

Revista de la
Facultad de Odontología
de la Universidad de Cuenca

12
Edición
2020

Decana: Dra. Dunia Abad C.
Subdecana: Dra Andrea Carvajal E.
Editor: Dr. Cristian Abad C.



Publicación de la Facultad de Odontología de la Universidad de Cuenca
Edición 2020. Número 12.

Decana: Dra. Dunia Abad C.

Subdecana: Dra Andrea Carvajal E.

Editor: Dr. Cristian Abad C.

Correo de Correspondencia: cristian.abad@ucuenca.edu.ec

***Revista de Publicación Anual Indexada
en LATINDEX***

Sistema Regional de Información en Línea
para Revistas Científicas de América
Latina, el Caribe, España y Portugal.

ISSN: 1390-0889

Editorial, Prólogo y Artículos publicados en la presente Revista de la
Facultad de Odontología son de exclusiva responsabilidad de sus
autores.

**Prohibida su reproducción total o parcial sin permiso de los autores o editor, y citaciones
correspondientes.**

Diseño y maquetación



CONTENIDO

- 02** Manejo estético del sector anterosuperior, reporte de un caso clínico.
- 08** Trastornos temporomandibulares relacionados a factores oclusales: revisión de la literatura.
- 14** Eficacia de la bacterioterapia probiótica para la prevención de caries dental: Una revisión sistemática de la literatura.
- 22** Análisis Comparativo de las mallas digitales entre dos tipos de sistemas de escaneado y sus sistemas operativos.
- 28** Estrategias de inmunización en caries dental: Alcances y limitaciones.
- 36** Tratamiento quirúrgico para la liberación de anquilosis de la articulación temporomandibular. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura.
- 40** Etapas del sueño y su importancia en Odontología.
- 44** Granuloma telangiectásico en Cavidad oral: informe de dos casos.
- 48** Síndrome de Sjogren secundario a enfermedad mixta del tejido conectivo. Reporte de caso.
- 51** Manejo endodóntico de una lesión endoperiodontal en un incisivo lateral maxilar con surco palatogingival: Reporte de caso.
- 54** Odontoma . Caso clínico.

Editorial

“ La perspectiva histórica de la Facultad de Odontología guía esta nueva publicación ”



La Pandemia ha sido un factor común en el desarrollo de la vida cotidiana de este tiempo, sin ser ajena para todos y cada uno de los actores de la academia, la ciencia y la divulgación.

Por ende, el desarrollo de investigaciones, obtención de resultados y los procesos de publicación han sido dificultosos. Sin embargo, vencer los obstáculos, hace más exitoso el resultado. Al entregar este nuevo número, me gratifica la colaboración de los docentes de la Facultad que han hecho posible la continuidad de la Revista de la Facultad de Odontología, afianzándose como el medio oficial de divulgación de las acciones académicas e investigativas de la institución a la que representamos. Incluso, en este convulso tiempo, es una herramienta que permite la titulación de estudiantes que han egresado de la carrera, cumpliendo a cabalidad el requisito de publicación de un artículo, como rezan las exigencias reglamentarias.

Haber mantenido viable esta publicación, se debe al apoyo irrestricto de la Decana de la Facultad, quien ha plasmado el esfuerzo realizado durante su gestión en la materialización de este y otros proyectos en beneficio de la Facultad. También es justo, reconocer el apoyo de la empresa privada del sector dental como es el caso de la empresa Prodentec que no ha escatimado recursos en promover esta publicación.

Publicar 12 números dan cuenta de la vigencia de nuestra Revista, su contenido la fortalece y su mantención es una enorme responsabilidad que la hemos asumido con enorme placer e ímpetu, en beneficio de uno los pilares de la academia y la vida universitaria en grado y posgrado, como es la generación del conocimiento.

Esperamos que el lector disfrute de este ejemplar y recabe la información que con tanto esmero, sus autores han plasmado en los distintos artículos publicados.

*Dr. Cristian Abad Coronel.
PhD.
Director de Publicaciones*

Prólogo



La Revista de la Facultad de Odontología es una publicación periódica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Cuenca que tiene como propósito

constituirse en el medio de difusión del quehacer científico en el ámbito de la Odontología a nivel local, nacional y por qué no internacional.

Uno de los objetivos de la investigación es dar a conocer a la comunidad científica, los resultados obtenidos en el proceso; para ello es fundamental contar con un medio de difusión y precisamente frente a esta necesidad de comunicar lo que en el campo de la Odontología se realiza, la Facultad no ha escatimado esfuerzo con el fin de mantener en el tiempo su órgano de difusión como lo es su revista, en la que docentes, estudiantes y profesionales tienen oportunidad de publicar sus manuscritos.

Ahora más que nunca, comunicar el quehacer científico es prioritario aprovechando los medios virtuales que han facilitado la información y la actualización; el esfuerzo realizado para elaborar los manuscritos en las condiciones de pandemia que hoy afectan a nivel mundial es loable y demuestra que las condiciones adversas constituyen un estímulo para quienes desean aportar al avance de la ciencia en pro del bienestar del ser humano particularmente de su salud y en este caso de la salud bucal.

Con mucha satisfacción la Facultad de Odontología pone a disposición de la comunidad odontológica su revista número 12, con artículos que abordan temas actuales y de mucho interés entre los que se incluyen manuscritos de estudiantes y docentes de Facultades de Odontología con las que se han suscrito convenios de cooperación académica durante este período de mi gestión al frente de la Facultad.

***Dra. Dunia Abad Coronel
DECANA DE LA FACULTAD
DE ODONTOLOGÍA.***

Estrategias de inmunización en caries dental: Alcances y limitaciones

Autores

Cantos P¹, Torres G¹, Abad H¹, Rodríguez L^{2,3}

¹Universidad de Cuenca, Facultad de Odontología, Estudiantes del Décimo ciclo. Cuenca-Ecuador.

