcio y fosfato que proviene externo del diente hacia la lesión del esmalte donde efectuando la deposición del mineral dentro del esmalte desmineralizado. [3, 24, 33]

El concepto de remineralización del esmalte fue desarrollado en la década de los años 1970s, aunque algunos autores mencionan que ya se hablaba en odontología desde hace 100 años. En estudios pioneros se demostró que el tejido mineral del diente se puede remineralizar si se encuentra en un ambiente en el que no existe un ataque ácido y además existe una sobresaturación de iones de calcio y fosfato, por lo que la saliva juega un papel importante dado que se encuentra supersaturada con respecto al mineral del esmalte, dando el calcio y fosfato necesario la remineralización después de un cambio erosivo [32]. Sin embargo, hoy en día se reconoce que existe un balance entre procesos de desmineralización y remineralización a lo cual se le denomina el **estado de estabilidad dinámica**. [22] Pues los minerales perdidos por efecto del ácido, son reincorporados a la estructura de la hidroxiapatita y de esta manera las lesiones cariosas en estadios tempranos pueden “cicatrizarse”(figura 11) [7].

Dentro de los agentes, elementos y moléculas que promueven la remineralización se establece que el fluoruro es uno de ellos, sin embargo este efecto no lo logra sin la presencia de calcio y aunque también, como se dijo previamente, el fosfato juega un papel en este proceso, sin embargo, su participación no es tan crítica como la es la del calcio. [3, 25]

Dado el interés generado en lograr y explotar económicamente a este fenómeno se han desarrollado y propuesto diferentes tecnologías como la utilización de un **fosfopéptido caseína- de calcio fosfato amorfo (CPP-ACP)**, donde el péptido funciona como el medio de transporte de calcio y fosfato hacia el esmalte desmineralizado vía pares de iones neutralizados que se disocian una vez dentro de la lesión y así contribuyen a la remineralización. Un ejemplo de tecnología que utiliza a este ejemplo es la marca **Recaldent**.

Otro producto lanzado al mercado es el **Novamin**, marca registrada de un fosfosilicato sódico de calcio, diseñado originalmente para la hipersensibilidad dentinaria ya que obtura los túbulos dentinarios. Su productores afirman demostrar su potencial de remineralización debido a que presente en el medio bucal libera iones sodio, calcio y fosfato que son reincorporados a la estructura de la hidroxiapatita.[7]

Sin embargo es de cuestionarse ya que la evidencia clínica sobre la remineralización producto del contenido de estas tecnologías aún es parcial e inconclusa.

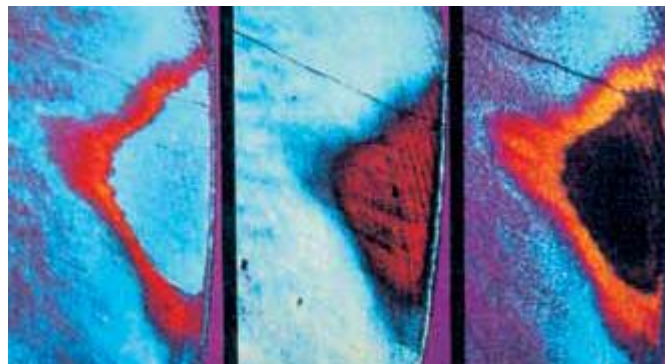


Figura 11. Lesión cariosa inicial en esmalte, remineralizada con saliva estimulada *in vitro*. [7]

11. Fluoración, la medida epidemiológica más exitosa en odontología

A través de los años se han buscado diferentes estrategias de prevención de caries dental y se han evaluado terapias antimicrobianas, uso de hilo dental, selladores de fisuras, consejos dietéticos y el uso de fluoruros, siendo este último la medida más exitosa y ampliamente reportada tanto como agente que inhibe la desmineralización, auxilia a la remineralización y con funciones bacteriostáticas. [1]

El fluoruro es el elemento más electronegativo de todos los elementos químicos, lo podemos encontrar en el mar, en la atmósfera y en la corteza terrestre en diferentes concentraciones.[34]

A lo largo de la historia la fluoración ha sido un método preventivo contra la caries de forma natural, hace mas de 100 años el Dr. Mckay noto que los pacientes que vivían en la ciudad de Colorado presentaban baja incidencia de caries dental y algunos además presentaban manchas color marrón, también llamadas en ese tiempo “manchas de Colorado”. No fue hasta 1930 que el Dr. Dean comprobó que el fluoruro prevenía la caries y también demostró que el aumento la concentración del fluoruro causaba manchas que posteriormente se denominaría **fluorosis dental**.[34]

Mecanismos de acción.

