



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

PERSPECTIVAS EN EL DESARROLLO DE LA VACUNA  
CONTRA LA CARIES DENTAL.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ARIADNA PATRICIA PÉREZ CHAVARRÍA

TUTORA: Mtra. LEONOR OCHOA GARCÍA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



---

---

Quiero agradecer:

A mi familia, hermanos y especialmente a mi mamá por el apoyo brindado durante toda mi vida.

A Eduardo por ser mi mejor amigo y darme su mano para continuar siempre así.

Agradezco mucho por la ayuda de mis maestros, compañeros y a la Universidad.

Por último a mí misma, por siempre tener fe en mí.

“El momento que dá más miedo es siempre justo antes de empezar”

Stephen King



---

---

## ÍNDICE

1.Introducción . . . . .	7
2.Planteamiento . . . . .	9
3.Justificación. . . . .	11
4.Objetivo . . . . .	12
5.Antecedentes históricos . . . . .	13
6.Bases de la patogenicidad microbiana . . . . .	17
6.1.Adherencia microbiana . . . . .	19
6.1.1.Invasión bacteriana . . . . .	21
6.1.2.Evasión de la respuesta inmune . . . . .	21
6.1.3.Daño al hospedero . . . . .	22
6.1.4.Relación parásito hospedero en el modelo <i>Streptococcus</i> <i>mutans</i> y la caries dental . . . . .	23
6.1.5.Antígenos específicos de serotipos en <i>Streptococcus</i> <i>mutans</i> . . . . .	24
6.1.6.Factores que influncian el ecosistema oral . . . . .	25
6.1.7.Mecanismos de defensa del hospedero . . . . .	25
6.1.8.Inducción de la respuesta inmunoglobulina (IgA) salival . . . . .	27
6.2.Agentes antimicrobianos de elección . . . . .	28



---

---

6.2.1.Fluoruros . . . . .	29
6.2.2.Cementos para obturación . . . . .	30
6.2.3.Gluconato de clorhexidina . . . . .	31
6.2.4.Xilitol . . . . .	32
6.3.Inhibición química del Microfilm . . . . .	33
6.3.1.Cargas y superficies libres de energía . . . . .	33
6.3.2.Hidrofobicidad de los microorganismos . . . . .	34
6.3.3.Adhesinas e interacciones específicas . . . . .	34
6.3.4.Polisacáridos extracelulares . . . . .	34
6.4.Inmunología en cavidad oral . . . . .	35
6.5.Nuevos métodos preventivos de caries dental . . . . .	35
6.5.1.Terapia de reemplazo . . . . .	36
6.5.2.Prevencción de caries intentando el aumento de la concentración de calcio y fosfato . . . . .	37
6.6.Inmunización y caries dental . . . . .	38
6.6.1.Estrategias para el desarrollo de una vacuna contra la caries dental . . . . .	41
6.6.1.1.Estudio de la respuesta inmune humoral medida por IgA (inmunoglobulina A) e IgE (inmunoglobulina E)	



---

---

contra <i>S. mutans</i> de niños en etapa pre dental . . . .	43
6.7.Rutas de inmunización . . . . .	44
6.7.1.Inmunidad celular y humoral frente a microorganismos cariogénicos y sus factores de virulencia en caries dental en humanos naturalmente sensibilizados. . . . .	45
6.8.Inmunizaciones pasivas . . . . .	48
6.8.1.Inmunoglobulinas de yema de huevo (IgY) contra <i>Streptococcus mutans</i> . . . . .	48
6.8.2.Inmunización sistémica . . . . .	49
6.8.3.Inmunización a través de las mucosas . . . . .	49
6.8.4.Inmunización pasiva . . . . .	49
6.9.Inmunizaciones activas . . . . .	50
6.9.1.Vacuna anticaries con una planta transgénica de tabaco. .	50
6.9.2.Antígeno leucocitario humano (HLA) y caries . . . . .	53
6.9.2.1.Vacuna contra la caries HLA . . . . .	54
6.9.3.Vacuna contra la caries dental con <i>Streptococcus</i> <i>Sobrinus</i> . . . . .	55
6.9.4.Vacuna en Valencia . . . . .	57
6.9.5.Vacuna Martín Taubman, Daniel Smit y sus Colaboradores . . . . .	59
6.9.6.Propuesta del concepto de “Ventana de Protección”. . . . .	60
6.9.6.1.Ventana de protección. . . . .	61
6.9.7.Vacunas de ADN contra la caries. . . . .	62
6.9.8.Anticuerpos monoclonales (ACM) introducido en el campo	



---

---

de la Odontología. . . . .	63
6.9.8.1. Los ACM y la caries dental. . . . .	64
6.10. Inmunización contra la caries en humanos . . . . .	65
6.11. Inmunización contra la caries en animales . . . . .	65
7. Conclusiones . . . . .	67
8. Referencias Bibliográficas . . . . .	68



---

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Existen actualmente grandes cambios en la Odontología, sin embargo, la caries dental continúa siendo una enfermedad pandémica; debido a que es una enfermedad multifactorial en la que influyen fundamentalmente tres factores: los microorganismos orales, la dieta y los factores del hospedador.

Entre los factores del hospedador puede jugar un papel muy importante la respuesta inmune frente a los microorganismos causantes de la caries dental.

Debido a su carácter multifactorial, las diferentes técnicas para su control (flúoruro, selladores de fosas y fisuras) no resultan 100% efectivas, por lo cual la elaboración de una vacuna contra la caries dental representa una buena alternativa y un gran reto <sup>(1)</sup>.

Una amplia evidencia científica propone al *S. mutans* como principal causante de la caries dental en el ser humano, por este motivo es el microorganismo más usado en los trabajos de inmunidad.

Desde los primeros intentos hasta nuestros días las condiciones experimentales han variado considerablemente.

Tradicionalmente se ha usado la inmunización activa mediante la inoculación o ingesta de la vacuna, hoy en día los avances de la ingeniería genética permite el uso de vacunas antidiotipo, hibridación genética y diversos métodos de inmunización pasiva.



---

---

Las nuevas técnicas de biología molecular pueden acelerar las conquistas de vacunas sintéticas que sin duda tendrán una gran importancia en el futuro, donde quizás los profesionales de la Odontología nos dediquemos a pensar en la prevención y control de otras patologías diferentes de la caries dental <sup>(1)</sup>.



---

---

## 2. PLANTEAMIENTO

¿Cuáles son los antecedentes, las perspectivas y los últimos avances para el desarrollo de la vacuna contra la caries dental?

Una gran variedad de agentes microbianos se utilizan experimentalmente para el control de los microorganismos bucales relacionados con la formación de biopelícula de placa dental como fluoruros, cementos para obturación, gluconato de clorhexidina y xilitol.

Si la caries dental se considera como una enfermedad infecciosa, la posibilidad de prevenirla por métodos inmunológicos no está lejos. La presencia de componentes de la inmunidad humoral y mediada por células de la cavidad bucal, vehiculizados por saliva y el exudado gingival, permite vislumbrar la utilización de la inmunidad activa y pasiva en la prevención de la caries dental <sup>(2)</sup>.

Aunque es bien sabido que las actuales vacunas realizadas son creadas a partir de virus inactivos, el poder desarrollar un concentrado de bacterias que pueden desencadenar una respuesta inmunológica sería un avance muy importante en la prevención de la caries dental <sup>(3)</sup>.

La vacunación contra caries dental tiene por objeto estimular el sistema inmunológico para aumentar la secreción de anticuerpos a nivel salival, reduciendo la flora cariogénica.

En la vacuna contra la caries se busca por lo tanto producir anticuerpos que se unan selectivamente y bloqueen las anclas del *S. mutans* impidiéndole que se pueda instalar a vivir en nuestros dientes <sup>(4)</sup>.



---

---

No se han realizado estudio sobre la inmunización contra caries en niños pequeños, aunque tales ensayos son esenciales para determinar la factibilidad y utilidad de una vacuna preventiva contra la caries. Pero, ¿es necesaria la vacunación contra la caries dental? La caries infantil ha aumentado en años recientes, y sigue teniendo alta prevalencia en poblaciones desprotegidas en países ricos y pobres. Así una vacuna segura y eficaz podría tener un impacto significativo en aquellos grupos con acceso limitado a cuidados dentales profesionales, agua fluorada o higiene bucal sistemática debido a barreras económicas, conductuales o culturales.

Con toda la necesidad de una vacuna contra la caries dental es un asunto complejo que implica factores éticos y económicos. Existe renuencia general a invertir en una vacuna contra una enfermedad que no pone en peligro la vida. Además una vacuna contra la caries podría tener un impacto sustancial en términos de mejorar la calidad de vida (menos morbilidad, dolor, sufrimiento y sus consecuencias) y reducir los significativos costos económicos relacionados con el tratamiento de la caries <sup>(5)</sup>.



---

---

### 3. JUSTIFICACIÓN

Para definir los avances que se han llevado a cabo en la realización de una vacuna anticaries.

Debido a la necesidad de determinar la factibilidad y utilidad de una vacuna preventiva contra la caries dental <sup>(5)</sup>.



---

---

## 4.OBJETIVO

Se darán a conocer los antecedentes históricos para la creación de la vacuna contra la caries dental.

Describir las bases de la patogenicidad microbiana, cuales son los agentes antimicrobianos de elección y los nuevos métodos preventivos de caries dental.

Clasificar las estrategias para el desarrollo de una vacuna contra la caries dental.

Recopilar los fundamentos para la realización de las vacunas pasivas y activas contra la caries dental.

Determinar los beneficios de una vacuna anticaries.



---

---

## 5. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1960 Keyes y Fitzgerald y Keyes demostraron *que S. mutans* (Fig.1) <sup>(6)</sup> causaba caries en roedores. Una vez que se estableció que la caries era una enfermedad infecciosa, se sugirió que la caries podría ser controlada por el uso de vacunas. Diversas instituciones en Estados Unidos de América e Inglaterra se encuentran realizando investigaciones acerca de las vacunas <sup>(1)</sup>.

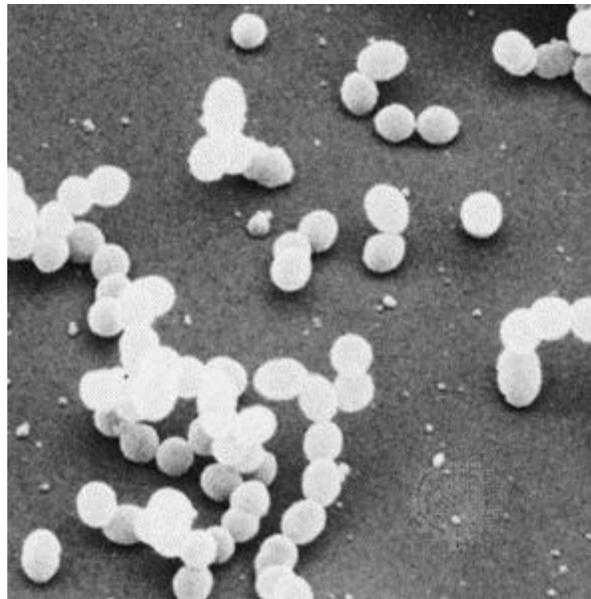


Fig.1 *S. mutans* <sup>(6)</sup>.

El primer reporte data de 1967, cuando Wagner utilizó ratas inmunizadas por vía parenteral con *Streptococcus fecalis*. Éstas fueron posteriormente infectadas por vía oral con *S. fecalis*. Las ratas inmunizadas presentaron un mayor nivel de anticuerpos séricos anti *S. fecalis*, altos títulos de aglutininas salivares y bajo número de *S. fecalis* que las controla (no inmunizadas).