²Universidad de Cuenca, Facultad de Odontología, Cátedra de Semiología y Clínica de Estomatología. Cuenca-Ecuador.

³Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología (IMPAM). Buenos Aires-Argentina.

Introducción

La caries dental es una enfermedad infecciosa no clásica, localizada, y de etiología multifactorial al resultar tras la interacción de tres factores principales: Un huésped susceptible, una microbiota desbalanceada o disbiótica, y un sustrato fermentable (1). Estos factores que al interactuar por un tiempo determinado conducirán a la desmineralización progresiva del tejido duro dental (2).

La capacidad cariogénica de las bacterias implicadas en dicho proceso, está determinada por la capacidad de adhesión a la estructura dental, la aciduricidad, entendido como la resistencia al bajo pH, y la acidogenicidad, es decir, la capacidad de producir ácido láctico a partir del azúcar de los alimentos, dando como resultado la destrucción de los tejidos duros del diente (3). Dentro del componente bacteriano, los principales microorganismos asociados clásicamente con el proceso carioso, han sido, *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sobrinus* (1). Sus principales factores de virulencia se han relacionado con la adherencia de estas bacterias a la estructura dental, a través de proteínas de superficie y de metabolismo, como el antígeno Ag I / II (PAc) y glucosiltransferasa (GTF), respectivamente. Los cuales promueven, directa o indirectamente, la adhesión y colonización de estos microorganismos (4).

Esta patología resulta difícil de controlar dada su naturaleza polimicrobiana, ampliamente heterogénea entre individuos, tipos de caries y dentición (5,6). Se han propuesto varias estrategias de prevención en caries dental, adicionales a las medidas de remoción mecánica y química de placa bacteriana (7). Los sistemas probióticos y prebióticos, están destinados a la modulación de la biopelícula bucal y la inmunidad asociada a mucosa; y varios estudios respaldan el uso de estos sistemas para modular la composición de la placa bacteriana, hacia un aumento de las

especies bacterianas comensales no patógenas, y una disminución en el conteo de especies cariogénicas como *S. mutans*, manteniendo un ecosistema sano y equilibrado (8–10). Sin embargo, Simon-Soro y colaboradores plantean que los ensayos clínicos actuales con tratamiento probiótico no han sido lo suficientemente efectivos para reducir las tasas de caries, lo cual puede asociarse con el uso de especies únicas en este tipo de enfoques. Según Simon-Soro et al. (2015), es necesario enfoques metatranscriptómicos, proteómicos o metabolómicos futuros que permitan la identificación de moléculas que pueden interferir con el inicio y la progresión de la caries dental, y así evitar la naturaleza polimicrobiana compleja de esta patología (11). En efecto, las estrategias de prevención dirigidas a especies bacterianas específicas no serán totalmente eficaces, considerando la diversidad bacteriana de la caries dental (5).

La caries dental es una enfermedad milenaria, y aún en siglo XXI sigue siendo un problema de salud pública mundial, al afectar del 60% al 90% de la población infantil y la gran mayoría de los adultos (4). Según datos del estudio "The Global Burden of Disease 2015", la caries dental no tratada en los dientes permanentes fue la patología bucal más prevalente (34,1%), afectando a 2.500 millones de personas en todo el mundo. Mientras que, la prevalencia de caries no tratada en dientes deciduos fue del 7.8%, y alcanzó su punto máximo en el grupo etario de 1 a 4 años a nivel mundial. En tanto que, la caries en dentición permanente fue más alta en el grupo de 15 a 19 años. Adicionalmente, la mayor prevalencia de caries en dientes permanentes se observó en América Latina (54,9%), y no se reportó diferencias significativas de acuerdo al sexo a nivel mundial (12). Ante estos datos alarmantes, nos preguntamos si las estrategias de inmunización activa o pasiva aplicadas en caries dental, pueden ser una vía eficaz para reducir la incidencia de la enfermedad,

mediante una disminución significativa en el nivel de colonización de las bacterias acidogénicas y acidúricas como *S. mutans*.

Consecuentemente, el objetivo de este estudio fue revisar la evidencia disponible y publicada en los últimos 20 años respecto a las estrategias de inmunización en caries dental, así como sus ventajas y desventajas. Aunque se han publicado varios estudios sobre la vacuna contra caries dental, solo la inmunización pasiva ha sido ampliamente ensayada en humanos, mientras que existen pocos ensayos clínicos de la inmunización activa (1,4,13,14). Por lo cual, temas como la inmunología y la microbiota bucal, que serán abordadas en esta revisión, podrían resultar útiles para futuras investigaciones en el tema, orientadas a desarrollar una vacuna costo-efectiva para la prevención de esta enfermedad de alta prevalencia e incidencia en el mundo.

Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de diferentes estudios publicados en la base de datos científica PubMed, en los últimos 20 años. Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves: "Immunization AND dental caries", OR "Caries vaccine", OR "Streptococcus mutans vaccine", AND "Active immunization", AND "Passive immunization".

Se recopiló un total de 25 artículos en idioma inglés publicados entre los años 2000 y 2020, entre los cuales se incluyeron: Revisiones sistemáticas, meta análisis, estudios experimentales y ensayos clínicos que se ajustaron al objetivo del estudio. Se excluyeron las revisiones narrativas. Para la organización de los datos se utilizó el programa Microsoft Excel 2013.

