

Especial: Investigación básica en caries dental

Control biológico sobre *Streptococcus mutans* y su potencial acidogénico

Biological control of *Streptococcus mutans* and its acidogenic potential

Fredy Omar Gamboa Jaimes*
 María Cecilia Martínez Pabón**
 Benjamín Herazo Acuña***

Univ Odontol 2004 Jun-Dic; 24(54-55):144-150

RESUMEN

Las acciones realizadas por instituciones de salud en la prevención de la caries dental han sido insuficientes y de bajo impacto para lograr una reducción significativa. El control biológico o terapia de remplazo, aplicado a la prevención de enfermedades infecciosas, es una posibilidad terapéutica hipotética. Sin embargo, es importante estudiar y analizar el futuro valor que pueda tener esta estrategia en la solución de problemas odontológicos, específicamente en la caries dental. El propósito de esta revisión es analizar las investigaciones realizadas en la búsqueda, mejora y aplicación de cepas de *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) en el control biológico sobre las cepas de *S. mutans* nativas, y por consiguiente, en la prevención de la caries dental. En la historia del control biológico sobre *S. mutans* destacan los trabajos realizados por Hillman y colaboradores con cepas mutantes de

S. mutans JH1001, JH1005, JH1140 y BCS3-L1. En este grupo de cepas se ha evaluado la estabilidad genética, la capacidad para colonizar y permanecer en el ambiente oral, y otras características importantes para su uso en control biológico. Los logros obtenidos en estos trabajos, unidos a la disponibilidad de técnicas de ingeniería genética, hacen pensar que se está muy cerca de conseguir la cepa de *S. mutans* más adecuada para realizar prevención de la caries dental.

PALABRAS CLAVE

Cavidad oral, *S. mutans*, cepas mutantes, terapia de remplazo, control biológico, biología molecular, DNA recombinante

ÁREAS TEMÁTICAS

Caries dental, control biológico

ABSTRACT

The strategies done by health institutions to prevent and control dental caries have had low impact. The biological control, or replacement therapy, applied to the prevention of the infectious diseases is just a hypothetical possibility; however, it is important to study and analyze the real value that this strategy could have in the future, as a way to control dental problems, specifically dental caries. The aim of this paper is to review the studies carried out to look for, improve and apply *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) strains in the biological control against *S. mutans* native strains and thus, to prevent dental caries. About the history of the biological control the studies of Hillman's team using *S. mutans* mutant strains (JH1001, JH1005, JH1140 and BCS3-L1) are outstanding. In this group of strains, the genetic stability has been evaluated as well as the capacity to colonize/stay in the oral cavity and other characteristics important for the use on biological control. The advances obtained with this researchs and the availability of more efficient techniques of genetic engineering make researchers to think that the achievement of a perfect strain to prevent dental caries is closer.

KEY WORDS

Oral cavity, *S. mutans*, mutant strains, replacement therapy, biological control, molecular biology, recombinant DNA

* Bacteriólogo, Universidad Metropolitana de Barranquilla. Barranquilla, Atlántico, Colombia. Magíster en microbiología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D. C., Colombia. Magíster en biotecnología, doctor en ciencias biológicas, Universidad Autónoma de Barcelona, España. Investigador, Centro de Investigaciones Odontológicas, Pontificia Universidad Javeriana.

** Odontóloga, Centro de Estudios de la Salud (CES). Medellín, Antioquia, Colombia. Magistra en microbiología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D. C., Colombia. Docente e investigadora, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia, Colombia.

*** Odontólogo, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D. C., Colombia. Magíster en salud pública, Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia, Colombia. Magíster en administración de salud, profesor titular, coordinador Unidad de Clínicas y Programas Especiales, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D. C., Colombia.

THEMATIC FIELDS

Dental caries, biological control

INTRODUCCIÓN

En la prevención de la caries dental se han planteado diferentes estrategias: control inmunológico, control biológico, educación específica, control de dieta, detección previa de factores de riesgo, higiene bucodental, ingestión y aplicación tópica de fluoruros, ingestión y aplicación de fármacos y aplicación de sellantes en fisuras y foseetas. ¹ Las últimas siete estrategias se han estado realizando sin la continuidad, profundidad, sistematización, vigilancia y control que se requiere para que sean efectivas en un 100% de sus posibilidades. Las medidas por sí mismas son efectivas, pero si quienes las implementan u organizan no lo hacen adecuadamente, no se lograrán los resultados esperados.