Uno de los efectos anti caries de los fluoruros se basa en la producción de cambios en la carga superficial de la molécula de la hidroxiapatita que impide la formación de la película adquirida y por lo tanto la adherencia de los microorganismos al diente.[34]

El fluoruro estabiliza la molécula de hidroxiapatita ya que forma un mineral menos soluble en medio ácido, esto se debe a que el fluoruro facilita la hidrólisis de las fases del fosfato de calcio tales como el difosfonato de calcio dihidratado (DCPD) y el octocalcio fosfato (OCP) haciendo a la fluorapatita más estable.[34]

Acción antibacteriana. Los fluoruros dispersos en el medio extracelular de la bacteria (F^-), interactúan con los iones H^+ formando ácidos fluorhídricos (HF), y la membrana de las bacterias es permeable a esta molécula, una vez dentro de la bacteria esta molécula se ioniza debido al pH intracelular en H^+ y F^- . El ion H^+ acumulado dentro de la bacteria inhibe enzimas bacterianas. Así mismo el ion F^- inhibe específicamente la **enolasa**, (enzima producida por la bacteria encargada de convertir el fosfo-glicerato en fosfo-enol-piruvato en la glucólisis bacteriana), teniendo como consecuencia baja producción de ácidos orgánicos e interrupción metabólica que altera la síntesis del fosfo-enol-piruvato (el fosfo-enol-piruvato es una molécula indispensable para activar la entrada de la glucosa a la célula) y de esta manera se altera el metabolismo bacteriano encaminando a la bacterias a su posible muerte (**figura 12**).[34]

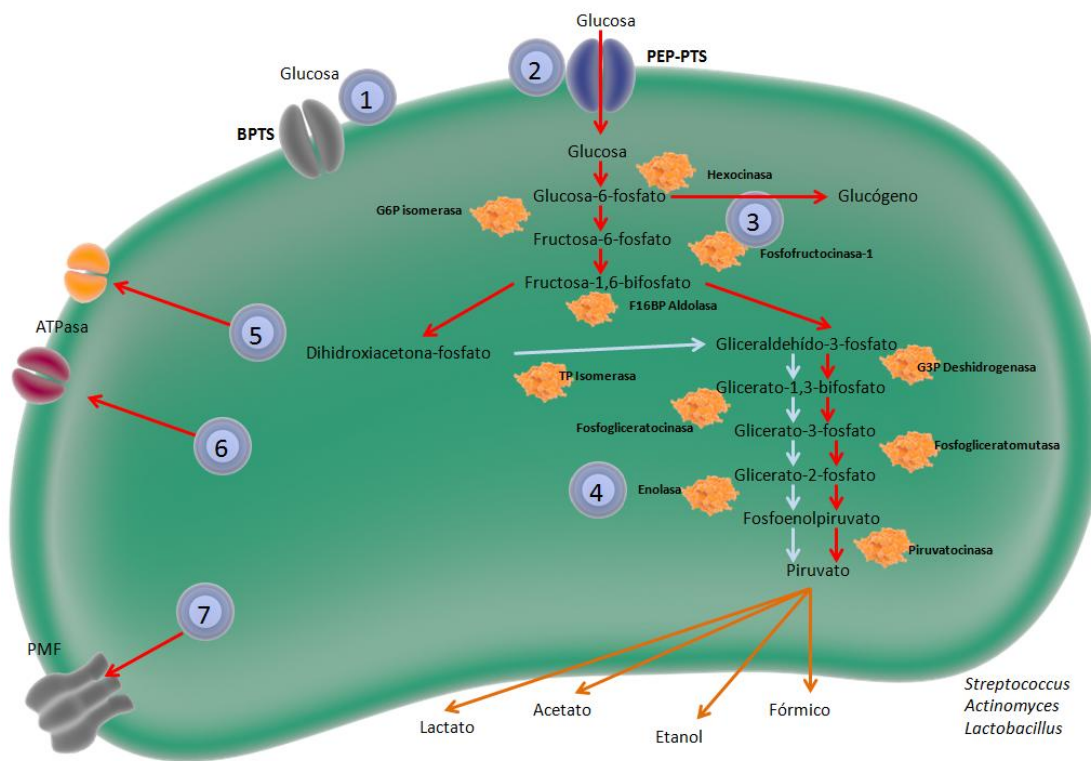


Figura 12. En esta imagen se muestra los diferentes efectos que tiene el fluoruro dentro de la bacteria. 1- sistema fosfotransferasa, 2- transporte de azúcares dependiente, 3- bloqueo de síntesis de glucógeno, 4- enolasa, 5- salida de H^+ , 6- salida de H^+ asociado a ATPasa, 7 bloqueo de transporte solutos en fuerza motriz de protones (PMF). (Imagen modificada a partir del artículo de Rojas Sánchez y Takahashi N).