Resultados y discusión

Streptococcus mutans presenta un conjunto de factores de virulencia que le permite adherirse y acumularse en el biofilm dental. En el proceso de adhesión y acumulación de esta bacteria, participan tres grupos principales de antígenos asociados a la superficie de estos microorganismos. Estos antígenos son los principales objetivos para el desarrollo de la vacuna contra la caries: a) Las glucosiltransferasas (Gtfs), b) Adhesinas antigénicas I / II (Ag I / II) y c) Proteínas de unión a glucanos (Gbp). Una de las principales características de virulencia de *S. mutans* es su capacidad para producir Gtfs, enzimas que sintetizan polisacáridos intracelulares (ICP) y polisacáridos extracelulares (ECP) a partir de la sacarosa de la dieta. Así, los diversos componentes antigénicos contra los cuales se producen las respuestas inmunitarias son adhesinas, glucosiltransferasas y proteínas de unión a glucanos (15).

Una variedad de microorganismos acidogénicos se han asociado a las diferentes etapas de la caries dental, sin embargo, *S. mutans* ha sido identificado homogéneamente en las manchas blancas de desmineralización del esmalte dental, convirtiéndose en un objetivo para una vacuna contra la caries. Esta bacteria posee pared celular con sus respectivos antígenos tipo adhesinas, y produce polisacáridos extracelulares que son los principales medios de unión al diente y acumulación al biofilm (3,16). Por tanto, estos componentes que participan en la adhesión como

son el antígeno I y II, formación de glucanos o síntesis de pared celular, son candidatos inmunógenos de vacunas que buscan inhibir la formación de caries. La investigación en este campo apunta a la inmunidad adaptativa contra la glucosiltransferasa, una enzima producida por el *S. mutans* o *S. sobrinus*, misma que cataliza la formación de glucanos alfa 1.3 y 1.6; explorando el efecto inmune de anticuerpos IgA e IgG (16–18).

En un estudio realizado en animales, la administración de antígenos aumentó los niveles de IgA e IgG salival anti-GTF, proporcionando protección a la caries de forma experimental (16,19). Paralelamente, los enfoques inmunes pasivos también han demostrado eficacia en estudios clínicos experimentales, en los cuales, suplementos de anticuerpos policlonales de IgG contra la GTF, GBP o reactivos monoclonales que son específicos para antígenos de superficie celular de *S. mutans*, han mostrado reducir eficazmente la incidencia de caries dental (16,20).

La inmunización activa ha sido escasamente abordada en estudios clínicos, siendo básicamente estudiada por un solo grupo de investigadores norteamericanos, quienes evaluaron la eficacia de una vacuna basada en GTF de *S. mutans*, administrada por vías nasal y tonsilar, en diferentes presentaciones del antígeno (solo proteína, o combinaciones proteína-lípidos). Si bien, los resultados de estos estudios han sido alentadores, el número de sujetos participantes es limitado, y la respuesta inmune humoral más importante ha sido evidenciada en secreciones nasal y salival, siempre y cuando la inmunización sea realizada por vía intra-nasal, y bajo formulaciones lipídicas (1,21).

Inmunización pasiva como estrategia de prevención en caries dental

La inmunización pasiva es aquella que se da como resultado de la transferencia de anticuerpos prefabricados que circulan por el cuerpo, y dan una protección específica. Las vacunas pasivas experimentalmente exitosas para la caries han adoptado muchas formas, incluidas IgG monoclonal de ratón, IgG bovino o de simio e IgY de pollos. También han utilizado leche bovina y suero generado a partir de vacas inmunizadas para controlar la colonización por *S. mutans* (22).

Mitoma y cols. (2002), en su estudio sobre inmunización pasiva con leche bovina, utilizaron leche inmunizada que contenía anticuerpos contra el antígeno PACA-GB, teniendo como resultado una clara supresión del desarrollo de caries en modelos de ratas, siendo el primer estudio pre-clínico que demuestra resultados favorables de la inmunización pasiva mediante leche bovina, concluyendo que esta leche inmunizada podría ser una opción viable para controlar la caries en seres humanos (23). En otro estudio realizado por Shimazaki y cols. (2001), en el cual utilizaron leche inmune de una vaca desafiada con la proteína PACA-GB, proteína resultante de la fusión entre la región rica en alanina de Pac (PACA) y que se une a saliva, con el dominio de unión a glucano (GB) de GTF; y por otro lado se utilizó leche de grupo control (Leche obtenida de vacas no inmunizadas). Este estudio fue realizado en humanos, en el cual ambos grupos fueron sometidos a un periodo de dos semanas de aplicación de leche inmune y no inmune respectivamente, dando como resultado un nivel

más bajo de *S. mutans* en el grupo que recibió leche inmunizada (18).

Otro de los métodos de inmunización pasiva que se ha ensayado en modelos pre-clínicos, se basa en utilizar inmunoglobulina Y (IgY) derivada de pollos, pues se ha informado que puede inhibir la unión de *Streptococcus mutans* a la película dental adquirida. Sobre esto, el estudio experimental de Bachtiar y cols. (2015), concluye que la leche de soya enriquecida con IgY y quitosano puede reducir el número de *S. mutans* en el biofilm dental, y por lo tanto prevenir el desarrollo de caries. En el estudio de Bachtiar et al., el grupo de ratas que recibieron leche de soya enriquecida con IgY más quitosano tuvo un número de *S. mutans*, doce veces menor que el grupo control. También se estimó que la IgY persistió en la saliva de estas ratas hasta 15 días después del período de alimentación. Aunque la IgY puede inhibir la unión de *S. mutans* a la película dental, esta inmunoglobulina es susceptible a cambios de temperatura y nivel de pH. Por lo tanto, para mejorar su efecto como inmunización pasiva, se puede añadir un conservante como el quitosano, un polisacárido que se extrae de la quitina de la cáscara de los crustáceos. Varios estudios han demostrado que el quitosano también tiene efectos antibacterianos, por lo que se espera que la IgY y el quitosano que se agrega a la leche de soya disminuyan la formación de biopelículas y la presencia de bacterias cariogénicas (24).