---

---

Después de éstos resultados, los grupos de Taubman-Smith y de McGhee inmunizaron ratas y hámsters con *S. mutans* en la glándula salivar, dando como resultado la presencia de anticuerpos específicos anti *S. mutans* que se relacionaron con protección contra la caries dental <sup>(7)</sup>. El grupo de Smith también demostró anticuerpos específicos para glucosiltransferasas (GTF) que bloquearon la formación de placa, específicamente de *S. mutans*. No obstante, al mismo tiempo, otros resultados mostraron reacción cruzada de los anticuerpos contra *S. mutans* para el corazón y riñones, lo que frenó la investigación con antígenos de *S. mutans* <sup>(8)</sup>. En 1979, Cohen reportó en un estudio de nueve años, en donde dos monos inmunizados de forma activa tuvieron cero caries y una lesión pequeña, respectivamente, en tanto que los tres animales control que sobrevivieron mostraron superficies cariadas <sup>(1)</sup>.

Hasta que el grupo de Michalek demostró que la inmunización puede inducir la producción de anticuerpos salivares sin que haya producción de anticuerpos séricos, lo que disminuye su potencial patógeno.

Otras investigaciones probaron una mayor efectividad de los antígenos particulados que los solubles en la inducción de una respuesta inmune salivar debido a que se facilita la toma del antígeno por los bolsillos de Peyer y su posterior procesamiento. A la vez, los antígenos acompañados de un adyuvante a nivel oral son más eficaces que el antígeno solo. En otros estudios, como el del grupo de Lehner <sup>(9)</sup>, se trabajó a nivel sistémico, inmunizando micos con la proteína antígeno protéico de superficie celular (PAC) purificada, aplicándola directamente a la encía, obteniendo como resultado anticuerpos a nivel gingival y salivar lo que conduce a la



---

---

prevención de la colonización y, por tanto, el proceso de caries. También probó la inmunización pasiva, es decir, con anticuerpos monoclonales específicos para PAC (proteínas de adhesión celular) con resultados prometedores <sup>(9)</sup>.

Otra estrategia que ha cobrado importancia es la inmunización pasiva con anticuerpos, ya que no presenta grandes riesgos como con la inmunización activa; sin embargo sus desventajas son que no induce una memoria inmunológica y que los anticuerpos permanecen por un lapso muy corto de que puede ir desde unas horas hasta tres días. Un ejemplo de ésta estrategia es el trabajo del grupo de Michalek, que utilizó anticuerpos contra *S. mutans* obtenidos a partir de la leche de ganado previamente infectado con *S. mutans* y de huevos de gallina previamente inmunizados <sup>(10)</sup>.

De todas las investigaciones, una de las más importantes es la de Bowen, pues sus resultados sugieren que la inmunización puede inducir protección a largo plazo. Una estrategia interesante es una vacuna (Fig. 2) <sup>(11)</sup> de anticuerpos anti-idioptáticos, es decir, anticuerpos contra otros anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos de conejo contra anticuerpos anti *S. mutans* <sup>(8)</sup>.



Fig. 2 Vacuna <sup>(11)</sup>.



---

---

## 6. BASES DE LA PATOGENICIDAD MICROBIANA

Se ha definido a un patógeno como cualquier microorganismo cuya supervivencia es dependiente de su capacidad para replicarse y persistir en o dentro de otras especies, al atravesar o destruir las barreras humorales y celulares del hospedero las cuales generalmente restringen o inhiben a otros microorganismos. La virulencia de un microbio está determinada en gran parte por su capacidad para transmitirse a alta frecuencia y a la capacidad de los patógenos para responder a factores ambientales y biológicos que afectan a sus hospederos. Bajas dosis infecciosas junto con una estrategia de transmisión eficiente produce una combinación muy potente para que el microorganismo sostenga su progenie.

La patogenicidad microbiana desde el punto de vista de las características del microbio, tiene como clave distintiva que el patógeno tiene una capacidad inherente para sobrepasar las barreras del huésped, mientras que los patógenos comensales y oportunistas no tienen <sup>(12)</sup>.

La definición de patógeno usada generalmente para un microbio que causa enfermedad clínicamente evidente en todos los hospederos. Las primeras opiniones sobre patogenicidad y virulencia se centraban principalmente en el patógeno y se asumía que éstas características eran propiedades intrínsecas de los microorganismos, aunque era reconocido que la patogenicidad no era invariante ni absoluta <sup>(12)</sup>.

Existen dos tipos básicos de patógenos: los primarios que regularmente causan enfermedades entre al menos una porción de los individuos normales y los patógenos oportunistas, que causan enfermedad solo en los individuos



que están comprometidos, ya sea en su defensa inmune humoral o innata. Sin embargo, un patógeno oportunista (Fig. 3) <sup>(13)</sup> en un hospedero, puede comportarse como patógeno primario en otro.

La virulencia ha sido difícil de definir. Más que ser una variable independiente, la virulencia depende de la disponibilidad de un hospedero susceptible y el contexto naturaleza de la interacción microorganismo-hospedero.

La virulencia no está separada de las características microbianas, sino que es un fenómeno complejo, dinámico y cambiante que influye ambos factores: hospedero y microbiano <sup>(12)</sup>.

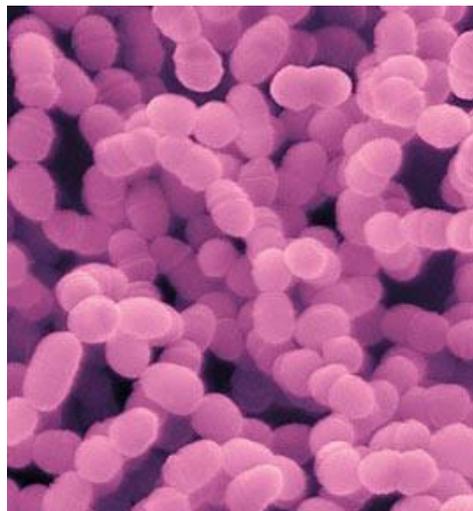


Fig. 3 Patógeno oportunista <sup>(13)</sup>.

Las propiedades de una bacteria patógena requeridas para colonizar al huésped incluyen el obtener los requerimientos nutricionales; evadir los mecanismos de defensa del hospedero; multiplicarse y una vez establecido, producir daño al hospedero <sup>(12)</sup>.



---

---

Los factores de virulencia pueden tener un número indefinido de funciones, incluyendo la capacidad para facilitar la adherencia microbiana, la invasión o ambas, así como la promoción de crecimiento de un microorganismo en el hospedero, evadiendo su detección, inhibiendo la fagocitosis y regulando la capacidad para una sobrevivencia intracelular. Los factores de virulencia podrían o no participar de manera directa en el crecimiento bacteriano en el hospedero <sup>(12)</sup>.

## 6.1. Adherencia microbiana

La adherencia (Fig. 4) <sup>(14)</sup> es el primer paso en el proceso de la colonización bacteriana y se define como la unión relativamente estable e irreversible de una bacteria a una superficie. Para aquellas bacterias patógenas, la adherencia es el primer estado en la patogénesis de una enfermedad.



Fig.4 Adherencia <sup>(14)</sup>.

La adherencia es un proceso complejo que resulta de interacciones moleculares altamente específicas entre la bacteria y la célula blanco y que desencadena una serie de eventos bioquímico-moleculares en cascada



---

---

dentro de ambas células. La finalidad de la adherencia bacteriana es conducir a la bacteria a sobrevivir y reproducirse dentro de su hospedero, pero la superficie sobre la cual se adhiere debe proporcionar las condiciones adecuadas para ello <sup>(15)</sup>.

Las moléculas sobre la superficie bacteriana responsables del proceso de adherencia se conocen con el nombre de adhesinas. Por su estructura se clasifican en fimbriales y afimbriales. Las moléculas sobre la superficie de la célula blanco o superficie inanimada (material protético) que son reconocidas por las adhesinas se conocen como receptores. La naturaleza de los receptores reportados sobre células del hospedero incluye proteínas, polisacáridos, glucoproteínas, glucolípidos, componentes de la matriz extracelular. La presencia de receptores específicos para ciertas adhesinas depende de la especie de hospedero, lo que condiciona que una bacteria ocasione infección y/o enfermedad en un hospedero específico pero no en otro, fenómeno conocido como especificidad de especie <sup>(15)</sup>.

Dentro de las posibles funciones de las adhesinas bacterianas se encuentra el promover el fenómeno de adherencia y por lo tanto iniciar la colonización de la superficie habitada, la organización y ensamblaje de comunidades microbianas, y en el caso de bacterias patógenas, participar como mediadores en la liberación eficiente de otros factores de virulencia, por ejemplo las toxinas <sup>(15)</sup>.



---

---

### 6.1.1. Invasión bacteriana

Después de su adherencia a la célula hospedera, algunos patógenos han desarrollado mecanismos que les permiten ingresar a las células y reproducirse intracelularmente, logrando con ello evitar o resistir la respuesta inmune innata del hospedero, dañar las células, multiplicarse en regiones específicas que se consideran normalmente estériles y quedar protegidos de la acción de varios antibióticos. Estos microorganismos patógenos son capaces de inducir su propia fagocitosis en células que son normalmente fagocíticas y han desarrollado una serie de estrategias que les permiten activar su entrada y sobrevivir intracelularmente en células epiteliales <sup>(15)</sup>.

### 6.1.2. Evasión de la respuesta inmune

El establecimiento y propagación de un patógeno depende de su capacidad para replicarse dentro de su hospedero y diseminarse a nuevos hospederos. Algunos patógenos persisten dentro de su hospedero debido a que no provoca el desarrollo de una respuesta inmune que los elimine o que evaden la respuesta una vez que esta ha sido desencadenada <sup>(15)</sup>.

Los patógenos, después de co-evolucionar por millones de años con sus hospederos, han desarrollado varias estrategias para evitar su destrucción por la respuesta inmune, tales como, la evasión de la respuesta innata, la supervivencia intracelular, el mimetismo molecular y la variación de fase o la variación antigénica. Muchos patógenos utilizan una o varias de estas



estrategias para evadir la respuesta inmune de su hospedero y provocar daño <sup>(15)</sup>.

### 6.1.3. Daño al hospedero

La capacidad para dañar al hospedero (Fig. 5) <sup>(16)</sup> distingue a la patogenicidad de la infectividad. Las bacterias patógenas dañan al hospedero por lo menos mediante tres vías: producción de toxinas, estimulación directa de citosinas, y la inducción de reacciones inmunopatológicas <sup>(15)</sup>.

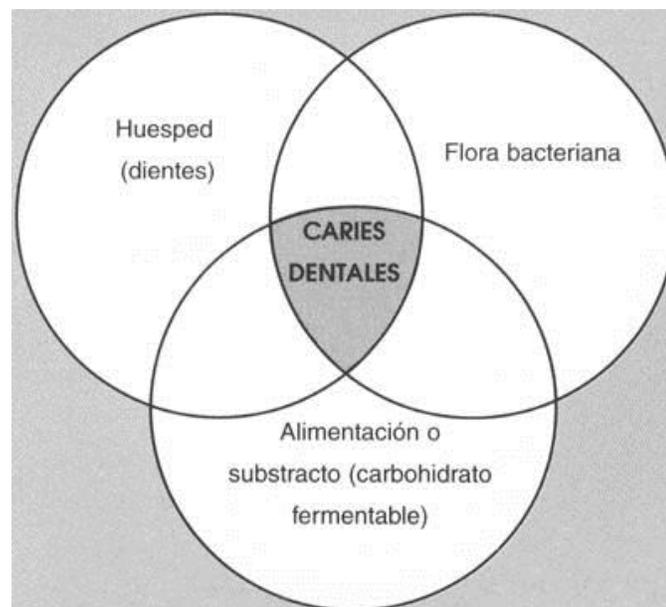


Fig. 5 Hospedero <sup>(16)</sup>.