12. Perspectivas sobre el uso de nuevas terapias, marcadores y el desarrollo de una vacuna contra la caries dental.

12.1. Uso de probióticos

Se ha propuesto el uso de probióticos como una medida contra la caries dental. Esto con el objetivo de afectar la formación del **biofilm** e interferir de esta manera con la adherencia, crecimiento y coagregación de bacterias cariogénicas como los *S. Mutans*. Estos estudios han sido tanto *in vitro* como *in vivo*, generalmente con poblaciones de infantes con el objetivo de administrar especies (no o menos cariogénicas) como *Lactobacillus rhamnosus* ya sea en combinación con otras especies y en ocasiones con medidas de fluoración adicionales. Estas estrategias han generado una gran atención y expectativa a pesar de entender pobremente los mecanismos a través de los cuales estas bacterias pueden sustituir a bacterias sacarolíticas productoras de ácidos orgánicos. Sin embargo, aún no se ha demostrado su validez y algunas investigaciones han mostrado que aquellas especies establecidas como no cariogénicas pueden alterar su metabolismo hacia un fenotipo productor de ácidos orgánicos. [35]

12.2 Biomarcadores para detección y pronóstico de la caries dental

Un biomarcador o marcador biológico es una sustancia que ayuda a medir un parámetro de salud o de enfermedad, en el proceso de enfermedad de la caries dental el mejor medio para medir el estado de la enfermedad es el medio salival, pues esta se encuentra en íntima relación con las bacterias que constituyen al microbioma bucal, así como con las superficies de los tejidos dentales. La saliva es secretada por las glándulas salivales menores y mayores, su contenido además de contener iones y agua contiene una gran variedad de proteínas de diferente origen y con diferente función.[27]

Estas proteínas pueden ser medibles al igual que las poblaciones de bacterias cariogénicas y al existir una disminución o aumento de ellos se establece que puede ser proporcional al grado o desarrollo de la enfermedad.

Zhao y cols., realizaron un estudio en 2014 donde reportan que TLR-2 soluble en saliva y su correceptor CD14 pueden ser potenciales biomarcadores de caries dental, pues se encuentran sobreexpresados en niños con caries activa.[36]

Por su parte Hedge y su grupo de investigación hipotetizan que la enzima superóxido dismutasa (**SOD**) y los iones de cobre y zinc se encuentran en concentraciones significativas y superiores en sujetos con caries activa comparados con grupos sin caries activa, por lo que establecen que podrían ser potenciales biomarcadores.[37]

En un estudio de revisión Koscielniak y colaboradores compilaron aquellos biomarcadores proteicos reportados en la literatura para diversas enfermedades y establecieron que los referidos para caries dental son: Esteroles subexpresados Histatinas-1 (también subexpresadas), Proteínas ricas en prolina-1 la cual se encuentra sobreexpresada, Proteínas ricas en prolina 3 (sobreexpresada), Histatinas 5 (subexpresada), Interleucina-6 (sobreexpresada), Quimiocinas y Prostaglandinas E2 (sobreexpresadas).[33]

A pesar de existir un ímpetu por encontrar marcadores en este fluido para indicar el riesgo o progreso de la enfermedad y de haberse hipotetizado algunas proteínas y ácidos nucleicos como indicadores, no se le ha dado el seguimiento suficiente a los estudios y hasta el día actual no existe algún biomarcador validado tanto para prevención, diagnóstico o pronóstico y por lo tanto en el disponible en el mercado para prevención.[27]

12.3 Búsqueda de una vacuna contra la caries desde una perspectiva bioquímica

El conocimiento de los procesos que conducen al establecimiento de las enfermedades es crucial para el desarrollo de terapias preventivas con el objetivo de atenuar o erradicar las enfermedades. Clásicamente las perspectivas de revisión sobre avances en el desarrollo de terapias preventivas contra la caries dental han tenido visiones desde la inmunología, microbiología y patología, sin embargo, aunque son ramas del conocimiento muy importantes, todas estas se fundamentan en el conocimiento bioquímico de los procesos que le atañen por lo que en el presente documento solamente nos centraremos desde una perspectiva bioquímica y de biología molecular sobre que conocimiento y que avances se han logrado en el desarrollo de una medida preventiva universal exitosa.

Durante muchos años las vacunas han sido el atractivo principal para combatir algunas enfermedades infecciosas, sin embargo a la caries dental no se le ha dado un seguimiento constante para desarrollar una vacuna. Por otra parte algunos experimentos *in vitro* y en ratas han demostrado que puede ser posible desarrollar diferentes vacunas con diferentes mecanismos de acción para prevenir la caries dental.