De los anticuerpos prefabricados y ensayados tanto a nivel pre-clínico y clínico, la IgY purificada de la yema del huevo de gallina, ha mostrado eficacia para reducir los niveles salivales de *S. mutans*. Un ejemplo de esto es el ensayo clínico de Nishihara y cols. (2014), realizado en 64 voluntarios sanos para evaluar los efectos de dos cepas probióticas de *Lactobacillus salivarius* (administradas en tabletas), versus un producto comercial de IgY (Ovalgen DC), y xilitol sobre factores de riesgo de caries dental. En este estudio, el tratamiento con Ovalgen DC no mostró diferencias significativas, respecto de las cepas probióticas ensayadas, en la capacidad de reducir los niveles salivales de *S. mutans*; mientras que el tratamiento con xilitol demostró inferioridad en la medición de esta variable (13).

Nguyen Van Sa (2013), en su estudio sobre el anticuerpo específico de yema de huevo (Ovalgen DC) como una nueva inmunoterapia de apoyo para la caries dental, plantea que la glucosiltransferasa es una enzima esencial en la patogenicidad de *S. mutans* y existen dos tipos: 1) Glucosiltransferasa-CF que produce glucano soluble, y 2) Glucosiltransferasa-CA que produce glucano insoluble. La glucosiltransferasa asociada a células (Glucosiltransferasa-CA), es el principal factor patógeno del *S. mutans*. El glucano insoluble se une fuertemente a la superficie de los dientes y ayuda a la colonización del *S. mutans*. Los anticuerpos específicos de yema de huevo contienen IgY específica contra la glucosiltransferasa del *S. mutans*. En este estudio se realizaron pruebas clínicas, en las cuales 4 voluntarios sanos participaron en una prueba de 2 fases. En la fase 1, se utilizó un enjuague bucal placebo; y después de 2 semanas se utilizó un enjuague bucal que contenía Ovalgen DC. Las puntuaciones de placa se compararon entre las 2 fases, el primer grupo tuvo una puntuación de placa de 3, mientras que el grupo tratado con Ovalgen DC tuvo una puntuación inferior a 2.8, según la escala utilizada en dicho estudio. Los resultados mostraron un número reducido de *S. mutans* en la saliva de voluntarios humanos tratados con el producto comercial Ovalgen DC, mismo que no afectó la microbiota normal de la

cavidad bucal (14).

Además se examinó el efecto de los anticuerpos policlonales de inmunoglobulina G (IgG) de yema de huevo contra células completas, glucosiltransferasa sin células (CF-GTasa) o glucosiltransferasa asociada a células (CA-GTasa) del serotipo c de *Streptococcus mutans*. La IgG purificada de las yemas de huevo presentó una fuerte actividad inhibitora contra la CA-GTasa pero no contra la CF-GTasa. Es interesante que la IgG específica para el CA-GTasa inhibió significativamente el desarrollo de caries dental en ratas que habían sido infectadas con el serotipo c de *S. mutans*, pero no sucedió lo mismo con el CF-GTasa. En conclusión, la IgG específica para la CA-GTasa de *S. mutans* inhibió la actividad enzimática que produce glucano insoluble a partir de la sacarosa, lo que dio lugar a la inhibición de la adherencia celular y a la disminución de la cariogenicidad en las ratas infectadas con *S. mutans*. Se podría obtener IgG de manera conveniente y estable a partir de huevos de gallinas hiperinmunizadas con CA-GTasa purificada y un coadyuvante. Por lo tanto, se establece que las gallinas pueden proporcionar una fuente beneficiosa y económica de anticuerpos para la inmunización pasiva (14).

En función de lo expuesto previamente, la inmunización pasiva local contra *S. mutans* ha sido ampliamente explorada, usando tópicos bucales y administración de anticuerpos derivados de animales vacunados con bacterias enteras o componentes de éstas (25). Sin embargo, y según Krugër y cols., las vacunas pasivas resultan menos efectivas puesto que requieren mayor cantidad de aplicaciones en alta dosis para conseguir un efecto persistente en el tiempo. Para reducir esta desventaja, Krugër y colaboradores construyeron una serie de vectores de expresión con promotores inducibles o constitutivos para la expresión superficial o secreción de varios antígenos en bacterias del género *Lactobacillus*. Recientemente, un anticuerpo monocatenario (scFv) generado a partir del anticuerpo monoclonal 13 de Guy dirigido contra el antígeno SA I / II de *S. mutans*, que se expresó en la superficie de una bacteria del género *Lactobacillus* utilizando un promotor inducible y demostrando que protege contra el desarrollo de caries cuando se administra a ratas. Con este antecedente, Krugër y su grupo construyeron un nuevo vector (pLP501-scFv-long anchor) que contiene un promotor constitutivo (Pldh) del gen de la lactato deshidrogenasa de *Lactobacillus plantarum* y que codifica un scFv derivado de Guy 13 dirigido contra el antígeno de adhesión SA I / II de *S. mutans*. Según Krugër et al., las bacterias del género *Lactobacillus* que expresan constitutivamente dicho anticuerpo, pueden no afectar el número de *S. mutans*, pero alteran la estabilidad de la biopelícula. Esto influye en la difusión del sustrato (sacarosa) o afecta la liberación de productos metabólicos bacterianos (como ácido láctico) dentro del biofilm, contribuyendo así a reducir el desarrollo de caries (25). La idea de Krugër y su grupo es muy innovadora, puesto que con su propuesta, se pretende inmunizar pasivamente de una forma no clásica, basada en la administración de cepas de *Lactobacillus plantarum* transformadas por ingeniería genética para expresar de forma persistente y en altas dosis, un anticuerpo monoclonal dirigido a un antígeno de superficie del cariogénico *S. mutans*, con el objetivo de minimizar su adherencia a la película salival adquirida. Se requieren estudios en humanos para evaluar la eficacia y la sustentabilidad de este nuevo e innovador enfoque biotecnológico.