En Colombia, las acciones realizadas por diferentes entidades de salud no han logrado disminuir la caries dental, que aún persiste en más del 90% de la población colombiana. ²⁻⁶ Esta situación llama la atención para seguir estudiando y revisando todas las técnicas o medidas de prevención específicas contra la caries dental. El control biológico o terapia de remplazo puede ser una alternativa con la cual se pueden controlar las especies microbianas implicadas en la caries dental, sin producir ningún efecto negativo sobre las otras especies que conforman la microbiota oral. El objetivo de este artículo de revisión es presentar los avances que se han hecho en los últimos años en control biológico o terapia de remplazo sobre el *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), con el fin de prevenir la caries dental.

¿ES POSIBLE EL CONTROL BIOLÓGICO EN CARIES DENTAL?

Control biológico es la acción que se realiza con el fin de sustituir una espe-

cie por otra. ⁷ En los seres humanos, con fines terapéuticos, se puede aplicar el control biológico mediante la inoculación de ciertos microorganismos que actúen sobre otras especies microbianas que estén produciendo enfermedades. Actualmente, con el avance de la ingeniería genética y la biología molecular, es posible manipular genéticamente muchos de los microorganismos existentes para que actúen en control biológico. En los programas de salud bucal, con el fin de evitar o reducir la caries dental, se podría inocular microorganismos en boca, que controlen, desplacen o eliminen a *S. mutans*, sin generar problemas colaterales locales o sistémicos.

Como se sabe, la caries dental es un proceso patológico infeccioso, multifactorial, localizado, pos eruptivo y transmisible que destruye los tejidos duros dentales. ⁸ Los principales microorganismos asociados a la producción de caries son en orden de frecuencia: 1) *S. mutans* (principalmente el serotipo c) y en menor proporción *S. sobrinus* y *S. Gordonii*, 2) especies de los géneros *Lactobacillus* y *Actinomyces*. El hecho de reconocer a *S. mutans* como el microorganismo más importante en la iniciación de la caries, conduce a diseñar medidas de prevención dirigidas hacia la erradicación o disminución de éste en cavidad oral. En la aplicación del control biológico sobre *S. mutans* es importante tener en cuenta: 1) aspectos ecológicos orales, y 2) los eventos en la formación de la caries susceptibles de ser intervenidos.

Aspectos ecológicos orales

En el ecosistema oral existen más de 300 especies microbianas en constante interrelación y dinamismo. En esta acción, las especies microbianas en continuo anabolismo y catabolismo, tomando nutrientes y aportando productos de su metabolismo al medio oral, pueden producir equilibrio o desequili-

brio químico y microbiológico en la cavidad oral. Las interrelaciones que se dan en equilibrio entre especies microbianas, en un mismo nicho ecológico, pueden ser alteradas por una modificación en el medio ambiente oral, que trae como consecuencia el predominio de una población. Ecológicamente, la caries dental es considerada consecuencia de un desequilibrio en el ecosistema oral que lleva al predominio de una flora, antes considerada normal en cavidad oral y ahora convertida en patógena. Cualquier terapia de remplazo o control biológico debe tener en cuenta los aspectos ecológicos que se presentan en la cavidad oral. La sustitución de una bacteria por otra podría traer como consecuencia más desequilibrio que equilibrio.

Eventos en la formación de la caries susceptibles de ser intervenidos

Existen tres grandes eventos, dependientes del microorganismo, que en forma consecutiva conducen a la formación de caries, y que en determinado momento son susceptibles de ser intervenidos: 1) la adhesión inicial de los microorganismos cariogénicos a la película adquirida, 2) la coagregación de los microorganismos para iniciar la producción de ácidos (degradación de los sustratos), que lleva a la desmineralización del diente, y 3) el progreso de la lesión cariosa.