#### 6.1.4. Relación parásito hospedero en el modelo *Streptococcus mutans* y la caries dental

*S. mutans* fue aislado en 36 de 50 dientes con lesiones cariosas por J. Clarke en 1924 <sup>(17)</sup>; su descripción fue la siguiente: *S. mutans* produce ácido de manera muy rápida en un medio donde el pH inicial es 7.0 obteniendo un pH de 4.2 cerca de las 24 horas. Todas estas cepas aisladas fermentaron diferentes hidratos de carbono e hidrolizaron algunos aminoácidos. Actualmente se sabe que las colonias de *S. mutans* se adhieren a la superficie de los dientes siendo este un factor importante para el inicio de la caries. Este microorganismo se encuentra dentro de un grupo homogéneo de estreptococos Gram positivos (Fig. 6) <sup>(18)</sup>, no móviles, catalasa negativos, no esporulados. La mayoría de las cepas de *S. mutans* fermentan el manitol, sorbitol entre otros azúcares y sintetizan glucanos tanto solubles como insolubles a partir de la sacarosa, de manera inusual desaminan la arginina para producir amonio. *S. mutans* puede presentar  $\alpha$  y  $\gamma$  hemólisis en agar de sangre y muy pocas cepas  $\beta$ -hemolíticas se han reportado. *S. mutans* ha sido subclasificado dentro de varios tipos basados en sus propiedades biológicas, inmunológicas y genéticas <sup>(15)</sup>.

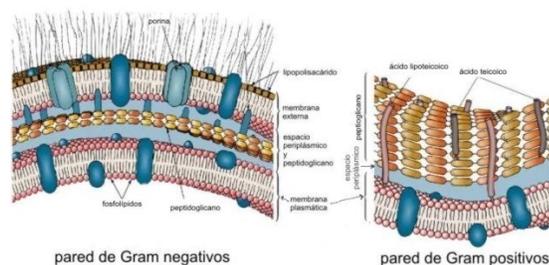


Fig. 6 Gram positivos <sup>(18)</sup>.



---

---

Bratthall describió la presencia de 5 serotipos *a*, *b*, *c*, *d* y *e*. Subsecuentemente otros investigadores revelaron 2 serotipos adicionales *f* y *g*. Las técnicas serológicas usadas en estudios fueron: precipitación por capilaridad originalmente introducida por Lancefield, la inmunodifusión, inmunolectroforesis comparativa e inmunofluorescencia <sup>(19)</sup>.

Coykendall ha reportado análisis de ADN basados en la composición de secuencias de bases del ADN mostrando la presencia de cuatro grupos genéticos (I, II, III, IV) o geno-especies. *S. mutans* es una especie heterogénea debido a que no solo puede pertenecer a los cuatro serotipos *a*, *b*, *c* y *d* también muestra heterogeneidad en la producción de varias enzimas, tales como la deshidrogenasa, glucosiltransferasas, aldolasas e invertasas <sup>(20)</sup>.

### **6.1.5. Antígenos específicos de serotipos en *S. mutans***

Los componentes antigénicos específicos de serotipo de *S. mutans* pueden ser extraídos en una forma soluble por varios métodos. Los antígenos purificados de las cepas de *S. mutans* de los serotipos *a*, *b*, *c*, *d* y *g*, son polisacáridos localizados sobre la pared celular de este microorganismo. Están constituidos principalmente de una combinación de glucosa, galactosa y ramnosa. <sup>(20)</sup>.



---

---

### 6.1.6. Factores que influyen en el ecosistema oral

El crecimiento de los microorganismos de la cavidad oral es influenciado por una variedad de factores como son: temperatura, pH (la concentración de hidrógeno afecta a los microorganismos y a sus enzimas; también influye en la disolución de algunas moléculas que influyen directamente sobre los microorganismos, en la cavidad oral el pH es mantenido entre 6.7 y 7.3 gracias a la saliva, esta ayuda a mantener el pH por dos mecanismos; primero el flujo salival elimina los carbohidratos que pueden ser metabolizados por las bacterias y por lo mismo remueve la producción de ácidos de estas mismas, segundo es la actividad “buffer” o amortiguadora ayuda a neutralizar la acidez producida por los microorganismos y por la ingesta de bebidas y comidas), el potencial óxido-reductor (varias reacciones enzimáticas son de óxido reducción e involucran el que la mayoría de las veces un compuesto sea oxidado y otro sea reducido; altamente influenciado por la presencia o ausencia del oxígeno molecular que es el mayor aceptor de electrones la disponibilidad de los nutrientes, el agua, la anatomía de las estructuras dentales, el flujo salival y las sustancias antimicrobianas <sup>(21)</sup>.

### 6.1.7. Mecanismos de defensa del hospedero

La saliva también contiene varios factores de defensa tanto específicos como no específicos. La inmunoglobulina salival secretora (sIgA), es el principal factor de defensa específico <sup>(12)</sup>. Los factores de defensa no específicos



---

---

incluyen: mucinas, glicoproteínas no inmunes, lactoferrinas, lisozimas, peroxidasa, histatinas y cistatinas.

Las mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular producidas por glándulas sublinguales. La saliva contiene dos formas de mucinas: MG1 se encuentran principalmente en los tejidos de protección u envoltura y MG2 afecta la agregación y adherencia de los estreptococos como *S. mutans*.

La lisozima, esta puede lisar algunas especies bacterianas mediante la hidrólisis de uniones glicosídicas del peptidoglicano encontrado en la pared de los microorganismos <sup>(12)</sup>.

La lactoferrina es una glicoproteína que inhibe el crecimiento microbiano mediante secuestro de hierro en el medioambiente, además posee un efecto bactericida independiente del hierro en contra de varias bacterias orales incluyendo *S. mutans*.

Las histatinas son de una familia de péptidos pequeños, es producida por las células acinares (células pancreáticas), e inhiben el desarrollo de *C. albicans*.

Las cistatinas son una familia de fosfoproteínas, son inhibidores de proteasas de tiol, por lo que pueden inhibir la producción de proteasa producidas por algunos microorganismos.

Los leucocitos constituido 90% de polimorfonucleares (PMN) y 10% de células mononucleares <sup>(12)</sup>.



---

---

### 6.1.8.Inducción de la respuesta IgA (inmunoglobulina A) salival

La respuesta de la IgA salival en contra de los antígenos orales es inducida por dos mecanismos: el primero describe que los antígenos orales estimulan la proliferación y diferenciación de células linfoides que se encuentran en las glándulas salivales.

Las glándulas salivales contienen tejido linfoide que consiste en macrófagos, células T, células B que interactúan de manera directa con los antígenos orales. Los antígenos orales penetran las glándulas del conducto lacrimal a través del flujo reverso natural ganando acceso subyacente a las células del sistema inmune mediante endocitosis. El segundo mecanismo importante, involucra la migración de antígenos capaces de inducir IgA (inmunoglobulina A) hacia precursores de Linfocitos B que están asociados a tejido linfoide asociado a intestino (GALT) que van a migrar hacia glándulas salivales. Aunque GALT constituye la mayor parte del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), que está constituido por las amígdalas y el anillo linfático de Waldeyer también constituye un sitio importante inductivo de IgA <sup>(12)</sup>.



---

---

## 6.2. Agentes antimicrobianos de elección

Una gran variedad de agentes microbianos se utilizan experimentalmente para el control de los microorganismos bucales relacionados con la formación de biopelícula de placa dental <sup>(2)</sup>.

Los más probados han sido los antibióticos, los detergentes catiónicos, las enzimas, los halógenos, los iones metálicos, los extractos de vegetales y los compuestos fenólicos. El uso de sustancias antimicrobianas (Fig. 7) <sup>(22)</sup> para la prevención de las caries dentales puede resultar beneficioso siempre que se las considere como adyuvantes de un control mecánico de la biopelícula por medios físicos (cepillado, uso de hilo de seda dental), los que facilitan su destrucción. La cavidad bucal no puede ser esterilizada y no deben provocarse cambios en su ecología que permitirían el desarrollo de microorganismos oportunistas. Si la caries dental se considera como una enfermedad infecciosa, la posibilidad de prevenirla por métodos inmunológicos no está lejos. La presencia de componentes de la inmunidad humoral y mediada por células de la cavidad bucal, vehiculizados por saliva y el exudado gingival, permite vislumbrar la utilización de la inmunidad activa y pasiva en la prevención de la caries dental <sup>(2)</sup>.



Fig. 7 Sustancias antimicrobianas <sup>(22)</sup>.



---

---

### 6.2.1. Fluoruros

El esmalte es un tejido altamente poroso, constituido por cristales minerales de tipo apatita, rodeados por agua y compuestos orgánicos. Además la fase mineral del diente contiene una gran cantidad de oligoelementos, entre ellos el fluoruro <sup>(23)</sup>.

Los mecanismos cariostáticos principales son la inhibición de la pérdida mineral en las superficies cristalinas y el aumento de la reconstrucción de los cristales de calcio y fósforo, es decir, una modulación de los procesos de desmineralización-rem mineralización, soportado por la precipitación de  $F_2Ca$  (fluoruro). Sería más importante la recristalización que ocurre cuando los componentes del esmalte desmineralizado son inmovilizados por los iones de fluoruro, en vez de perderse en la fase líquida circundante. En este caso la fluorapatita o fluorohidroxiapatita sería resultado de la inhibición de caries y no su causa. Por lo tanto, el principal efecto del fluoruro, sea cual fuere la vía de administración, es su habilidad para intervenir en el proceso de desmineralización y remineralización del diente durante el proceso de caries, por lo tanto, debe estar presente en concentraciones óptimas en el momento del ataque ácido del diente encontró que las soluciones neutras de fluoruro (Fig. 8) <sup>(24)</sup> inhiben el desarrollo de caries en el esmalte, pero no detienen por completo el desarrollo de la lesión. Las soluciones de fluoruro a bajo pH han resultado más efectivas que los agentes neutros debido a su capacidad de formar grandes depósitos de  $F_2Ca$ . Algunos estudios han revelado que el ion fluoruro tiene efecto limitado sobre el desarrollo de la lesión y un mecanismo mayor de efecto cariostático sobre la reformación de apatita (recristalización).

Este razonamiento ubica al fluoruro como agente terapéutico sobre la caries dental <sup>(23)</sup>.

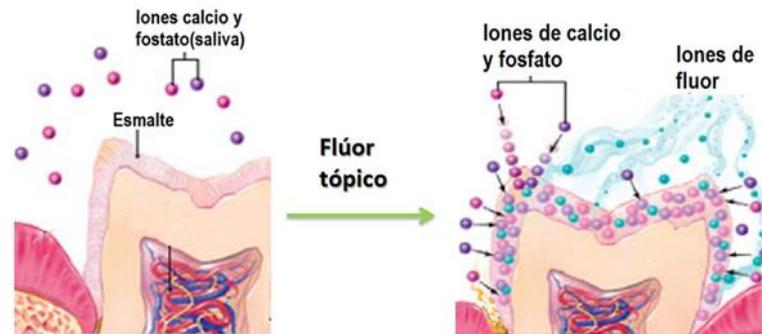


Fig. 8 Fluoruro <sup>(24)</sup>.

Numerosas formas de aplicación de fluoruros se encuentran disponibles en el mercado actual. Los tejidos dentarios pueden ser expuestos a diferentes concentraciones y formas de aplicación. El fluoruro estañoso al 8% y con pH 2.1 es un excelente agente cariostático debido a la formación de precipitados insolubles de fosfato de estaño, fluoruro de calcio y flúor-fosfato-estaño, sobre la superficie adamantina. El fluorosfato de sodio acidulado al 1.23 % que da un pH de 3.2 provee altas concentraciones de fluoruro en un medio ácido y, por lo tanto, aumenta la incorporación de fluoruro <sup>(15)</sup>.

### 6.2.2.Cementos para obturación

En diversos países se realizan estudios clínicos y de laboratorio sobre la obturación mediante materiales adhesivos de las fisuras que preceden a la caries. Ya se han obtenido resultados prometedores, sobre todo en el caso de los dientes permanentes de erupción reciente <sup>(25)</sup>. Aún no se ha



---

---

determinado el costo de ese procedimiento en los programas de salud pública, y para averiguar su eficacia hay que esperar el resultado de evaluaciones clínicas y pruebas de laboratorio practicadas por métodos uniformes <sup>(25)</sup>.

### **6.2.3. Gluconato de clorhexidina**

El gluconato de clorhexidina, una bisbiguanida catiónica que posee actividad antimicrobiana, baja toxicidad y una fuerte capacidad para adherirse a las mucosas, a la película adquirida y a los microorganismos, tiene un amplio espectro de actividad contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, contra levaduras y, según algunos investigadores, contra ciertos virus lipófilos <sup>(2)</sup>.