Inmunización activa como estrategia de prevención en caries dental

La inmunización activa resultaría más eficaz y duradera puesto que en esta se estimula la participación o respuesta del propio huésped, y su estabilidad en el tiempo a través de la memoria inmunológica. Al igual que en la inmunización pasiva, la inmunización activa tiene como objetivo antígenos diana expresados por *Streptococcus mutans*, como las adhesinas de superficie celular, para ser administradas al hospedador humano e inducir la producción de anticuerpos por su propio sistema inmune. Los estudios demuestran que, desarrollar anticuerpos contra estas adhesinas impiden la adhesión de estas especies bacterianas a la superficie dental (4).

Cao y cols. (2016), en un estudio que comparó los niveles de anticuerpos específicos en niños con diferentes niveles de *S. mutans*, menciona que la inhibición de GTF por la IgA secretora salival (IgAs) brinda protección contra la caries dental. La GTF expresa una región antigénica, es decir, un epitopo de células B, la cual resulta ser un blanco clave debido a su movilidad y flexibilidad. Esta región funcional no conservada y desconocida del GTF podrían ser posibles candidatos para el desarrollo de vacunas. Adicionalmente, Cao y colaboradores evaluaron en su estudio la región epitópica del antígeno PAc, con el objetivo de predecir posibles blancos para la vacuna. El grupo reportó que el PAc es el antígeno ideal que induce la expresión de anticuerpos inhibidores como respuesta del huésped en seres humanos. Existe evidencia que ha demostrado mayor efectividad en la utilización de vacunas contra la caries al combinar epitopos de PAc y GTF, sin embargo, pocos estudios han relacionado estos dos epitopos en la construcción de vacunas anti caries (4).

Ferreira y cols. (2015), evaluaron la inducción de inmunidad protectora ante *S. mutans* mediante una vacuna sintética obtenida a partir de la proteína fijadora de fosfato (Psts), basándose en la bacteria *Escherichia coli* de la cual clonaron dicha proteína, y cuando se aplicó sublingualmente en ratones mostró un aumento significativo del anticuerpo IgG, lo cual impidió la adherencia de *S. mutans* en las superficies dentales de los animales luego de ser vacunados (3).

Por otro lado, Childers NK et al., hasta el momento han sido los únicos que evaluaron las vacunas activas para caries dental en modelos humanos, mediante la administración de un antígeno de *Streptococcus mutans* por vía nasal u oral. Sobre esto el estudio de Childers NK y cols. (2002), fue aplicado en 21 voluntarios adultos, a quienes se les colocó una vacuna tóxica de *Streptococcus mutans* en las amígdalas y superficies nasales con el propósito de determinar su efectividad para inducir respuestas inmunitarias de la mucosa. Este estudio a doble ciego que probó dos formas del antígeno de la vacuna, utilizando antígenos solubles y por otro lado antígenos liposomales, y usó una dosis enriquecida de glucosiltransferasa estreptocócica

(E-GTF). Los resultados de este estudio proporcionan evidencia de la seguridad que presenta la preparación enriquecida de E-GTF, tanto soluble como liposómico, además de la inmunización nasal y amigdalina para su uso en humanos. La inmunización intranasal generó una respuesta media de IgA anti-E-GTF, posterior a la inmunización, significativamente mayor en las muestras de lavado nasal y saliva obtenida de parótida, pero no en el suero de los pacientes, en comparación con los grupos de inmunización amigdalina. En este mismo ensayo, los sujetos que recibieron E-GTF liposómica tuvieron respuestas de IgA más altas en comparación con las respuestas observadas en individuos que recibieron E-GTF soluble; sin embargo, las diferencias no fueron significativas (21). El grupo de Childers concluyó que la inmunización por ruta nasal parece ser más efectiva, respecto a la ruta bucal, para conseguir una respuesta mucosa anti-GTF de *Streptococcus mutans*, en adultos.

Posteriormente Childers y cols. (2006), realizaron un nuevo estudio en el que usaron la vía intranasal para inmunizar, dos años más tarde, a individuos previamente inmunizados por vía nasal y amigdalina y comparar sus respuestas con las de los individuos que fueron inmunizados por primera vez (grupo control). La finalidad fue determinar la efectividad de un régimen de inmunización con refuerzo para aumentar la respuesta de las mucosas. Los resultados del ensayo evidenciaron que la inmunización intranasal empleada como refuerzo, no genera respuestas de IgA secretora (sIgA) salival significativamente diferentes de los grupos que recibieron una sola inmunización. El principal beneficio se obtuvo con el grupo inmunizado inicialmente por vía intra-nasal (IN), el cual tras recibir la vacunación de refuerzo administrada por la misma vía (IN), obtuvo niveles de IgA sérica significativamente más altos respecto a los restantes grupos evaluados (control, y grupo refuerzo que inicialmente fue inmunizado por vía amigdalina). Estos resultados indican que la vacunación de refuerzo con una dosis de E-GTF solo muestra beneficio, si el objetivo es alcanzar niveles significativos de IgA en suero. Sin embargo, la vacunación de refuerzo no demuestra significancia a la hora de obtener respuestas salivales de sIgA, cuando se compara con un esquema de vacunación de una sola dosis (1).

Actualmente, son pocos los ensayos clínicos de inmunización activa como enfoque preventivo en caries dental, por lo cual, se necesita más estudios en humanos para evaluar los verdaderos alcances de este enfoque, y establecer su verdadera eficacia, la dosis y el período de tiempo de protección.

En las tablas 1 y 2 se desglosan las ventajas y desventajas de los enfoques de inmunización pasiva y activa, a nuestro entender.

Tabla 1: Ventajas y desventajas de la inmunización pasiva (IP).