La mayoría de esfuerzos hechos en el campo del control biológico, para la prevención de la caries dental, se han centrado en la intervención del primer y segundo eventos mediante la inoculación de cepas efectoras (ver más adelante) que posean escaso potencial acidogénico. Con esta acción se evitaría la desmineralización del diente y por ende de la caries dental.

FORMAS DE HACER CONTROL BIOLÓGICO

Con base en el potencial que poseen los microorganismos para modificar el

ambiente donde viven, existen básicamente dos formas hipotéticas de hacer prevención de una enfermedad de tipo infeccioso. Una de estas formas de control biológico, consiste en prevenir una enfermedad de carácter infeccioso por medio de la sustitución del microorganismo causante de tal enfermedad, por otro microorganismo de características similares, pero con la diferencia de ser inocuo para el huésped en el que se está haciendo la prevención. Como se dijo anteriormente, el microorganismo que se utilice con este fin no debe producir ningún daño por sí mismo, ni predisponer al huésped a otras enfermedades, en otras palabras, no debe desequilibrar el ecosistema en el que reside.⁹

La otra forma de hacer control biológico consiste en incluir en un determinado ecosistema un microorganismo que no desplace a otro, pero sí que mediante alguna de sus características fenotípicas ejerza control: 1) sobre el crecimiento de una especie bacteriana determinada, 2) sobre alguno de los productos metabólicos, o 3) sobre los factores de virulencia. En ecología microbiana oral, el ejemplo clásico de este tipo de control biológico es el de *Veillonella spp*, que por ser un microorganismo no fermentador de azúcares, basa todo su metabolismo en compuestos como el ácido láctico, el piruvato, el maleato, el fumarato y el oxalacetato. Es bien conocido el papel que juega el ácido láctico, producto final del metabolismo de microorganismos como *S. mutans* y *Lactobacillus spp*, en la disminución del pH y la desmineralización del diente. De esta manera, *Veillonella spp*, al utilizar el ácido disponible en determinado microambiente oral, puede evitar que el medio se acidifique y se lleve a cabo todo el proceso de desmineralización de las superficies dentales.¹⁰ Estudios epidemiológicos indican que la presencia de altas concentraciones de *Veillonella spp* pueden estar relaciona-

dos con índices bajos de caries.¹¹ Este efecto protector ha sido observado en ratas infectadas simultáneamente con *S. mutans*, *S. sanguis* y *Veillonella spp*, que presentaron índices más bajos de caries, en comparación con ratas mono infectadas con alguna de estas bacterias.¹⁰ Sin embargo, es necesario tener cuidado con la posibilidad del uso de *Veillonella spp*, ya que la menadiona, uno de los productos de su metabolismo, puede ser utilizada como nutriente por microorganismos considerados periodontopatógenos, por ejemplo, *Porphyromonas spp* y *Prevotella spp*. Además, *Veillonella spp* transforma el ácido láctico en acetato, que a su vez es llevado por otras bacterias del ambiente oral a caproato; el caproato es una sustancia que no sólo sirve como fuente de energía a otras bacterias, sino que además tiene la capacidad de disminuir el pH del ambiente que lo rodea, y en consecuencia favorece el crecimiento de los microorganismos que requieren un medio ácido para sobrevivir.¹¹

Otro ejemplo de control biológico es el que resulta de la competencia de microorganismos que comparten un nicho, por un sustrato clave para el crecimiento, como es el caso de la glucosa. La glucosa es un sustrato que usan gran parte de los microorganismos para suplir sus necesidades metabólicas. Cuando una comunidad mixta de microorganismos se establece en un nicho con cantidades limitadas de glucosa, los microorganismos se ven obligados a competir por esta sustancia, y el más hábil para lograr su adquisición se convertirá en la población predominante de dicha comunidad. Basson y colaboradores realizaron un estudio *in vitro* en el que investigaron la competencia por la glucosa entre *Candida albicans* (*C. albicans*) y un cultivo mixto de bacterias orales, entre las que se encontraban *S. sanguis*, *S. sobrinus*, *S. mitis*, *Lactobacillus casei*, *Veillonella dispar*, *Eubacterium saburreum* y

Fusobacterium nucleatum. En ese estudio *C. albicans* no creció bajo condiciones limitadas de glucosa, en presencia de la comunidad bacteriana mencionada.¹² Identificar el mejor sustrato para determinado microorganismo podría ser la clave en este tipo de control biológico.