En la década de los 1940s los lactobacilos fueron algunas de las bacterias dianas para combatir la caries dental, y no fue hasta la segunda mitad del siglo 20 que se le dio mayor importancia al *S. mutans* y *sobrinus*, aunque la caracterización recientes de bacterias mediante sondas moleculares ha implicado a otros potenciales participantes en la enfermedad, por ejemplo: **bifidobacterias**. Sin embargo, las características que tiene el *S. mutans*, lo hacen particularmente eficaz para causar caries (capacidad de producir

grandes cantidades de ácido láctico a una velocidad rápida, alta tolerancia a concentraciones extremas de sacáridos, fuerza iónica y a un pH ácido) (3). Estas características hacen al *mutans* el protagonista en la génesis de dicha enfermedad y por lo tanto el organismo diana contra el cual generar una vacuna.[4]

Se han estudiado 3 fases diferentes del *S. mutans* y que pueden ser posibles blancos para desarrollar una vacuna.

Fase 1.- La primera fase consiste en la fijación inicial de la bacteria en la película adquirida que esta mediado por una adhesina de la bacteria que se conoce como antígeno I/II (también conocido como P1 y Pac).(**figura13**)[4]

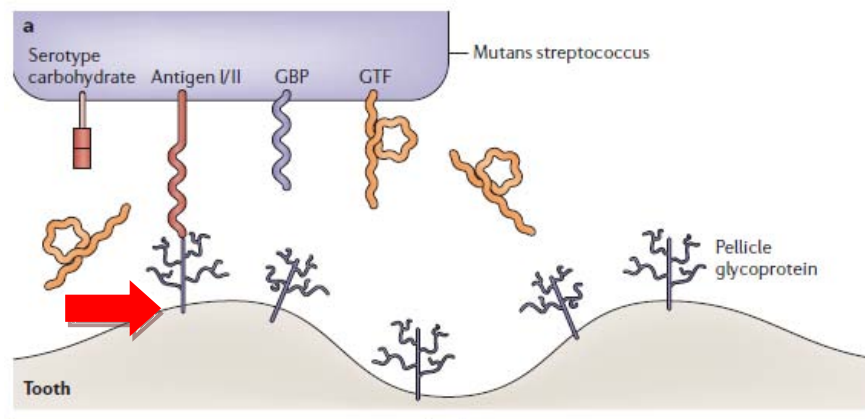


Figura 13. Se muestra (flecha roja) como la adhesina del estreptococo mutans (Antígeno I/II) se une con glicoproteínas de la película adquirida.[4]

Antígeno I/II

Esta proteína es indispensable para la adhesión y agregación sobre el diente, tomando como sustrato las proteínas de la película adquirida, la función de agregación está mediada por la región amino-terminal hidrofóbica de la hélice alfa de la molécula. Por otro lado la adherencia se lleva a cabo en el carbono terminal de la región amino-terminal rica en alanina, por lo tanto esta proteína también tiene la capacidad de unirse al colágeno presente en los túbulos dentinarios.[4]



Figura 14. Representación esquemática del antígeno I/II de estreptococo (fuente Hajishengalis G)

Fase 2.- Se le conoce también como fase de acumulación. Esta depende de la presencia de sacarosa así como de la enzima **glucosiltransferasa** (GTF) y de las **proteínas de unión glucano** (Gbps) presentes en la bacteria. Después de escindir la sacarosa en su forma más simple (glucosa y fructosa), por medio de la GTF sintetiza glucanos que tienen enlaces alfa-1,6 y alfa- 1,3, con diferentes solubilidades en agua. [4]

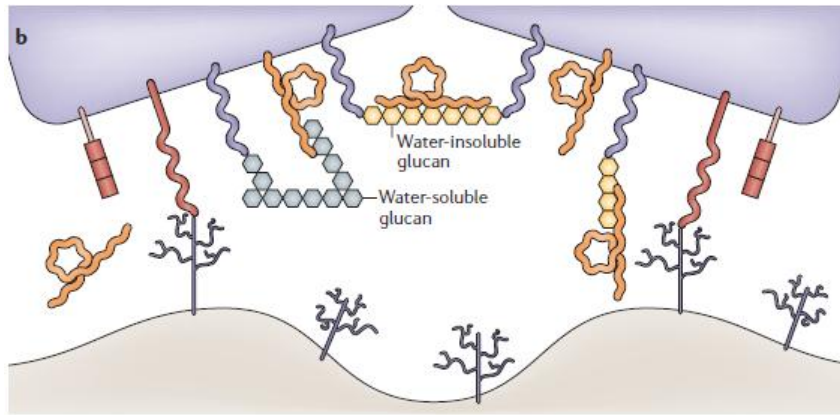


Figura 15. En esta imagen se muestran los enlaces polares y no polares que tienen los glucanos. [4]