IP: Ventajas	IP: Desventajas
Evita totalmente el riesgo de efectos secundarios por inmunización activa.	No induce la generación de memoria inmunológica.
Potencial de los anticuerpos para interferir con la capacidad de <i>Streptococcus mutans</i> para colonizar la superficie dental, y limitar el desarrollo de caries	Necesita administración continua para obtener protección duradera ante los agentes patógenos.
El producto comercial Ovalgen DC basado en IgY, purificado de la yema del huevo ha mostrado eficacia comparable con cepas probióticas para reducir los niveles salivales del cariogénico <i>S. mutans</i> .	Tiene un menor grado de eficacia, esto a razón de que la vida media de los anticuerpos es de un corto período de tiempo.
El producto comercial Ovalgen DC ha mostrado en estudios clínicos superioridad respecto al triclosan, para reducir los niveles salivales de <i>S. mutans</i> .	Baja accesibilidad, y limitada utilidad como medida de salud pública.

Tabla 2: Ventajas y desventajas de la inmunización activa (IA).

IA: Ventajas	IA: Desventajas
Induce la producción endógena de anticuerpos salivales y genera memoria inmunológica.	Se requieren mas estudios en humanos, y de largo tiempo para establecer su verdadera eficacia.
Se ha demostrado gran eficacia en estudios de animales.	Puede generar efectos secundarios en tejidos que no pertenecen a la cavidad oral.
Los resultados en humanos son alentadores. Aparentemente, se obtendrían respuestas significativas y duraderas (al menos 2 años) en niveles de sIgA salival con una sola aplicación, sin necesidad de un refuerzo.	Limitado acceso a la gran mayoría de la población.
Los estudio en humanos informan obtención de respuestas inmunes con formas de fácil aplicación como el uso de sprays nasales.	Las respuestas más altas documentadas en humanos, basadas en sIgA salival contra GTF de <i>S. mutans</i> , se alcanzan bajo administración intranasal y con cobertura liposomal. Esta última formulación significa un mayor costo.

Limitaciones de los enfoques de inmunización para caries dental

Durante varios años, *S. mutans* ha sido considerado como el principal agente causal de la caries dental, por lo cual, tanto el diagnóstico y la terapéutica han sido orientados hacia este microorganismo. Sin embargo, estudios recientes descubrieron un ecosistema polimicrobiano en las lesiones cariosas, y el *S. mutans* representa una pequeña parte de la comunidad bacteriana, representado solo el 0,1% de la placa dental y el 0,7 a 1,6% de toda la microbiota encontrada en las lesiones cariosas. De esta manera se establece que los consorcios formados por múltiples microorganismos, inician y expanden la cavidad al actuar conjuntamente. Por lo tanto, las terapias antimicrobianas pueden no ser efectivas en el tratamiento de caries y otras enfermedades polimicrobianas (11).

Las composiciones bacterianas varían entre individuos e incluso dentro de la misma lesión cariosa, pues las bacterias activas en lesiones iniciales de esmalte son diferentes a las que se encuentran en las cavidades de dentina más avanzadas (5). Según el estudio de Simon Soro y cols. (2015), las lesiones cariosas de esmalte presentaron alrededor de 177 filotipos bacterianos, mientras que las lesiones cariosas con dentina expuesta a la cavidad bucal tenían 251 especies, y las cavidades de dentina "ocultas" que tuvieron contacto con la cavidad

bucal a través de una pequeña lesión de esmalte tenían 201 filotipos bacterianos (11).

Simon Soro y cols. (2014) realizaron una amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ácido ribonucleico (ARN) extraído de lesiones cariosas de esmalte y dentina, después de transcripción inversa. Al realizar la amplificación del gen 16S a partir de ARN, se puede determinar las bacterias activas que contribuyen al desarrollo de la lesión cariosa, pues, la cantidad de ARN ribosomal (ARNr) en las células bacterianas está asociada con su grado de actividad metabólica, mientras que estudios basados en ADN tienen el inconveniente de que el paso de PCR puede amplificar el ADN de microorganismos inactivos o incluso muertos. Se encontró que los Lactobacilos predominaban casi exclusivamente en las lesiones de dentina, mientras que los Estreptococos representaron el 40% de la comunidad activa total en caries adamantina y el 20% en caries dentinaria. Por lo tanto, debido a la alta frecuencia de Estreptococos, se identificó secuencias estreptocócicas a nivel de especie (Fig. 1), es así que *Streptococcus sanguinis* fue el tipo de Estreptococo más representativo en las cavidades de dentina, mientras que *Streptococcus mitis* fue más abundante en caries de esmalte, que en las lesiones de dentina (5).

Distribución de las tres especies principales de *Streptococcus* detectadas en distintas lesiones de caries en población española