La actividad antimicrobiana varía según su concentración: en bajas concentraciones es bacteriostático, mientras que en altas concentraciones es un bactericida eficaz. Las células de los microorganismos asociados con la etiología de la caries dental se encuentran cargadas negativamente, y las moléculas catiónicas del gluconato de clorhexidina son rápidamente adsorbidas a los grupos fosfato de dichas células bacteriana; esto altera la integridad de la membrana celular de las bacterias, lo que determina que la droga sea atraída hacia el interior de la célula, donde aumenta la permeabilidad de ésta y permite que los componentes de bajo peso molecular, como los iones potasio, sean liberados al exterior <sup>(2)</sup>. En bajas concentraciones el efecto del Gluconato de clorhexidina es reversible y los



---

---

cambios estructurales producidos en la membrana citoplasmática son menores que los observados cuando las concentraciones son altas.

El proceso de inhibición de la formación de la placa comienza con la adhesión del gluconato de clorhexidina a las superficies. Sin embargo, un exceso de sacarosa en el medio por la presencia de una biopelícula madura y organizada disminuye el poder antimicrobiano del gluconato de clorhexidina al no ser capaz de penetrar en las paredes celulares de las bacterias del biofilm <sup>(2)</sup>.

El gluconato de clorhexidina es extremadamente eficaz contra los microorganismos asociados con la etiología de la caries dental y se presenta en distintas formas para su aplicación clínica: barnices al 10%, geles al 1%, colutorios al 0,12% y pasta dentales al 0,02% <sup>(2)</sup>.

#### **6.2.4.Xilitol**

El xilitol es un antimicrobiano poco metabolizado por los microorganismos bucales. Su acción consiste en inhibir la desmineralización, media la remineralización, estimula el flujo gingival, disminuye los efectos del *S. mutans* y estabiliza la caries rampante. Se sugiere el uso de xilitol como complemento de los regímenes habituales de fluoruro, es beneficioso en la prevención de la caries <sup>(26)</sup>.



---

---

### 6.3. Inhibición química del microfilm

El control químico de la placa organizada resulta poco efectivo ante la resistencia que opone esta verdadera biopelícula a la acción de los antimicrobianos. Una eliminación exagerada de la microbiota bucal puede determinar la colonización y la proliferación de microorganismos oportunistas, tales como candida y coliformes. Todavía no se ha logrado el antimicrobiano ideal <sup>(2)</sup>.

Existen verdaderos factores sobre los que los antimicrobianos deberían actuar para poder inhibir la formación de biofilm que origina la caries dental.

Ellos son:

- Cargas y superficies libres de energía.
- Hidrofobicidad de los microorganismos.
- Adhesinas e interacciones específicas.
- Polisacáridos extracelulares <sup>(2)</sup>.

#### 6.3.1. Cargas y superficies libres de energía

Tanto las baterías como las superficies de la cavidad bucal poseen cargas eléctricas. Las fuerzas repulsivas encontradas en una interfase constituyen la electrocinética. La electrocinética de las bacterias aumenta con la hidrofobicidad decreciente, en tanto que las bajas cargas de superficie y la alta hidrofobicidad favorecen la adherencia bacteriana <sup>(2)</sup>.



---

---

### 6.3.2. Hidrofobicidad de los microorganismos

La adherencia de algunas especies bacterianas bucales a las piezas dentarias es un ejemplo práctico del fenómeno de hidrofobicidad <sup>(2)</sup>.

### 6.3.3. Adhesinas e interacciones específicas

Los estreptococos de la cavidad bucal, *S. oralis*, *S. mitis* y *S. sanguinis*, son los primeros colonizadores; las adhesinas, que pertenecen a la superficie de las células bacterianas, interactúan en sitios específicos de la biopelícula con los llamados receptores.

Podría controlarse esta adherencia por medio de análogos de las adhesinas capaces de bloquear receptores.

Por ejemplo la adherencia de *S. mutans* a proteínas de la película adquirida puede ser impedida por compuestos que contengan un grupo amino primario, como galactosamina, manosamina y espermina <sup>(2)</sup>.

### 6.3.4. Polisacáridos extracelulares

La adherencia de *S. mutans* es posible gracias al glucano extracelular insoluble (mutano); éste puede superar fuerzas repulsivas y adherirse



---

---

fuertemente al microorganismo. Muchas sustancias apuntan a ellos para lograr su control <sup>(2)</sup>.

#### **6.4. Inmunología en cavidad oral**

Las superficies mucosas del organismo constituyen una interfaz importante con el mundo microbiano, y la mayoría de los patógenos que infectan al ser humano lo invaden a través de mucosas. La boca es la entrada al tubo digestivo y además tiene comunicación con la faringe. En consecuencia la integridad física y funcional de la mucosa bucal es importante para la salud bucal y general. En la cavidad oral, superficies con mucosas blandas se encuentran en recambio constante, coexisten con superficies dentales duras sin recambio; y ambas son protegidas por mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos.

Los mecanismos y moléculas inmunitarios de la cavidad oral derivan del sistema inmunitario secretor o sistema inmune sistémico <sup>(27)</sup>.

#### **6.5. Nuevos métodos preventivos de caries dental**

Con el conocimiento de la biopelícula la nueva estrategia consiste en buscar la posibilidad de bloquear el sistema de péptidos intercelulares que estas especies usan para comunicarse y regular su expresión genética <sup>(2)</sup>. De ésta



manera será posible manipular la composición de los biofilms de la cavidad bucal y modular su virulencia <sup>(2)</sup>.

### 6.5.1. Terapia de reemplazo

Los antisépticos (Fig. 9) <sup>(28)</sup> utilizados en forma de enjuagatorios bucales actúan de un modo inespecífico reduciendo los niveles de todos los microorganismos de la cavidad bucal sin distinguir entre bacterias benéficas o dañinas <sup>(2)</sup>.



Fig. 9 Antisépticos <sup>(28)</sup>.



---

---

En la actualidad se busca restablecer el equilibrio en la comunidad microbiana, eliminando sólo aquellos microorganismos que poseen factores de virulencia para el hospedador.

En la Universidad de Florida, Hillman y col. Han desarrollado la denominada “terapia de reemplazo”; en este caso, cepas autóctonas de *S. mutans* son reemplazadas por una cepa avirulenta.

Por ingeniería genética obtienen cepas que en lugar de producir ácido láctico a partir de la enzima lactato dehidrogenasa codifican genéticamente los microorganismos con otra enzima denominada *Zimomonsa mobilis* etanol dehidrogenasa, lo que le permite producir etanol en lugar de ácido láctico <sup>(2)</sup>.

### **6.5.2.Prevencción de caries intentando el aumento de la concentración de calcio y fosfato**

Se está desarrollando una tecnología que tiende a la prevención de caries intentando el aumento de la concentración de calcio y fosfato, los mayores componentes del esmalte dental.

Los productos lácteos, como la leche, el queso, pueden prevenir la caries dental; las distintas investigaciones han demostrado que este efecto se debe a la proteína caseica de los productos lácteos <sup>(2)</sup>.



---

---

Las enzimas de la cavidad bucal producen péptidos a partir de la proteína láctea. Existe un grupo de péptidos, llamados fosfopéptidos caseicos (CPP) que estabilizan el calcio y el fosfato conservándolos en una forma amorfa soluble que no precipita, conocida como ACP (fosfato de calcio amorfo).

Así el calcio y el fosfato del esmalte, habitualmente insolubles en presencia de éstos péptidos permanecen solubles y biológicamente disponibles <sup>(2)</sup>.

El complejo: péptido, calcio y fosfato llega a la cavidad bucal en forma de chicles, pastas dentífricas o colutorios; los péptidos se ligan a la superficie de los dientes a la biopelícula, a las bacterias, a los tejidos blandos y dentina proporcionando un depósito de calcio y fosfato biodisponibles y solubles en la saliva y en las superficies dentarias. El ACP se libera del CPP cuando el pH desciende.

El nanocomplejo CPP-ACP previene la desmineralización y promueve la remineralización del esmalte al aumentar los niveles de calcio y fosfato en la biopelícula <sup>(2)</sup>.

## 6.6. Inmunización y caries dental

En las últimas décadas el proceso de la caries dental (Fig. 10) <sup>(29)</sup> ha sido objeto de muchas investigaciones con el fin de encontrar el conclusiones vacunal capaz de inducir una respuesta inmunológica de memoria que proteja contra la caries dental <sup>(8)</sup>.



Fig. 10 Caries dental <sup>(29)</sup>.

El tratamiento de la caries dental como una enfermedad infecciosa en el que el *S. mutans* juega un papel predominante abriría la posibilidad de prevenirla por métodos inmunológicos (vacunas). Aunque es bien sabido que las actuales vacunas realizadas son realizadas a partir de virus inactivos, el poder desarrollar un concentrado de bacterias que pueden desencadenar una respuesta inmunológica sería un avance muy importante en la prevención de la caries dental <sup>(3)</sup>.

Para que el *S. mutans* inicie su carrera de producción de ácidos hace falta un paso esencial: las bacterias deben adherirse firmemente al diente, de lo contrario se verían arrastradas por la saliva y no podrían instalarse a vivir en la boca. Para esta finalidad poseen en su superficie moléculas que les sirve de ancla. Si se lograra de alguna manera bloquear estas anclas, *S. mutans* no se podría pegar al diente <sup>(4)</sup>.

Justamente ésta es la estrategia que se viene investigando en la vacuna contra la caries dental. El cuerpo produce anticuerpos, proteínas diseñadas para reconocer moléculas específicas en las bacterias y unirse a ellas,



---

---

bloqueándolas y activando el sistema inmune. Para incentivar a nuestro organismo produzca anticuerpos lo que se suele hacer es inyectar la molécula que queremos que el anticuerpo reconozca y esperamos a que el organismo los fabrique <sup>(4)</sup>.

En la vacuna contra la caries se busca por lo tanto producir anticuerpos que se unan selectivamente y bloqueen las anclas del *S. mutans* impidiéndole que se pueda instalar a vivir en nuestros dientes <sup>(4)</sup>.

La vacunación contra caries dental tiene por objeto estimular el sistema inmunológico para aumentar la secreción de anticuerpos a nivel salival, reduciendo la flora cariogénica <sup>(30)</sup>.

La confección de vacunas sigue diferentes caminos, los primeros intentos administraban preparaciones que consistían en bacterias intactas esterilizadas tanto por calor como por formalina, estas vacunas se administraban por vía parenteral y/u oral, obteniendo resultados altamente variables. Con el conocimiento de los mecanismos de adhesión y cariogenicidad del *S. mutans* se han usado antígenos más específicos, variando las estrategias de inmunización. Se ha generado inmunidad aplicando cepas de bacterias modificadas, que activan los sistemas inmunitarios naturales contra los principales microorganismos productores de caries <sup>(30)</sup>.



---

---

### 6.6.1. Estrategias para el desarrollo de una vacuna contra la caries dental

Una vacuna es una sustancia o elemento que, al ser introducido al organismo, induce una respuesta inmune altamente específica y de memoria que confiere especial protección contra enfermedades de origen infeccioso. Por lo general, encuadra en lo que se conoce como inmunidad activa adquirida. El valor real de las vacunas radica en los efectos preventivos que se consiguen, pues terapéuticamente tienen escaso alcance <sup>(31)</sup>.

Como otras bacterias *S. mutans* posee un mosaico de determinantes antigénicos los cuales pueden inducir una respuesta de anticuerpos en modelos animales y en humanos. La idea de hacer una vacuna en contra de la caries dental es para hacer que se induzca los anticuerpos que ejerzan uno o ambos de los siguientes efectos sobre *S. mutans* y *S. sobrinus*:

- Limitar la colonización del microorganismo en la placa dental
- Afectar a ambos microorganismos en las vías que usan para el desarrollo de la caries (esto es como su crecimiento y producción de ácidos y polisacáridos) para que la reducción de estos ayude a controlar el proceso carioso <sup>(12)</sup>.