Los glucanos insolubles en agua producidos por la **GTF** juegan un papel importante en la adhesión y acumulación bacteriana en las superficies dentales, asimismo las **GTFs** son parte inicial del metabolismo bacteriano ya que se encargan de escindir la sacarosa en moléculas simples (fructosa, glucosa) que la bacteria puede metabolizar para obtener energía.[4]

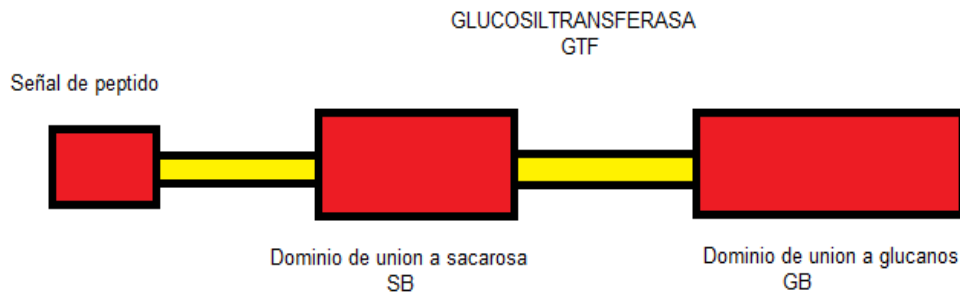


Figura 16. En esta imagen se muestra la estructura de la glucosiltransferasa (fuente Hajishengalis G).

Fase 3.- Los glucanos multivalentes que interactúan con **Gbps** y con el dominio de unión a glucano de las **GTFs**, ambos presentes en la superficie del *S. mutans*, también interviene en la adhesión a la película adquirida de igual manera participa en la agregación bacteriana. [4]

El objetivo de una vacuna es la preparación de antígenos específicos, en este caso es la producción de proteínas específicas que contienen las bacterias con la finalidad de introducirlas al organismo para estimular las células del sistema inmunológico (anticuerpos) y con ello dar una respuesta específica contra la bacteria.[38]

Para que pueda ser lograda una inmunización contra la caries, la vacuna debe de ser introducida al organismo durante los primeros meses de vida ya que el *S. mutans* coloniza en las primeras semanas de vida la cavidad bucal.[38]

El objetivo de esta vacuna es adquirir inmunidad hacia esta bacteria, para ello se debe utilizar un medio para que las células inmunitarias puedan llegar a la superficie de los órganos dentales carentes de estas células. La **IgA** (inmunoglobulina A) es secretada por las glándulas salivales, además estas células inmunitarias son el blanco para poder desarrollar una vacuna contra dicha enfermedad.[4]

Bowen fue el primero en realizar experimentos en animales (monos) y, aunque lo que él buscaba era medir parámetros inmunológicos, logró reducir la población del *S. mutans* en su modelo de estudio. Tiempo después se realizaron estudios en ratas donde eran inmunizadas vía subdérmica en las proximidades de las glándulas salivales en donde se obtuvieron resultados favorables se redujo el número de *mutans* y por consiguiente, una reducción en el avance de la enfermedad. [4]

ANTIGENO	FUNCION	MODO DE INMUNIZACION	RESULTADO PRECLINICO O ESTUDIOS CLINICOS	SUPUESTO MECANISMO DE INTERFERENCIA
Antígeno I / II (adhesina de superficie)	Adhesina de superficie de la bacteria. Receptor para fijación de la película dental	Inyección subcutánea cerca las glándulas salivales mayores, o vía intranasal. Administración pasiva de anticuerpo.	Preclínicos: reducción de caries dental Clínicos: interferencia en la recolonización del estreptococo mutans	Bloqueo de anticuerpos de adhesina mediada a la unión de la película dental.
GTF intacto	Síntesis de glucanos; necesario para la acumulación de estreptococos mutans	La inyección subcutánea cerca las glándulas salivales mayores, o administración intrarrectal. Mucosa oral	Preclínicos: reducción de inducida experimentalmente caries dental Clínica: inducción de la parótida IgA específica para el GTF, y retraso de la producción del mutans	Anticuerpo específico para cualquier GTF dominio de actividad puede inactivar GTFs y interferir con síntesis de glucanos, inhibiendo acumulación de estreptococos mutans.
GBP	Receptor glucanos; implicado en la acumulación de estreptococos mutans.	La inyección subcutánea cerca las glándulas salivales mayores, o la administración pasiva de anticuerpo	Preclínicos: reducción de la caries dental.	El bloqueo de GBP en la superficie de estreptococos mutans, y la interferencia con la agregación y la acumulación de mutans en los biofilms dentales.