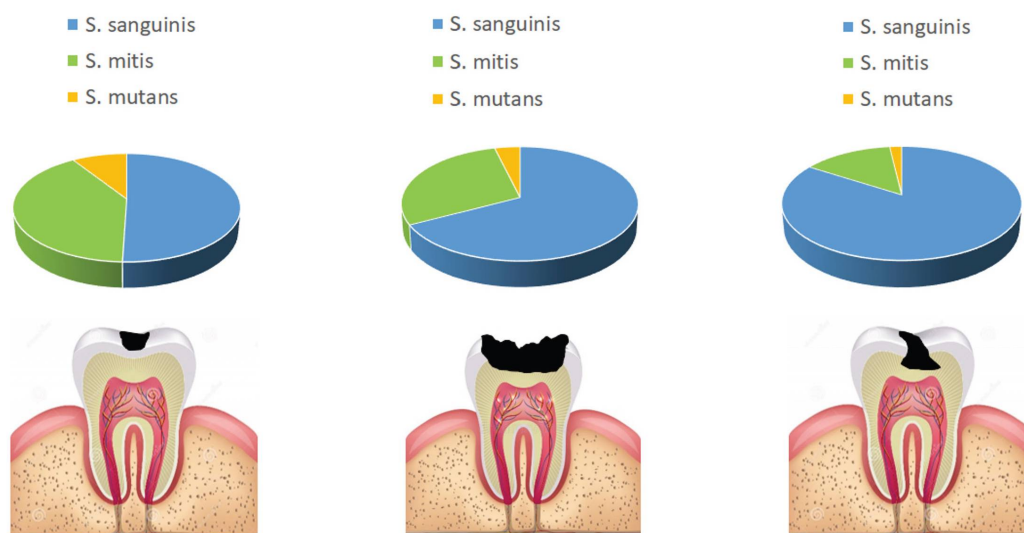


Fig. 1: Proporción de diferentes especies de *Streptococcus* en distintos tipos de lesiones cariosas, según hallazgos de Simon Soro y cols. (2014), en su estudio sobre composición de la microbiota cariogénica en función del tipo de lesión, obtenido por enfoques OMICAS en sujetos españoles.

Streptococcus mutans como microorganismo activo de lesiones cariosas, representa el 0,73% en las caries de esmalte, el 0,48% en las cavidades dentinarias abiertas y el 0,02% en las cavidades dentinarias ocultas (5). Por lo tanto, aunque hay estudios que determinan la asociación entre *S. mutans* y el riesgo de caries, surgen otras especies como representantes principales en la comunidad microbiana de caries adamantina, que incluyen: *Veillonella* spp., *Rothia* spp., y *Leptotrichia* spp.

Mientras que, *S. sanguinis*, *Atopobium* spp., *Schlegella* spp., *Pseudoramibacter* spp., y *Lactobacillus* spp., han sido aislados en caries de dentina (11). Consecuentemente la baja proporción de *S. mutans* detectada, confirma que esta especie se encuentra en minoría en la microbiota bucal, y cuestiona su papel como principal agente etiológico de la caries dental (5).

Además se reporta variación de las composiciones bacterianas

entre individuos, pues Aas y cols. (2008), encontraron en la dentición temporal niveles elevados de *Corynebacterium* spp. y *Actinomyces gerencseriae*, mientras que en la dentición permanente se identificó *Leptotrichia* spp., *Campylobacter gracilis*, y *Selenomonas* spp. (6). Debido a la variación de los consorcios bacterianos en las diferentes etapas de la caries dental, tipos de dentición y entre los individuos, se plantea la hipótesis que distintos conjuntos de microorganismos pueden realizar las mismas funciones, esto es apoyado por estudios genómicos del microbioma humano, en donde diferentes composiciones taxonómicas producen resultados funcionales similares (11).

Frente a lo expuesto, consideramos necesario se evalúe el efecto a largo plazo de los esquemas de inmunización tanto activos como pasivos, respecto a su capacidad para reducir la incidencia de caries medido a través de índices; y se considere el rol que cumplen estos enfoques en combinación con las estrategias clásicas de prevención dirigidas a control mecánico y químico de la placa dental, y manejo de dieta baja en hidratos de carbono.

Consideraciones finales

Existen varios enfoques para la prevención de caries dental, algunos basados en métodos de control y modulación del biofilm, los cuales no han logrado reducir significativamente la incidencia de caries; y otros basados en estimular u otorgar respuesta inmune humoral contra los principales filotipos cariogénicos. Dentro de este último grupo, se reconocen métodos de inmunización activa y pasiva, los cuales han sido cuestionados en cuanto a eficacia, dado la heterogeneidad en la microbiología de la caries dental.

Ambos enfoques de inmunización muestran ventajas y desventajas. En lo que respecta a la inmunización pasiva, el sistema que ha mostrado en estudios clínicos superioridad sobre otros tipos de anticuerpos, es el sistema basado en la protección con IgY de pollo, del cual ya existen productos comerciales. Consideramos que este sistema sería beneficioso, como medida de prevención de caries, en población inmunodeprimida con incapacidad de generar anticuerpos de forma activa, en pacientes con xerostomía, y como medida de salud pública a población con escasos recursos económicos para alimentarse adecuadamente (dieta baja en hidratos de carbono), y adquirir elementos de higiene bucal.

Hasta el momento existen pocos ensayos clínicos que evalúen la inmunización activa en caries dental, no obstante, este enfoque ha demostrado ser el método más eficaz y duradero, debido a la participación de la respuesta del anfitrión, pues los anticuerpos desarrollados contra las adhesinas impiden la adherencia de *Streptococcus mutans* a la estructura dental. Estas estrategias incluyen la inmunización de las mucosas, que da como resultado respuestas salivales anti-*S. mutans*, siendo la inmunización nasal la vía más efectiva para inducir respuestas mucosas. Sin embargo, se necesitan más ensayos en humanos para establecer la verdadera eficacia en términos de reducción en la incidencia de caries dental, así como la dosis y el período de de protección.

Resulta prometedor la modificación genética de bacterias habituales de la microbiota bucal, para expresar antígenos que originen la activación y síntesis de anticuerpos que se puedan unir a varios epitopos presentes en la superficie

de las bacterias cariogénicas con mayor predominio, tanto en las lesiones cariosas de esmalte y dentina, así como en distintos sitios anatómicos, grupos étnicos y tipos de dentición. Consideramos que las investigaciones deben centrarse en un régimen de inmunización que maximice la inducción, en el huésped humano, de anticuerpos policlonales/polivalentes en la saliva, capaces de neutralizar varias clases de epitopos compartidos por las bacterias más prevalentes en el proceso cariogénico, como son *Streptococcus* spp, y *Lactobacillus* spp.