---

---

Las nuevas técnicas en biología molecular pueden acelerar la conquista de vacunas sintéticas que sin duda tendrán una gran importancia en el futuro<sup>(31)</sup>.

Todas las miradas de la investigación alrededor de una vacuna contra la caries están apuntando hacia el ataque de los factores involucrados en la adhesión y acumulación bacteriana. Estos blancos son:

- Proteínas de adhesión celular (PAC) Esta proteína ha sido muy estudiada debido al papel que cumple en la adherencia, en la colonización y en el desarrollo de la biopelícula dental, y es una proteína de la pared celular del *S. mutans*<sup>(31)</sup>.
- Glucosiltransferasas (GTF) son proteínas con capacidad enzimática que permiten acelerar y moderar las condiciones de reacción, mayor especificidad y capacidad de regulación del metabolismo de los carbohidratos durante la formación de la biopelícula. Estas enzimas convierten la sacarosa en glucanos, importantes porque permiten la acumulación de *S. mutans* en las superficies dentales, dividen la sacarosa, liberan fructosa y obtienen energía para la conversión extracelular de glucosa y fructosa en glucanos altamente ramificados<sup>(32)</sup>.
- Proteínas Fijadoras de Glucanos (GBPs)<sup>(31)</sup>. La habilidad de los distintos estreptococos orales para colonizar y mantenerse en el medio oral se hace también a través de estas moléculas<sup>(32)</sup>.



Con base en estas proteínas, se han venido planteando diferentes estrategias para el desarrollo de la vacuna, con la que se busca aumentar los niveles de anticuerpos, especialmente de tipo IgA e IgG (inmunoglobulina A y G), tanto en saliva como en suero, en un proceso comandado por la inmunidad adquirida celular mediada por los linfocitos T. Para ello, se han hecho intentos de lograr una inmunización activa utilizando proteínas completas independientes, combinaciones de porciones de proteínas y péptidos sintéticos (secuencias cortas de aminoácidos); éstos son reconocidos por los linfocitos T y B en modelos animales con ratas gnotobióticas (libres de gérmenes) y monos, con resultados muy alentadores. Sin embargo, aunque en la mayoría de los trabajos se reportan resultados que muestran una disminución significativa de la colonización y actividad enzimática del *S. mutans*, reflejadas en índices más bajos de caries dental, no se ha alcanzado hasta ahora niveles protectores de anticuerpos que permitan hablar de una vacuna desarrollada contra la enfermedad. Es evidente que los esfuerzos actuales están encaminados a optimizar la capacidad inmunogénica de cada una de estas proteínas, utilizando vehículos como otras bacterias no patógenas (*Streptococcus lactis*) y/o adyuvantes, como la toxina colérica, que aumentan considerablemente la respuesta inmune, especialmente en los tejidos mucosos como la cavidad oral<sup>(33)</sup>.

#### **6.6.1.1. Estudio de la respuesta imune humoral medida por IgA e IgE (inmunoglobulina A y E) contra *S. mutans* de niños en etapa pre dental**

El microorganismo de *S. mutans* puede encontrarse en la cavidad oral de niños recién nacidos en forma transitoria hasta que erupciona el primer



diente, cuando pasa a ser parte de la flora bucal- Las investigaciones en una vacuna contra el *S. mutans* buscan activar la respuesta inmune medida por inmunoglobulinas, para inducir protección a escala local e inhibir factores de virulencia del microorganismo. Hasta el momento, no se conoce la respuesta inmune humoral específica contra *S. mutans* en la cavidad oral del niño, en el momento en el que la bacteria inicia su proceso de colonización y posteriormente de enfermedad <sup>(34)</sup>. En el estudio cuantifican los niveles de inmunoglobulinas A y G contra *S. mutans* en saliva de 60 niños antes de la erupción del primer diente, entre 0 y 180 días de edad. En ésta investigación se encontró que los niveles de IgA en cavidad oral son superiores a IgG, que estos niveles disminuyen gradualmente al aumentar la edad, lo que puede sugerir un estado de no protección contra *S. mutans* en el momento crítico de la erupción del primer diente, y que niños poseen valores más altos de las inmunoglobulinas mencionadas, que las niñas en éste rango de edad; por lo .que se debe tomar en cuenta éstos resultados en el diseño de estrategias y protocolos para el desarrollo de una vacuna contra la caries dental <sup>(34)</sup>.

## 6.7.Rutas de inmunización

Se han estado usando tres diferentes rutas para intentar llevar a cabo la inmunidad en contra de la caries dental en modelos animales <sup>(12)</sup>:

- La vía parenteral.
- Varios procedimientos de inmunización producen una respuesta de anticuerpos SIgA (inmunoglobulina secretora A) en saliva.
- Inmunización pasiva con anticuerpos aplicados oralmente.
  - I) Inmunización sistémica.



- 
- 
- II) Inmunización a través de las mucosas.
  - III) Inmunización pasiva <sup>(12)</sup>.

### **6.7.1. Inmunidad celular y humoral frente a microorganismos cariogénicos y sus factores de virulencia en caries dental en humanos naturalmente sensibilizados**

El Dr. Roa realizó un análisis del conocimiento sobre la respuesta inmune innata y adaptativa o específica frente a los microorganismos cariogénicos y sus antígenos más relevantes como factores de virulencia en caries dental <sup>(35)</sup>.

Los resultados de investigaciones de los componentes de la inmunidad innata humana relacionados con la caries dental componente de la respuesta inmune innata:

- Lisozima, lactoferrina, peroxidasa salivar mieloperoxidasa, hipotiocianato, tiocianato: saliva completa de adultos jóvenes con caries Ningún factor antibacteriano tiene una fuerte relación con la caries dental o niveles de *S. mutans*.
- Lisozima, lactoferrina, hipotiocianato, aglutininas: saliva de adultos jóvenes con diferentes estadios de caries Correlación entre factores antimicrobianos (hipotiocianato) y niveles salivares de *S. mutans* con lesiones de caries iniciales, pero no con otros índices de caries <sup>(35)</sup>.
- Antimicrobianos salivares inmunes: lisozima, lactoferrina, actividad de peroxidasa, hipotiocianato, tiocianato frente a *S. mutans*, *Lactobacillus* y bacterias anaeróbicas totales: saliva humana de sujetos que



---

---

iniciaron sanos y tuvieron o no caries durante dos años después del primer examen oral. Las muestras de saliva completa fueron evaluadas cada seis meses. La correlación entre el antimicrobiano, la bacteria cariogénica y el incremento de caries fue positiva para el tiocianato, la velocidad de aglutinación a *S. mutans*, *Lactobacillus* y anaerobias. Para los demás la correlación fue negativa. Ningún antimicrobiano puede ser indicador de diagnóstico previo de caries.

- Péptidos antimicrobianos salivares <sup>(35)</sup>.
- Lactoferrina y lisozima: saliva total de niños con altos índices de caries y libres de caries. Los niveles de lactoferrina fueron mayores en el grupo con altos índices de caries. No hubo diferencia entre los grupos por la presencia de lisozima. La lactoferrina está cercanamente relacionada con la caries en dentición primaria.
- $\alpha$ -defensinas-1-3,  $\beta$ -defensinas-2-3 y LL-37: saliva de sujetos de 13 años de edad con o sin experiencia de caries. Los niveles de los péptidos fueron variables entre los sujetos sin correlación con la experiencia de caries.
- $\beta$ -defensinas (DEFB1): con altos índices de caries. Un polimorfismo en DEFB1 es un marcador potencial para la caries dental.
- $\alpha$ -defensinas 1-3 (HNP-1-3), calprotectina y apoptosis del neutrófilo: saliva completa no estimulada de niños de 3-5 años con caries de la infancia de aparición temprana, severa, moderada y libre de caries. Los niveles de HNP-1-3 y calprotectina fueron negativamente correlacionados en el grupo de caries moderada. Niveles bajos de neutrófilos apoptóticos en sujetos libres de caries <sup>(35)</sup>.
- Neutrófilo: saliva y sangre de individuos libres de caries y caries activa. *S. mutans* se obtuvo de saliva y de la raíz dental; el neutrófilo de sangre. Neutrófilos de sujetos libres de caries fueron más reactivos a



---

---

cepas de *S. mutans* de saliva, contrario a cepas obtenidas de la raíz, donde la reactividad fue 45-50% más baja.

- CD14 soluble (sCD14): saliva de sujetos jóvenes con caries vs. sujetos sanos. Niños entre los 36 a los 71 meses, con caries de aparición temprana Se encontró relación de bajos niveles de sCD14 con caries, mientras en sujetos sanos: altos niveles de sCD14. CD14 puede representar un índice útil de actividad de caries temprana (22), no visibles a la inspección oral. sCD14 elevado se considera marcador de inflamación y de respuesta inmune innata.
- CCL28: saliva de sujetos sanos Actividad antimicrobiana.
- Células NK: sangre y saliva de sujetos ancianos con caries y restauraciones en boca Correlación entre número de *S. mutans* en boca presentes en saliva y número de células NK activadas CD69+. Se proponen como un posible indicador de infecciones orales <sup>(35)</sup>.

Los resultados muestran que la mayoría de los estudios se han realizado con *S. mutans* y sus antígenos; pero poco se conoce acerca de la respuesta frente a otros microorganismos cariogénicos.

La respuesta proliferativa de las células T y el polimorfismo de la  $\beta$ -defensina-1 son los únicos elementos del sistema inmune que muestran algún papel en la resistencia o susceptibilidad a la enfermedad.

Los otros elementos no pueden asociarse claramente con un papel protector en caries dental en humanos naturalmente sensibilizados <sup>(35)</sup>.



---

---

## 6.8. Inmunizaciones pasivas

### 6.8.1. Inmunoglobulinas de yema de huevo (IgY) contra *S. mutans*

La administración oral de anticuerpos producidos en aves o inmunoglobulinas de yema de huevo (IgY), los cuales previenen la adherencia de *S. mutans* al esmalte dental. Estos anticuerpos se extraen de la yema de los huevos de las aves y tienen en la actualidad una gran variedad de aplicaciones por las múltiples ventajas que presentan, como es su alto rendimiento, fácil producción y, debido a la distancia filogenética existente entre aves y mamíferos, se pueden producir anticuerpos más específicos que evitarían las reacciones cruzadas.

La producción de IgY anti-*S. mutans*: a través del ensayo de ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) indirecto se observó que los animales experimentales produjeron anticuerpos IgY específicos contra el antígeno crudo de *S. mutans*.

Se evaluó a través de un ensayo de aglutinación la capacidad de los anticuerpos IgY de unirse a *S. mutans*. Los anticuerpos IgY fueron capaces de reaccionar con las bacterias y formar agregados producto de la aglutinación <sup>(30)</sup>.

La producción de anticuerpos en gallinas, particularmente las inmunoglobulinas extraídas a partir de la yema de los huevos (IgY), es una técnica que ha demostrado ser exitosa con fines de investigación, diagnóstico y como agentes terapéuticos, debido a las múltiples ventajas que



---

---

ofrece principalmente porque se evita el sufrimiento animal, además de su fácil producción y bajo costo.

En ensayos realizados *in vivo* (humanos) e *in vitro*, se ha demostrado la utilidad de las IgY anti-*S. mutans*, en la reducción de la bacteria en la placa dental <sup>(30)</sup>.

### **6.8.2. Inmunización sistémica**

Después de inmunizaciones subcutáneas con *S. mutans* es posible detectar un incremento de los niveles de anticuerpos en saliva, principalmente de tipo IgG. Estos anticuerpos no son secretados con la saliva pero alcanzan llegar a la cavidad oral por trasudación principalmente con el flujo crevicular <sup>(12)</sup>.

### **6.8.3. Inmunización a través de las mucosas**

Se ha intentado inducir anticuerpos SIgA (inmunoglobulina secretora A) en saliva dirigidos contra *S. mutans*. Tempranos estudios tanto en roedores como en monos demostraron que la inyección de *S. mutans* o la GTF (glucosiltransferasas) purificada dentro de las glándulas salivales induce la elevación de los niveles de la SIgA en la saliva, dando como resultado en la reducción de la caries <sup>(12)</sup>.