Tabla 3. Resultados obtenidos en animales al ser inmunizados con diferentes anticuerpos y por diferentes vías de administración.[4]

12.4 Otras medidas

Se ha propuesto el uso de extractos de plantas como hojas de plantas como *Ribes nigrum* y *Origanium* de las cuales se asumen ciertas propiedades antiadherentes y antibacteriales y se ha propuesto su utilización como medida coadyuvante, mediante el uso de colutorios, para la prevención de la erosión. Sin embargo, estos estudios aún se encuentran en fases tempranas y podrían representar un conflicto de interés dado que han sido patrocinados por industrias farmacéuticas a base de plantas tradicionales.[11]

13. Conclusiones

Bajo los nuevos conocimientos adquiridos en la bioquímica y biología molecular de la caries podemos decir que resulta de un imbalance de las actividades metabólicas del biofilm dental. Han surgido nuevas hipótesis que plantean como se dan los cambios en el ecosistema del biofilm y que representan un cambio en el paradigma sobre el conocimiento científico de la caries dental.

En la actualidad y gracias a los avances en el campo de la genómica se sabe el genotipo de una gran variedad de bacterias implicadas en el desarrollo del biofilm y en el establecimiento de la enfermedad, sin embargo, aún se desconoce una gran parte acerca de su comportamiento metabólico y las relaciones y cambios entre dichos ecosistemas complejos.

Los estudios de metabolismo (por ejemplo: metaboloma) ayudaran a entender y explicar la complejidad de la actividad cariogénica y algunos autores afirman que podrán explicarlo de mejor manera que los actuales estudios enfocados al microbioma.[6]

Una vacuna contra la caries dental es posible y ya se ha demostrado en diferentes modelos experimentales, sin embargo no se le ha dado la inversión y el seguimiento suficiente debido a las pérdidas millonarias de las grandes casas comerciales. Por otra parte al desarrollar una vacuna contra la caries, no se sabe que efectos tendría en la organización del biofilm, y a que nuevas enfermedades sería susceptible el huésped, debido a que la bacteria diana (*S.mutans*) regula colonias de bacterias menos competentes.

La fluoración se ha demostrado que es tan efectiva como una vacuna sin embargo para que esto sea posible debe ser utilizada continuamente y con las indicaciones adecuadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Riley, P., et al., *Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **3**: p. CD010743.
2. Martin, L., *Topics in Dental Biochemistry*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
3. Featherstone, J.D., *Remineralization, the natural caries repair process--the need for new approaches*. Adv Dent Res, 2009. **21**(1): p. 4-7.
4. Taubman, M.A. and D.A. Nash, *The scientific and public-health imperative for a vaccine against dental caries*. Nature Reviews Immunology, 2006. **6**(7): p. 555-563.
5. Zijngel, V., et al., *Oral biofilm architecture on natural teeth*. PLoS One, 2010. **5**(2): p. e9321.
6. Touger-Decker, R. and C. Van Loveren, *Sugars and dental caries*. The American journal of clinical nutrition, 2003. **78**(4): p. 881S-892S.
7. Robertson, J.P., et al., *Conceptos actuales e investigaciones futuras en el tratamiento de la caries dental y control de la placa bacteriana*. Revista odontológica mexicana, 2010. **14**(4): p. 218-225.
8. Kassebaum, N.J., et al., *Global burden of untreated caries: a systematic review and meta-regression*. J Dent Res, 2015. **94**(5): p. 650-8.
9. Bowen, W.H., *The Stephan Curve revisited*. Odontology, 2013. **101**(1): p. 2-8.
10. Green, R.M. and R.L. Hartles, *The effect of differing high-carbohydrate diets on dental caries in the albino rat*. Br J Nutr, 1966. **20**(2): p. 317-23.
11. Schweigert, B., et al., *Dental Caries in the Cotton Rat VI. The Effect of the Amount of Protein, Fat and Carbohydrate in the Diet on the Incidence and Extent of Carious Lesions*. The Journal of nutrition, 1946. **31**(4): p. 439-447.
12. Gulland, A., *Sugar should make up less than 5% of total energy consumption, says WHO*. BMJ, 2015. **350**: p. h1261.
13. Kearns, C.E., S.A. Glantz, and L.A. Schmidt, *Sugar industry influence on the scientific agenda of the National Institute of Dental Research's 1971 National Caries Program: a historical analysis of internal documents*. PLoS Med, 2015. **12**(3): p. e1001798.
14. Shuler, C.F., *Inherited risks for susceptibility to dental caries*. Journal of Dental Education, 2001. **65**(10): p. 1038-1045.
15. Eng, G., et al., *Genome technologies and personalized dental medicine*. Oral diseases, 2012. **18**(3): p. 223-235.
16. Opal, S., et al., *Genetic factors affecting dental caries risk*. Australian dental journal, 2015. **60**(1): p. 2-11.
17. Izakovicova Holla, L., et al., *GLUT2 and TAS1R2 Polymorphisms and Susceptibility to Dental Caries*. Caries Res, 2015. **49**(4): p. 417-24.
18. Li, Z.Q., et al., *Genetic polymorphisms in the carbonic anhydrase VI gene and dental caries susceptibility*. Genet Mol Res, 2015. **14**(2): p. 5986-93.
19. Doetzer, A.D., et al., *Lactotransferrin Gene Polymorphism Associated with Caries Experience*. Caries Res, 2015. **49**(4): p. 370-7.
20. Melchora, C., R. Lissera, and L.J. Battellino, *Película adquirida salival: revisión de la literatura*. Acta odontol. venez, 2007. **45**(3): p. 1-11.
21. Jakubovics, N. and P. Kolenbrander, *The road to ruin: the formation of disease-associated oral biofilms*. Oral diseases, 2010. **16**(8): p. 729-739.