CUALIDADES DEL MICROORGANISMO A SER UTILIZADO EN CONTROL BIOLÓGICO

El microorganismo ideal para ser utilizado en terapia de remplazo de una enfermedad bacteriana debe reunir las siguientes propiedades básicas:⁹

1. El microorganismo no debe causar enfermedad por sí mismo o predisponer al huésped a otras enfermedades por el rompimiento de las relaciones ecológicas en el cual vive.
2. Mantener una gran estabilidad genética durante mucho tiempo, con el fin de no verse afectado por los continuos cambios que sufre el medio ambiente que lo rodea. Esta propiedad garantizará en el futuro que este mismo microorganismo no sea la fuente de algún tipo de daño al huésped o que pierda su efecto protector.
3. Poseer alguna o algunas características fenotípicas que le permitan actuar sobre el crecimiento de la cepa productora de enfermedad (en caso de remplazo de una bacteria del mismo genero y especie), desplazar agresivamente la cepa nativa de su nicho ecológico y posteriormente colonizar y permanecer en este sitio definitivamente. De esta manera, la nueva cepa microbiana se constituirá en flora protectora del lugar, previniendo la posterior aparición (o reaparición) de la cepa indígena ó patógena. Las características fenotípicas más comunes que ayudan en la coloniza-

ción a la bacteria que realizará la sustitución, son la producción de sustancias inhibitoras del crecimiento de la cepa nativa: enzimas, ácidos y bacteriocinas.

4. El microorganismo debe poseer un mayor potencial de colonización en relación con la cepa remplazada, con el fin de desplazar la cepa patógena y hacer muy poco probable su reaparición.

La cepa microbiana que cumpla con estas características, ya sea generada en forma espontánea o por manipulación genética, se denomina cepa efectora.⁹

INVESTIGACIONES EN CONTROL BIOLÓGICO SOBRE *S. mutans*

Los estudios en control biológico empezaron en 1972 con la relación de simbiosis establecida entre *S. mutans* y *Veillonella alcalescens* (*V. alcalescens*).¹³ En ese momento se comprobó que el crecimiento de *V. alcalescens* en biopelícula dental estaba influenciado por el medio ambiente anaeróbico de la placa y por la cantidad de ácido láctico producido por los organismos formadores de placa. Además, cuando *V. alcalescens* fue combinada con *S. mutans* en ratas gnotobióticas, el porcentaje de caries se redujo significativamente.¹³ Posteriormente, siguiendo con esta idea, se investigó el crecimiento y metabolismo de *V. alcalescens* OMZ 193 y *S. mutans* C67-1, en forma individual y en combinación. En cultivo mixto con *S. mutans*, *V. alcalescens* degradó todo el ácido láctico producido y sobrevivió en el medio con glucosa a todas las tasas de crecimiento evaluadas. Ambas especies establecieron simbiosis, en donde el ácido láctico, producto metabólico de desecho de *S. Mutans*, fue un sustrato para *V. alcalescens*.¹⁴

En el momento actual, existen diferentes cepas efectoras provenientes de

bacterias orales para uso en control biológico en la prevención, no sólo de caries dental sino además de enfermedad periodontal. El mayor inconveniente que se presenta para la aplicación del control biológico en cavidad oral, específicamente en la prevención de la caries dental, se debe a que el *S. mutans*, además de ser habitante normal de la cavidad oral humana, es patógeno en la misma. Los estudios en humanos requieren del hallazgo de una cepa efectora que pueda colonizar bien y además desplazar las cepas de *S. mutans* naturalmente residentes en cavidad oral. Otro hecho importante es que no se puede predecir con claridad las implicaciones ecológicas locales que pueda tener la ausencia de la cepa nativa de *S. mutans* en la cavidad oral y la presencia de otra(s) en la misma; tampoco se conocen cuáles son las especies más hábiles para remplazarlo (en caso de darse su ausencia) en su nicho ecológico. Sin embargo, la sustitución de este microorganismo, con una cepa del mismo género y especie con características genéticas y fenotípicas conocidas, que mantenga el equilibrio del ecosistema oral, se constituye en una opción a considerar en la prevención de la caries.⁹