### **6.8.4. Inmunización pasiva**

Infantes que se encuentran en periodo de lactancia reciben gran cantidad de anticuerpos 1gr/día predominantemente de IgA (inmunoglobulina A), estos anticuerpos de leche están dirigidos contra *S. mutans*, por lo que es posible



---

---

que tales anticuerpos puedan interferir en los mecanismos de adherencia de este microorganismo. Así la transferencia pasiva de IgA e IgG (inmunoglobulina A y G) proveniente del calostro se ha usado para inmunizar ratas y se ha observado que las crías de estas ratas tienen inmunidad contra la caries <sup>(12)</sup>.

## **6.9. Inmunizaciones activas**

### **6.9.1. Vacuna anticaries con una planta transgénica de tabaco**

Han estado desarrollando una vacuna distinta que ataca a la bacteria directamente. Sin embargo ésta no induce una respuesta inmune, por lo que no provee una protección permanente, por lo cual tiene que administrarse todos los años <sup>(36)</sup>.

En una planta transgénica de tabaco se ha descubierto una solución eficaz contra las invasiones de caries. Un equipo de investigadores acaba de probar con éxito una vacuna contra las bacterias que deterioran nuestros dientes, utilizando unos anticuerpos derivados de la misma planta con la que se hacen los cigarrillos <sup>(37)</sup>.

Este trabajo es el resultado de 25 años de esfuerzo llevado a cabo en el Guys Hospital de Londres, Reino Unido. Al principio, el objetivo era producir una vacuna tradicional inyectable en sangre, pero los adelantos revolucionarios en biología molecular han permitido la producción de plantas de tabaco modificadas como "fábricas" que sintetizan grandes cantidades de



---

---

una vacuna limpia y sana para el consumo oral. Ocho plantas pequeñas o una grande bastan para producir un tratamiento completo. A partir de las plantaciones de tabaco, resultaría muy económico producir la vacuna a gran escala <sup>(3)</sup>.

Además de ser la primera molécula terapéutica eficaz en seres humanos elaborada a partir de plantas modificadas, es la primera vez que una vacuna secretora (en oposición a una sanguínea) se utiliza en pruebas con humanos. El profesor Tom Lehner, uno de los científicos que dirigen la investigación, fue la primera persona que probó el líquido incoloro e insípido ocho años atrás. Sus comentarios fueron los siguientes: "En primer lugar, se tiene que llevar a cabo un estudio de campo. Después, podremos decidir si el propio paciente puede administrarse la vacuna. Personalmente preferiría que, mientras estudiamos más a fondo este tratamiento en los próximos años, fuesen sólo los dentistas los que lo aplicasen. Pasados unos años, podremos empezar a experimentar con la auto-aplicación, utilizando pasta de dientes, enjuagues bucales o incluso comprimidos <sup>(3)</sup>.

El Doctor Julian Ma (Fig. 11) <sup>(38)</sup> y sus colegas del Hospital Guy, en Londres, anuncian el éxito espectacular de una serie de pruebas clínicas que se ha realizado con esta nueva vacuna. Durante cuatro meses, su técnica de inmunización ha conseguido proteger a varios voluntarios de la bacteria *S. mutans* <sup>(37)</sup>.



Fig. 11 Doctor Julian Ma <sup>(38)</sup>.

Para fabricar esta vacuna, los científicos manipularon los genes del tabaco de tal manera que esta planta generaba unos anticuerpos contra la bacteria de las caries. Se necesitó cerca de un kilo de tabaco para obtener los anticuerpos suficientes, con los que se preparó la terapia de inmunización. Durante un periodo de 18 días, los voluntarios tomaron seis dosis de estos anticuerpos por vía oral, y de esta forma consiguieron mantener su boca sana, sin rastro de *S. mutans* entre sus dientes. Sin embargo, un grupo control que no había recibido el tratamiento sufrió una invasión de esta bacteria después de 21 días.

Los investigadores señalan que, hasta ahora, era muy difícil obtener los anticuerpos necesarios para desarrollar estas terapias utilizando la leche de animales transgénicos o los cultivos de células. Sin embargo, su trabajo demuestra que las plantas del tabaco podrían permitir la producción en masa de estos anticuerpos <sup>(37)</sup>.



---

---

La Asociación Dental Británica aprobó la noticia, pero añadió un consejo: "Incluso si la vacuna llegase a alcanzar un uso generalizado, los dentistas desearían que el público no dejase de lado las sencillas medidas de salud dental". Se recomienda una buena higiene bucal y cepillarse los dientes regularmente con una pasta dentífrica que contenga flúor. Asimismo, ajustarse a un horario regular de comidas, así como tratar de no comer entre horas, ayuda a proteger y mejorar la salud dental <sup>(3)</sup>.

### **6.9.2. Antígeno leucocitario humano (HLA) y caries**

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) se conoce en el hombre como sistema HLA (antígeno leucocitario humano, ya que se destinó al principio a "tipificar" únicamente a los leucocitos) y consiste en un conjunto de genes localizado en el cromosoma 6 humano y 17 murino. Tiene una función fundamental en el sistema inmune: la de codificar un grupo de glicoproteínas presentes en las membranas de la mayoría de las células nucleadas del organismo denominadas moléculas HLA (antígeno leucocitario humano).

Las moléculas del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) son glicoproteínas de superficie codificada por los genes CMH y por tanto presente en las membranas de la mayoría de las células nucleadas del organismo entre las que se encuentran las células inmunocompetentes <sup>(39)</sup>.

Existen dos clases de moléculas de CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) que difieren entre sí en cuanto a su estructura y



---

---

distribución en las células del cuerpo: las moléculas de clase I y las moléculas de clase II. Se diferencian principalmente en cuanto a las subunidades que las componen, pero en cuanto a estructura general los dos tipos de moléculas están muy relacionadas <sup>(39)</sup>.

Con el fin de investigar la predisposición genética a acumular microorganismos orales, se examinó la relación entre el sistema de HLA (antígeno leucocitario humano) de clase II y el número de *S. mutans* y *Lactobacilos* en saliva en 102 adultos jóvenes en Japón. Los resultados sugirieron que determinados alelos del sistema HLA de clase II estaban relacionados con poblaciones salivares de microorganismos orales tales como los *S. mutans* y *Lactobacilos* <sup>(39)</sup>.

### **6.9.2.1. Vacuna contra la caries HLA (antígeno leucocitario humano)**

Con el ánimo de investigar una posible vacuna contra la caries, otra serie de estudios han intentado identificar los diferentes antígenos provenientes de *Streptococos* que pudiesen estar vinculados con moléculas del sistema HLA de clase II. Para ello, se han utilizado distintos antígenos en vacunas experimentales contra la caries, como los carbohidratos de superficie (que diferencian el *S. mutans* de los siete serotipos), las proteínas de la pared celular, la GTF (glucosiltransferasas) y otros antígenos (dextranos, ácido lipoteicoico, polisacáridos extracelulares purificados...) <sup>(40)</sup>.



---

---

Así, Sempuku, H y col. <sup>(40)</sup> iniciaron el estudio del antígeno PAC (proteínas de adhesión celular) y su asociación con el sistema HLA de clase II (HLA DR) y sugirieron que una vacuna fabricada con dicho péptido podría ser efectiva en humanos y podría ser diseñada combinando las múltiples asociaciones con los epitopos de células B hasta producir un único anticuerpo contra la caries.

A éste lo siguen Nomura y col. <sup>(41)</sup> que, ya en 2002, trataron igualmente de identificar antígenos de *S. mutans* [específicamente la GTF (glucosiltransferasas) y la PAC (proteínas de adhesión celular)] que interaccionaban con el sistema de HLA DR8 sugiriendo igualmente dichos antígenos como posibles componentes de una vacuna efectiva para la caries <sup>(39)</sup>.

### **6.9.3. Vacuna contra la caries dental con *Streptococcus sobrinus***

Un grupo de bacterias orales relacionadas, conocido como mutans streptococci es el principal agente etiológico de la caries humana. Dentro de este grupo, *S. sobrinus* y *S. mutans* son las especies más comúnmente aisladas de los humanos. *S. sobrinus* produce una proteína inmunomoduladora de virulencia asociada (VIP), que inhibe la respuesta inmune específica del portador a la bacteria <sup>(42)</sup>.

Los investigadores pensaron que la inmunización VIP específica podría servir de protección contra el microbio responsable, y probaron la hipótesis



---

---

utilizando ratas infectadas de *S. sobrinus*. El modelo de caries en la rata ha sido utilizado ampliamente para trazar la protección inmune a la enfermedad ya que se desarrolla de formas muy similares a las caries humanas. Todas las ratas que participaron en la investigación de Oporto ingirieron una dieta cariogénica con agua de beber azucarada. Después, se infectaron todas las ratas oralmente con *S. sobrinus*. Algunos de los animales fueron repetidamente inmunizados con la vacuna intranasalmente. Al concluir esta prueba, se evaluó microscópicamente la extensión de las lesiones de caries de esmalte en el primer, segundo y tercer molar de todas las ratas (medición de caries) y se analizaron los niveles de infección de *S. sobrinus* (Fig. 12) <sup>(43)</sup>.

Las diferencias en las mediciones de las caries de esmalte entre el grupo inmunizado y el grupo de control mostraron que las lesiones de caries se habían reducido a la mitad. Los investigadores evaluaron también la colonización de *S. sobrinus* en las cavidades orales de las ratas, demostrando que los grupos inmunizados VIP presentaban una reducción significativa en los niveles de *S. sobrinus*, mientras que el grupo inmunizado de simulación mantuvo niveles altos de bacterias en todo el estudio. Los beneficios potenciales son considerables: los empastes, caros y dolorosos, podrían pasar pronto a la historia, y para los que no se pueden pagar un dentista serían enormes, mucha gente pobre que vive en países ricos y la mayoría de la población de los países en desarrollo. El descubrimiento se ha patentado en Portugal y los investigadores han solicitado la patente internacional <sup>(42)</sup>. La siguiente fase de la investigación comprende el desarrollo, todavía en roedores, de una vacuna "preventiva" ya que hasta ahora los resultados se han obtenido a través de una vacuna "terapéutica". El objetivo final de los científicos es tener éxito en la pre-inmunización, esto es, antes de que aparezca la infección. El equipo portugués busca ahora



financiación para las pruebas con primates y, después, en seres humanos. Según creen la vacuna para las personas podría estar en el mercado a comienzos de la próxima década <sup>(42)</sup>.

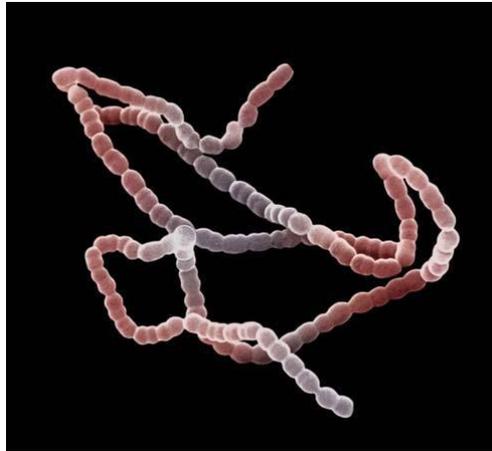


Fig. 12 *S. sobrinus* <sup>(43)</sup>.

#### 6.9.4. Vacuna en valencia

La vacuna contra la caries dental podría ser realidad, investigadores valencianos han descubierto una nueva especie de bacteria que actúa como escudo contra la caries dental. Éste hallazgo abre la puerta a la comercialización de enjuagues, chicles y yogures o incluso la vacuna que permitirá reducir la incidencia de una enfermedad infecciosa <sup>(31)</sup>.

“*Streptococcus dentisani*” es el nombre de la nueva especie, hasta ahora desconocida por la comunidad científica, que ha sido descubierta por un grupo de investigadores del Área Genómica y Salud de la Fundación para el



---

---

Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana, dirigidos por Alejandro Mira (Fig. 13) <sup>(44)</sup>.