22. Takahashi, N., *Oral Microbiome Metabolism: From " Who Are They?" to " What Are They Doing?"*. Journal of dental research, 2015.
23. J, L.U., *Microbiología Oral*. 2a ed. 2002, España: Mc Graw Hill.
24. Lynch, R.J. and S.R. Smith, *Remineralization agents - new and effective or just marketing hype?* Adv Dent Res, 2012. **24**(2): p. 63-7.
25. Featherstone, J.D. and S. Domejean, *The role of remineralizing and anticaries agents in caries management*. Adv Dent Res, 2012. **24**(2): p. 28-31.
26. Martins, C., et al., *Effect of dialyzed saliva on human enamel demineralization*. Caries Res, 2013. **47**(1): p. 56-62.
27. Olea, J.G.V., *IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ADENOCARCINOMA PULMONAR EN EL*

PROTEOMA DE SALIVA, in Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,

Odontológicas y de la Salud. AGOSTO 2014, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. p. 101.

28. Lamanda, A., et al., *Protein buffering in model systems and in whole human saliva*. PLoS One, 2007. **2**(2): p. e263.
29. *The Cariology Project*. Available from: <http://cariology.wikifoundry.com/page/Buffer+System+in+the+Saliva>.
30. Buchgraber, B., et al., *The weak spots of saliva buffering tests*. Coll Antropol, 2013. **37**(3): p. 999-1001.
31. fejerskov, a.t.-o., *caries*. 2a ed. 1988: ediciones doyma.
32. West, N.X. and A. Joiner, *Enamel mineral loss*. J Dent, 2014. **42 Suppl 1**: p. S2-11.
33. Kościelniak, D., et al., *Salivary proteins in health and disease*. Acta Biochim Pol, 2012. **59**(4): p. 451-457.
34. Rojas-Sánchez, F., *Algunas consideraciones sobre caries dental, fluoruros, su metabolismo y mecanismo de acción*. Acta odontológica venezolana, 2008. **4**(46): p. 1-11.
35. Fernandez, C.E., et al., *Effect of the Probiotic Lactobacillus rhamnosus LB21 on the Cariogenicity of Streptococcus mutans UA159 in a Dual-Species Biofilm Model*. Caries Res, 2015. **49**(6): p. 583-590.
36. Zhao, A., et al., *Soluble toll like receptor 2 (TLR-2) is increased in saliva of children with dental caries*. BMC oral health, 2014. **14**(1): p. 108.
37. Hegde, M., et al., *Biochemical indicators of dental caries in saliva: an in vivo study*. Caries research, 2014. **48**(2): p. 170-173.
38. Shanmugam, K., et al., *Dental Caries Vaccine—A Possible Option?* Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2013. **7**(6): p. 1250.

GLOSARIO

Acido: es considerado tradicionalmente como cualquier compuesto químico que, cuando se disuelve en agua, produce una solución con una actividad de catión hidronio mayor que el agua pura, esto es, un pH menor que 7

Anabolismo: Conjunto de procesos metabólicos en los cuales se produce la síntesis de moléculas a partir de otras más simples.

Anaerobio: son organismos que no utilizan oxígeno (O₂) en su metabolismo, más exactamente que el aceptor final de electrones es otra sustancia diferente del oxígeno.