Es necesario estudios genómicos o transcriptómicos, por plataformas actuales de secuenciación, para identificar especies bacterianas asociadas a diferentes tipos de lesiones cariosas en la población ecuatoriana. Esto nos permitirá reconocer los taxones bacterianos asociados a caries dental con mayor prevalencia en nuestra población, y así diseñar enfoques preventivos basados en estrategias de inmunización. En efecto, conocer la composición microbiana específica del proceso carioso en nuestra población, es el primer paso para el diseño de estrategias preventivas, sean estas basadas en modulación de la biopelícula bucal e inmunidad asociada a mucosas, o sean estas basadas en enfoques de inmunización activa.

Bibliografía:

- Childers N, Li F, Dasanayake A, Li Y, Kirk K, Michalek S. Immune response in humans to a nasal boost with *Streptococcus mutans* antigens. *Oral Microbiol Immunol*. 2006;21(5):309–13.
- Negroni M. *Microbiología estomatológica fundamentos y guía práctica*. Editorial Médica Panamericana. 2017.
- Ferreira E, Batista M, Cavalcante R, Pegos V, Passos H, Silva D, et al. Sublingual immunization with the phosphate-binding-protein (PstS) reduces oral colonization by *Streptococcus mutans*. *Mol Oral Microbiol*. 2016;31(5):410–22.
- Cao X, Fan J, Chen J, Li Y, Fan M. Immunogenicity and prediction of epitopic region of antigen Ag I/II and glucosyltransferase from *Streptococcus mutans*. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci*. 2016;36(3):416–21.
- Simón-Soro A, Guillen-Navarro M, Mira A. Metatranscriptomics reveals overall active bacterial composition in caries lesions. *J Oral Microbiol*. 2014;6(1).
- Aas J, Griffen A, Dardis S, Lee A, Olsen I, Dewhirst F, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol*. 2008;46(4):1407–17.
- Bascones A, Morante S. Antisépticos orales. Revisión de la literatura y perspectiva actual. *Implant Av Periodon*. 2006;31–59.
- Ghasempour M, Sefidgar S, Moghadamnia A, Ghadimi R, Gharekhani S, Shirkhani L. Comparative study of Kefir yogurt-drink and sodium fluoride mouth rinse on salivary *mutans streptococci*. *J Contemp Dent Pract*. 2014;15(2):214–7.
- Cogulu D, Topaloglu-Ak A, Caglar E, Sandalli N, Karagozlu C, Ersin N, et al. Potential effects of a multistrain probiotic-kefir on salivary *Streptococcus mutans* and

Lactobacillus spp. *J Dent Sci* [Internet]. 2010;5(3):144–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1991-7902\(10\)60021-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1991-7902(10)60021-9)

10. James F, Butler C, Adams G, Mitchell L, Dashper S, Escobar K, et al. The Prebiotic Effect of CPP-ACP Sugar-Free Chewing Gum. *J Dent* [Internet]. 2019;103:225. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.103225>

11. Simón-Soro A, Mira A. Solving the etiology of dental caries. *Trends Microbiol*. 2015;23(2):76–82.

12. Kassebaum N, Smith A, Bernabé E, Fleming T, Reynolds A, Vos T, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 2017;96(4):380–7.

13. Nishihara T, Suzuki N, Yoneda M, Hirofuji T. Effects of Lactobacillus salivarius -containing tablets on caries risk factors : a randomized open-label clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014;14(1):1–7.

14. Van Sa N. Specific Egg Yolk Antibody (Ovalgen DC) as a Novel Supportive Immunotherapy for Dental Caries. *Immunol Res Inst Gifu*. 2013;1–29.

15. Aravindha B, Malathi L, Karthick R, Leena Sankari S. Immunology of dental caries. *Biomed Pharmacol J*. 2016;9(2):823–6.

16. Costalonga M, Herzberg M. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett* [Internet]. 2014;162(2):22–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iml.2014.08.017>

17. Smith D, King W, Rivero J, Taubman M. Immunological and protective effects of diepitopic subunit dental caries vaccines. *Infect Immun*. 2005;73(5):2797–804.

18. Shimazaki Y, Mitoma M, Oho T, Nakano Y, Yamashita Y,

Okano K, et al. Passive immunization with milk produced from an immunized cow prevents oral recolonization by *Streptococcus mutans*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(6):1136–9.

19. Culshaw S, LaRosa K, Tolani H, Han X, Eastcott J, Smith D, et al. Immunogenic and protective potential of mutans streptococcal glucosyltransferase peptide constructs selected by major histocompatibility complex class II allele binding. *Infect Immun*. 2007;75(2):915–23.

20. Robinette R, Oli M, McArthur W, Brady J. A therapeutic anti-*Streptococcus mutans* monoclonal antibody used in human passive protection trials influences the adaptive immune response. *Vaccine* [Internet]. 2011;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>

21. Childers N, Tong G, Li F, Dasanayake A, Kirk K, Michalek S. Humans Immunized with *Streptococcus mutans* Antigens by Mucosal Routes. *J Dent Res*. 2002;81(1):48–52.

22. Smith D. Prospects in caries vaccine development. *J Dent Res*. 2012;91(3):225–6.

23. Mitoma M, Oho T, Michibata N, Okano K, Nakano Y, Fukuyama M, et al. Passive immunization with bovine milk containing antibodies to a cell surface protein antigen-glucosyltransferase fusion protein protects rats against dental caries. *Infect Immun*. 2002;70(5):2721–4.

24. Bachtiar E, Soejoedono R, Bachtiar B, Henrietta A, Farhana N, Yuniastuti M. Effects of soybean milk, chitosan, and anti-*Streptococcus mutans* IgY in malnourished rats' dental biofilm and the IgY persistency in saliva. *Interv Med Appl Sci*. 2015;7(3):118–23.

25. Krüger C, Hultberg A, Van Dollenweerd C, Marcotte H, Hammarström L. Passive immunization by lactobacilli expressing single-chain antibodies against *Streptococcus mutans*. *Mol Biotechnol*. 2005;31(3):221–31.