Se trata de una nueva especie, presente en el diez por ciento de población que nunca ha tenido caries y actúa como un escudo contra las bacterias que provocan este problema dental. El uso comercial de la nueva bacteria anticaries ha sido patentado por la Cirselleria de Sanidad que espera que salga al mercado en forma de probiótico. Para ello la Generalitat ya ha mantenido conversaciones con varias empresas del sector de la alimentación y de la higiene bucal, aunque el objetivo es desarrollar un producto a un precio razonable para que la producción a gran escala sea rentable y contribuir a la mejora de la salud.

Alejandro Mira cree que los odontólogos deberían asumir que esta nueva bacteria reducirá la incidencia de las caries dentales <sup>(31)</sup>.



Fig. 23 Alejandro Mira <sup>(44)</sup>.



---

---

### 6.9.5. Vacuna Martín Taubman, Daniel Smit y sus colaboradores

Han desarrollado una vacuna contra el *S. mutans* que puede administrarse a niños desde 18 meses de edad, hasta los 3 años. "Encontramos que este es el mejor tiempo para inmunizar", dice Taubman <sup>(7)</sup>. Si se elimina la bacteria, antes que haya colonizado completamente la boca, la vacuna produce protección para el resto de la vida <sup>(36)</sup>.

Más que atacar a la bacteria *S. mutans* la vacuna actúa contra una enzima que ella produce y que le permite fijarse al diente. Al no tener esta ancla, la bacteria se elimina fácilmente con el cepillo de dientes.

Cuando a los adultos se les administra una dosis oral de la vacuna, éstos producen anticuerpos contra la bacteria.

Del mismo modo, al administrarla a ratas por vía nasal, también producen anticuerpos que se pueden detectar en la saliva, que es el sitio que realmente se necesita para erradicarla <sup>(36)</sup>.



---

---

### 6.9.6. Propuesta del concepto de “Ventana de Protección”

El año 1993, en la revista *Journal of Dental Research*, los autores Caufield, Cutter y Dasanayake <sup>(46)</sup>, nos presentaron el concepto de “Ventana de Infección”, periodo entre los 6-24 meses y los 6-11 años de los niños, donde las bacterias cariogénicas provenientes de la saliva de los adultos, especialmente de la madre, colonizan las superficies de los dientes en erupción. Uno de los siete principios o axiomas de la filosofía hermética presentados en el Kibalión, trata sobre la polaridad “los opuestos son idénticos en naturaleza, pero diferentes en grado”, al parecer en lo que refiere al concepto de “Ventana de Infección”, la tecnología permitiría que prontamente su opuesto llegue a ser posible <sup>(46)</sup>.

La caries es uno de los principales problemas odontológicos que debemos resolver en la clínica. Esta enfermedad, pese a los esfuerzos, sigue siendo costosa y frecuente. Desde la comprobación de la etiología bacteriana, se han desarrollado líneas para producir vacunas eficaces, que tienen en cuenta tres pilares <sup>(46)</sup>:

- Microbiológico, que reconoce en el *Streptococcus mutans* -la bacteria acidogénica y principal responsable del establecimiento del proceso carioso- sus principales factores de virulencia, el antígeno proteico de superficie (PAC) y las enzimas glucosiltransferasas (GTF), los que median la adhesión de la bacteria sobre la superficie dentaria
- Tisular, que tiene al sistema inmune de las mucosas (CMS), como primera barrera contra la caries, los tejidos poseen sitios inductivos (donde el antígeno es incorporado para iniciar la respuesta inmune) y sitios efectores (donde se expresa la respuesta inmune).



- Genético, donde se incorporan parte de los antígenos del *Streptococcus mutans* en una vacuna de ADN para inducir respuesta inmune. La evidencia a partir de modelos animales muestra que si se inmunizan ratones por vía nasal con los antígenos de la bacteria, aumenta la secreción del anticuerpo IgA (inmunoglobulina A), en su forma secretora salival o SIgA, que se considera el principal anticuerpo contra el *Streptococcus mutans* y la lesión de caries <sup>(46)</sup>.

#### **6.9.6.1.Ventana de Protección**

Pese a que las bacterias cariogénicas pueden colonizar la cavidad oral, una vez erupcionados los dientes, si los niños no adquieren el agente etiológico principal de la caries, a una edad media de 26 meses, es poco probable que sus dientes vuelvan a ser colonizados por esta bacteria. Por lo tanto, el periodo entre la erupción del primer diente y esa edad, es fundamental para el hospedero, si queremos influenciar positivamente la regulación de los microorganismos cariogénicos, para lo cual veo una gran “Ventana de Protección”. Los niños son capaces de montar una respuesta de anticuerpos SIgA (inmunoglobulina salival A), antes de la erupción de las piezas dentarias, durante los primeros meses de vida. Por lo tanto, de llegar pronto la vacuna anticaries al mercado, los niños deben ser los blancos de esa inmunización (spray nasal), que debe llegar antes de la erupción dentaria, durante la “Ventana de Protección”. La evidencia clínica que se origine teniendo a los pacientes odontopediátricos como protagonistas pondrá realmente a prueba la posibilidad de una futura vacuna contra la caries <sup>(46)</sup>.



---

---

### 6.9.7. Vacunas de ADN contra la caries

Informe del Instituto de Virología de Wuhan demuestra que las vacunas de ADN contra la caries, son prometedoras para la prevención de la caries dental. Este estudio se publica en el *Journal of Dental Research*, publicación oficial de las Asociaciones Internacionales y Americanas para la Investigación Dental. El estudio chino utilizó proteína filagrina recombinante derivada de la *Salmonella* como adyuvante de la mucosa anti-caries en la vacuna de ADN y se analizaron los efectos de la proteína de la superficie del suero de inmunoglobulina G y la proteína de la saliva de la superficie inmunoglobulina A, las respuestas de anticuerpos, la colonización de *S. mutans* en los dientes de roedores y la formación de lesiones de caries. Los resultados mostraron que la *Salmonella* promovió la producción de superficie de la proteína inmunoglobulina G en el suero y la inmunoglobulina A secretora en la saliva de los animales mediante la inmunización intranasal con la vacuna <sup>(47)</sup>.

Por otra parte los investigadores encontraron que las respuestas de inmunoglobulina A proteína de superficie mejorada en la saliva se asoció con la inhibición de *S. mutans* que colonizaban las superficies dentales y dotó de una mejor protección contra lesiones cariosas menos significativas. En conclusión, el estudio demuestra que la recombinante de *Salmonella* podría mejorar las respuestas específicas de inmunoglobulina A en la saliva y la capacidad de protección proporcionando un candidato adyuvante mucosa eficaz para la inmunización intranasal de una vacuna de ADN contra la caries <sup>(47)</sup>.



---

---

### **6.9.8. Anticuerpos monoclonales (ACM) introducido en el campo de la Odontología**

Los anticuerpos monoclonales (AcM) son un instrumento útil y novedoso en el diagnóstico y tratamiento de muchos trastornos. Se han introducido también en el campo de la Odontología, en el proceso de una vacuna contra las caries dentales y en el mejor conocimiento sobre el mecanismo inmunorregulador en la enfermedad periodontal y en las ulceraciones bucales recurrentes.

Kolher y Milstein <sup>(48)</sup> fueron los primeros en producir exitosamente AcM, ellos inmunizaron los ratones con un antígeno particular y después fusionaron los linfocitos del vaso que contenían precursores de células plasmáticas con las células del Mieloma del ratón usando el Sendai Virus como agente fusionante. El glucol de polietileno corriente se utiliza para la fusión en lugar de usar el virus impronosticable del pasado.

El glucol de polietileno es una sustancia viscosa que se cree ocasiona una desestabilización transitoria de la estructura de dos capas normales de las membranas celulares opuestas, lo que conduce a un reordenamiento molecular que provoca la continuidad de las membranas, es decir la producción de la célula híbrida <sup>(49)</sup>.



---

---

### 6.9.8.1. Los ACM y la caries dental

El estudio ordinario sobre la patología de las caries dentales se ha concentrado en los *S. mutans*, en los rasgos de su adherencia a la superficie dental y a la producción de ácidos. La relación de estos microorganismos con la incidencia de caries está bien establecida. El establecer parámetros que permitieran la producción de vacunas se ve afectada por la posibilidad de provocar miocarditis por reacciones cruzadas con el músculo cardíaco <sup>(49)</sup>.

Con el empleo de AcM se ha logrado estudiar con gran precisión los determinantes antigénicos del serotipo de C del *S. mutans*, estos determinantes bien específicos y caracterizados pueden emplearse potencialmente en la producción de una vacuna humana apropiada.

Así Koges y Everhart <sup>(50)</sup> reportaron el uso de AcM en este proceso de eliminación del antígeno de reacción cruzada. Lehner y colaboradores han reportado también que la inmunización pasiva local con AcM en relación a los *S. mutans* puede reducir la incidencia de caries dentales. Se reporta el empleo de AcM para la purificación de antígenos específicos que pueden utilizarse con fines vacunales, los AcM permiten el reconocimiento y enumeración de los estreptococos en la placa dental, para estudios epidemiológicos y para la predicción de las caries <sup>(49)</sup>.



---

---

## 6.10. Inmunización contra la caries en humanos

La vacuna de la caries en humanos todavía no está aprobada, aunque la inmunización en modelos animales ha dado buenos resultados existen varias respuestas que deben ser contestadas antes de que se aplique en humanos. Lo más importante es que sea segura, que sea un buen inmunógeno y que se encuentre en una buena ruta para la inmunización. La inmunización oral es la más atractiva debido a que los anticuerpos se encontrarán exclusivamente en las secreciones bucales eliminando problemas de enfermedades autoinmunes además de los anticuerpos IgA (inmunoglobulina A), no inducen inflamación <sup>(27)</sup>.

## 6.11. Inmunización contra la caries en animales

En animales de laboratorio (Fig. 13) <sup>(51)</sup> se ha ensayado ya el empleo de vacunas, principalmente antiestreptocócicas, para prevenir la caries. Los problemas que plantea este método son particularmente complejos porque el punto de la superficie del diente que aparece la lesión inicial está oculto y es de difícil acceso para los anticuerpos circulantes o los de base celular. No es fácil por tanto explicar con exactitud el mecanismo de producción de los efectos cariostáticos en los primates no humanos. Las vacunas utilizadas hasta ahora en estudios experimentales son aplicables al hombre, lo que no obsta para que la prevención de la caries dental por medios inmunológicos sea una posibilidad en principio interesante <sup>(52)</sup>.



Fig. 13 Animales de laboratorio <sup>(51)</sup>.



---

---

## 7.CONCLUSIONES

La caries dental es una enfermedad multifactorial; la cual se ha tratado de combatir con diversos agentes microbianos a nivel mundial. Éstos agentes microbianos como fluoruro, selladores de fosetas y fisuras no permiten inmunizar al ser humano del *Streptococcus mutans*.

Cada día la Odontología se va actualizando, por lo que está relacionada con los avances de la Biología molecular para combatir ésta enfermedad y erradicarla por completo.

Actualmente existen diversas investigaciones tratando de encontrar el antígeno vacunal capaz de inducir una respuesta inmunológica que persista y nos proteja contra la caries dental. La inmunización en animales ha dado resultados positivos, aunque todavía hay varias pruebas que se deben realizar previo a la aplicación en niños; por lo que no ha sido aprobada ninguna vacuna contra la caries en humanos.

A nivel mundial la caries es considerada como un problema de salud pública, a pesar de que es una enfermedad prevenible y reversible si se detecta a tiempo. Lamentablemente no se le da la importancia que merece, éste es el motivo de la necesidad de una vacuna contra la caries dental.



---

---

## 8.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris N, García F. Odontología preventiva primaria. 2ªed. México: El Manual Moderno; 2005.
2. Negróni M. Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica. 2ªed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009.
3. Fernández B. Vacunas anticaries nuevas estrategias para la inmunización contra la caries dental. Vol. 15. Argentina: Boletín Asociación Argentina de Odontología para niños. 1999; 14-17.
4. Fajardo O. Nuevas armas para vencer a una vieja enemiga: La lucha contra la caries en el siglo XXI. Unirioja. Disponible en: [http://www.unirioja.es/ensaya/archivos/ediciones%20anteriores/textos\\_%20premiados/caries.pdf](http://www.unirioja.es/ensaya/archivos/ediciones%20anteriores/textos_%20premiados/caries.pdf)
5. Duque de Estrada Riverón Johany, Hidalgo-Gato Fuentes Iliana, Pérez Quiñónez José Alberto. Técnicas actuales utilizadas en el tratamiento de la caries dental. Rev Cubana Estomatol [revista en la Internet]. 2006 Jun [citado 2015 Oct 16]; 43(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072006000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072006000200009&lng=es).