Anión: Ión que tiene carga negativa y procede de un elemento negativo.

Anticuerpo: es una proteína producida por el sistema inmunitario del cuerpo cuando detecta sustancias dañinas, llamadas antígenos.

Antígeno: Sustancia que al introducirse en el organismo induce en este una respuesta inmunitaria, provocando la formación de anticuerpos.

Amortiguador, buffer o tampón: Un tampón, *buffer*, solución amortiguadora o solución reguladora es la mezcla en concentraciones relativamente elevadas de un ácido débil y su base conjugada, es decir, sales hidrolíticamente activas. Tienen la propiedad de mantener estable el pH de una disolución frente a la adición de cantidades relativamente pequeñas de ácidos o bases fuertes.

ATP: El trifosfato de adenosina es un nucleótido fundamental en la obtención de energía celular.

Base: Una base, es un ión o una molécula capaz de proporcionar electrones o captar protones.

Biofilm: Una biopelícula o *biofilm* es un ecosistema microbiano organizado, conformado por uno o varios microorganismos asociados a una superficie viva o inerte.

Biomarcador: Biomarcador o marcador biológico es aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico.

Carga enfermedad: La carga de la enfermedad es un conjunto de estimaciones de morbilidad y mortalidad en las poblaciones. Permite cuantificar de forma comparativa la pérdida del estado salud debido a distintas patologías, lesiones y factores de riesgo, según variables de persona, tiempo y lugar.

Cálculo dental: El cálculo dental, también denominado sarro dental o tártaro dental, es la acumulación de sales de calcio y fósforo sobre la superficie dental.

Carbohidrato: Sustancia orgánica sólida, blanca y soluble en agua, que constituye las reservas energéticas de las células animales y vegetales; está compuesta por un número determinado de átomos de carbono, un número determinado de átomos de oxígeno y el doble de átomos de hidrógeno.

Catabolismo: es la parte del proceso metabólico que consiste en la transformación de biomoléculas complejas en moléculas sencillas.

Catión: ion que tiene carga positiva y procede de un elemento electropositivo.

Desmineralización: Pérdida de una cantidad anormal de sales minerales o inorgánicas.

Enzima: Proteína soluble producida por las células del organismo, que favorece y regula las reacciones químicas en los seres vivos.

Fosforilacion: La fosforilación es la adición de un grupo fosfato, o no fosfato molecular criogenizado inorgánico a cualquier otra molécula.

Gen: Partícula de material genético que, junto con otras, se halla dispuesta en un orden fijo a lo largo de un cromosoma, y que determina la aparición de los caracteres hereditarios en los seres vivos.

Glucolisis: La glucólisis o glicolisis, es la vía metabólica encargada de oxidar la glucosa con la finalidad de obtener energía para la célula.

Heterocigoto: gestación gemelar Que está formada por la unión de dos células sexuales que tienen diferentes dotaciones genéticas.

Inmunidad: Estado de resistencia natural o adquirida que poseen algunos organismos frente a una determinada enfermedad o al ataque de un agente infeccioso o tóxico.

In vitro: (latín: *dentro del vidrio*) se refiere a una técnica para realizar un determinado experimento en un tubo de ensayo, o generalmente en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo.

Ion: es una partícula cargada eléctricamente constituida por un átomo o molécula que no es eléctricamente neutral.

Metabolismo: es el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos físico-químicos que ocurren en una célula y en el organismo. Estos complejos procesos interrelacionados son la base de la vida, a escala molecular, y permiten las diversas actividades de las células: crecer, reproducirse, mantener sus estructuras, responder a estímulos, etc.

Monocigoto: gestación gemelar originada de un solo embrión, los dos fetos comparte su identidad genética y el sexo.

Nutriente: es un producto químico procedente del exterior de la célula y que ésta necesita para realizar sus funciones vitales.

PH: Coeficiente que indica el grado de acidez o basicidad de una solución acuosa.

Polimorfismo genético: El polimorfismo genético hace referencia a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Es decir, un

polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población.

.Proteína: son moléculas formadas por cadenas lineales de aminoácidos indispensables para la vida.

Remineralización: proceso en el cual los minerales son retornados a la estructura molecular del diente en sí mismo.

Vacuna: Sustancia compuesta por una suspensión de microorganismos atenuados o muertos que se introduce en el organismo para prevenir y tratar determinadas enfermedades infecciosas; estimula la formación de anticuerpos con lo que se consigue una inmunización contra estas enfermedades.

Virulento: Virulencia deriva del latín *virulentus* que significa «lleno de veneno» y designa el carácter patogénico y nocivo de un microorganismo.