- 
- 
6. Fig. 1 *S. mutans*. 8/10/15 12:03 hrs. Disponible en: <http://media-1.web.britannica.com/eb-media/95/58695-004-601B37BC.jpg>
  
  7. Taubman M. Immunological Aspects of Dental Caries. En: Contemporary Oral Microbiology and Immunology. Edited by Slots and Taubman. Mosby Year Book. 1992. Ch: 29: 533-542.
  
  8. Gutiérrez S. Fundamentos de ciencias básicas aplicadas a la odontología. 1ªed. Bogotá: Pontifica; 2006.
  
  9. Ma J, Smith R, Lehner T. Use of monoclonal antibodies in local passive immunization to prevent colonization of human teeth by *Streptococcus mutans*. Infect Immun. 1987 May; 55(5): 1274–1278.
  
  10. Michalek S, Katz J, Childers N. A vaccine against dental caries: an overview. BioDrugs. 2001;15(8):501-8.
  
  11. Fig 2 Vacuna. 8/10/15 12:11 hrs. Disponible en: [http://epmghispanic.media.lionheartdms.com/img/photos/2012/11/03/vacunas-Guatemala\\_t670x470.jpg?8e219340208df2a3d052e47766487e5429f45de8](http://epmghispanic.media.lionheartdms.com/img/photos/2012/11/03/vacunas-Guatemala_t670x470.jpg?8e219340208df2a3d052e47766487e5429f45de8)



- 
- 
12. Rocha R, Lozano P, Martínez Y. Mecanismos de patogenicidad e Interacción parásito hospedero. 1ªed. México: Benemérita Universidad de Puebla; 2004.
13. Fig. 3 Patógeno oportunista. 13/10/15 3:39 hrs. Disponible en: <http://1.bp.blogspot.com/-3bAbqrNvf4Y/UaVrCCwEUsI/AAAAAAAAACo/ICp61Vn8DCE/s320/streptococcus-mutans-kl%5B1%5D.jpg>
14. Fig. 4 Adherencia. 19/10/15 23:32 hrs. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/img/revistas/peri/v12n1/original1figura9.jpg>
15. Barrancos J, Barrancos P. Operatoria dental Integración Clínica. 4ªed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.
16. Fig. 5 Hospedero. 8/20/25 12:15 hrs. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/006/w0073s/w0073s11.jpg>
17. Clarke J. On the bacterial factor in the actiology of dental caries. British J. Exp Pathol. 1924; 5: 141-147.



- 
- 
18. Fig. 6 Gram positivos. 13/10/15 3:44 hrs. Disponible en:  
<http://www.escuelapedia.com/wp-content/uploads/Identificaci%C3%B3n-de-bacterias-gram-positivas-y-gran-negativas.jpg>
19. Bagg J. Essentials of Microbiology for Dental Students. 1<sup>a</sup>ed. Editorial Oxford University Press. 1999.
20. Hamada S, Slade H. Immunology and Cariogenicity of Streptococcus Mutans. Microbiol. 1980. Rev: 331-384 44.
21. Baughan L, Robertello D, Scarrett P, Denny P. Salivary mucin as related to oral Streptococcus mutans. Clin Diagn Lab Immunol. 2000. 15: 1-10.
22. Fig. 7 Sustancias antimicrobianas.13/10/15 3:47 hrs. Disponible en:  
<http://www.globalcardsalud.com/wpcontent/uploads/2011/01/medicamentos.jpg> SERÁ EL #22
23. Ogaard B. The cariostatic mechanism of fluoride. Compend Contin Educ Dent 1999; 20.



- 
- 
24. Fig. 8 Fluoruro. 13/10/15 3:49 hrs. Disponible en:  
<http://www.boletindesalud.com/home/images/stories/articulos/Ago-15/fluor-topico.jpg>
25. James P. Etiología y prevención de la caries. Organización Mundial de la salud. Ginebra; 1972. Disponible en:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38780/1/WHO\\_TRS\\_494\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38780/1/WHO_TRS_494_spa.pdf)
26. Cuenca E, Baca P. Odontología preventiva y comunitaria Principios, métodos y aplicaciones. 4ªed. España: Elsevier; 2013.
27. Lamont R, Hajishengallis G, Jenkinson H. Microbiología e inmunología oral. 1ªed. México: El Manual Moderno; 2015
28. Fig. 9 Antisépticos. 20/10/15 12:12 hrs. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/img/revistas/rcoe/v10n4/g\\_fig2.jpg](http://scielo.isciii.es/img/revistas/rcoe/v10n4/g_fig2.jpg)
29. Fig. 10 Caries dental. 20/10/15 12:19 hrs. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/img/revistas/albacete/v2n4/caso2\\_f2.gif](http://scielo.isciii.es/img/revistas/albacete/v2n4/caso2_f2.gif)
30. Moreno Luz, Moreno Claudia, Bilbao Valentina, Acevedo Alejandra, Felizzola Ornella, Zerpa Noraida et al. Producción y evaluación in vitro de IgY contra Streptococcus mutans. Rev. Soc. Ven. Microbiol. [revista en la Internet]. 2011 Dic [citado 2015 Oct 16]; 31(2): 118-123. Disponible en:



---

---

[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562011000200007&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562011000200007&lng=es).

<http://www.scielo.org.ve/pdf/rsvm/v31n2/art07.pdf>

31. Ussía A. Vacuna «made in Valencia». La Razón.es. Disponible en:  
<http://www.larazon.es/local/comunidad-valenciana/vacuna-made-in-valencia-DE4327894#.Tt100PECHIKbgA>

32. Gómez R, Soledad I, Barrientos S. Antígenos usados en vacunas contra la caries dental. Universitas Odontologica, [S.l.], v. 32, n. 69, p. 73-82, oct. 2013. ISSN 2027-3444. Disponible en:  
<http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/SIC1%3A%202027-3444%28201307%2932%3A69%3C73%3AAUVCCD%3E2.0.CO%3B2-5>. Date accessed: 16 Oct. 2015.

33. Duque de Estrada Riverón Johany, Hidalgo-Gato Fuentes Iliana, Pérez Quiñónes José Alberto. Técnicas actuales utilizadas en el tratamiento de la caries dental. Rev Cubana Estomatol [revista en la Internet]. 2006 Jun [citado 2015 Oct 16]; 43(2). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072006000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072006000200009&lng=es). Técnicas actuales utilizadas en el tratamiento de la caries dental

34. García M, Gutiérrez S, González O, Jaramillo A, Rodríguez L, Rodríguez A. Respuesta inmune humoral medida por IgA e IgE contra streptococcus mutans de niños en etapa predental. Disponible en:



---

---

<http://www.odonto.unam.mx/admin.php?IDPagina=Desarrollo%20Seminario%20Titulaci%F3n&idm=711>

35. Roa N, Rodríguez A. Inmunidad celular y humoral frente a microorganismos cariogénicos y sus factores de virulencia en caries dental en humanos naturalmente sensibilizados. DOSSIER CARIES DENTAL: INVESTIGACIÓN Y CONOCIMIENTO BÁSICO. Univ Odontol. 2013 Jul-Dic; 32(69): 61-72. ISSN 0120-4319.
36. Torres S. La respuesta inmune en la caries dental. Universidad de Valencia; 2006. Disponible en: <http://mural.uv.es/stoaz/inmunologia/inmunologia.htm>
37. Jauregui P. A salvo de la caries. El Mundo. España [Internet] 30 de Marzo de 1998. Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/292/30N0113.html>
38. Fig. 11 Doctor Julian Ma. 13/10/15 1:34 hrs. Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/292/30N0113.html>
39. Rioboo Crespo M, Bascones A, Rioboo García R. El HLA y su implicación en Odontología. Av Odontoestomatol [revista en la Internet]. 2005 Abr [citado 2015 Oct 16]; 21(2): 95-107. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852005000200005&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000200005&lng=es)



- 
- 
40. Senpuku, H. Identification of Streptococcus mutans Pac peptide motif bindind with human MHC class II molecules (DRB1\*0802,\*1101, \*1401 and \*1405). Immunol. 1998; 95: 322-30.
41. Nomura Y. Identification of the peptide motifs that interact with HLA-DR8(DRB1\*0802) in Streptococcus mutans proteins. Oral Microb Immunol. 2002; 17: 209-14.
42. Científicos portugueses desarrollan una vacuna para la caries dental. Comisión Europea. Portugal. Disponible en: [file:///C:/Users/HP/Downloads/CORDIS\\_news\\_24860\\_es.pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/CORDIS_news_24860_es.pdf)
43. Fig. 12 S. sobrinus. 13/10/15 4:09 hrs.  
[https://www.google.com.mx/search?q=virulencia&espv=2&biw=804&bih=642&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0CAYQ\\_AUoAWoVChMIq8Ou0IW\\_yAIVSZ2ACh2d0wCW#tbm=isch&q=S.+Sobrinus&imgsrc=hzNZAQj-PhLp3M%3A](https://www.google.com.mx/search?q=virulencia&espv=2&biw=804&bih=642&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0CAYQ_AUoAWoVChMIq8Ou0IW_yAIVSZ2ACh2d0wCW#tbm=isch&q=S.+Sobrinus&imgsrc=hzNZAQj-PhLp3M%3A)
44. Fig. 13 Alejandro Mira. 13/10/15 12:03 hrs.  
<http://www.larazon.es/local/comunidad-valenciana/vacuna-made-in-valencia-DE4327894#.Ttt1n7HTArAM1L0>
45. Caufield PW, Cutter GR, & Dasanayake AP (1993). Initial acquisition of mutans streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity. Journal of dental research, 72 (1), 37-45 PMID: 8418105.



- 
- 
46. Rivera C. La vacuna anti-caries y propuesta del concepto de “Ventana de Protección”. Disponible en: <http://www.cesarrivera.cl/vacuna-anticaries-ventana-proteccion/>
47. Oscar E. Vacuna contra la caries dental. Disponible en: <http://dentistaentuciudad.com/blog/vacuna-contra-la-caries-dental/>
48. Kohler G, Milstein C. Nature. London 1975: 256-405.
49. García S, Guzmán D, Herrera J, Antelo L. Anticuerpos monoclonales. Su aplicación en la Estomatología. Revista Científico Estudiantil de las Ciencias Médicas de Cuba. 28 de abril de 2008.
50. Smith D, King W, Godiska R. Passive transfer of immunoglobulin Y antibody to Streptococcus mutans glucan binding protein B can confer protection against experimental dental caries. Infect Immun. Pubmed. 2001 May; 69: 3135-3142.
51. Fig. 13 Animales de laboratorio. 13/10/15 4:15 hrs. Disponible en: [https://www.google.com.mx/search?q=virulencia&espv=2&biw=804&bih=642&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0CAYQ\\_AUoAWoVChMIq8Ou0IW\\_yAIVSZ2ACh2d0wCW#tbm=isch&q=animales+dentista&imgc=411S6cb6FapgNM%3A](https://www.google.com.mx/search?q=virulencia&espv=2&biw=804&bih=642&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0CAYQ_AUoAWoVChMIq8Ou0IW_yAIVSZ2ACh2d0wCW#tbm=isch&q=animales+dentista&imgc=411S6cb6FapgNM%3A)
52. Seijas A. Inmunización activa con Streptococcus mutans como terapia para la prevención de la caries dental. Vacuna Anticaries. Disponible en: <http://noticias.universia.edu.ve/vida-universitaria/noticia/2003/05/16/183765/inmunizacion-activa->



streptococcus-mutans-como-terapia-prevencion-caries-dental-vacuna-  
anticaries.pdf