En el pasado, se han realizado algunas investigaciones dirigidas hacia el aislamiento de cepas efectoras con bajo potencial acidogénico. Entre éstas se incluyen mutantes de *S. mutans* con carencia para realizar metabolismo intracelular de polisacáridos (IPS)¹⁵⁻¹⁷ y mutantes carentes de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH).¹⁸⁻²⁰ Esta carencia metabólica lleva a estas cepas a tener una capacidad muy reducida o nula para provocar lesiones de caries dental. No obstante, la colonización de estas cepas efectoras puede llegar a ser un proceso complejo que en gran medida depende de sus características fenotípicas. También se ha estudiado la cepa TOVE-R, variante natural de *S. salivarius*, muy semejan-

te a las cepas típicas *S. salivarius*, con propiedades no cariogénicas.²¹⁻²³ La cepa TOVE-R coloniza preferencialmente superficies dentales y produce placa dental al igual que una cepa de *S. mutans*.²² Las mutantes de *S. mutans* IPS y LDH, y la cepa TOVE-R han mostrado *in vitro* y en modelos animales un potencial cariogénico inferior en relación con cepas salvajes de *S. mutans*.

Además de su no cariogenicidad, las cepas a utilizar en terapia de remplazo deben colonizar persistentemente la cavidad oral y prevenir la infección por las cepas de *S. mutans* que normalmente se presentan en ésta. Las dos cepas mutantes y la cepa TOVE-R han mostrado esta última propiedad en ratas.^{17, 23, 24}

Existe dificultad en introducir cepas de laboratorio de *S. mutans* en la boca de monos y humanos, en particular, si ellos poseen previamente en la cavidad oral una cepa indígena de *S. mutans*.²⁵⁻²⁹ La mayor dificultad que se presenta en la terapia de remplazo, es la persistente infección que tienen los humanos con *S. mutans* desde una edad temprana.³⁰⁻³² El tratamiento efectivo de estos individuos requiere de una cepa efectora que tenga la propiedad de ser avirulenta, que colonice desplazando a la cepa nativa y permanezca por mucho tiempo. Es decir, una cepa efectora debe ser capaz de sobreinfectar los dientes de los humanos que poseen *S. mutans* y desplazarlo a otro sitio, donde su bajo número sea insuficiente para causar la enfermedad. Esta situación conduce a buscar en la cepa efectora alguna característica fenotípica particular que le permita hacer selección sobre la cepa nativa y además la capacite para apoderarse con persistencia de la cavidad oral humana.⁹

Por todo lo anterior es importante preguntarse: **¿Qué confiere a la cepa**

efectora la capacidad para desplazar la cepa indígena de *S. mutans*? Varias investigaciones sugieren que las bacteriocinas pueden ser muy importantes en la habilidad de un organismo para colonizar un nicho particular.³³⁻³⁵ Con este fin, se empezaron a seleccionar cepas de *S. mutans* con capacidad de inhibir otras cepas de *S. mutans*. En 1984 se encontró una cepa de *S. mutans*, denominada JH1001, que inhibió el crecimiento de otras cepas de *S. mutans*.³⁶ Posteriormente, se evaluó la habilidad de la cepa JH1001 para sobreinfectar y persistir en la colonización de la cavidad oral humana, en 5 adultos voluntarios. Todas las cepas de *S. mutans* aisladas de estos pacientes fueron sensibles a la sustancia inhibidora de esta cepa.³⁷ Además, 3 de los 5 sujetos incluidos en el estudio, después de 3 años, estuvieron persistentemente colonizados por la cepa JH1001. La cepa JH1001 llegó a ser la cepa de *S. mutans* predominante, constituyendo el 50% de los aislamientos en un paciente y el 100% de los aislamientos en el otro (desplazamiento completo de la cepa indígena de *S. mutans*).

Posteriormente en 1987, se evaluó la colonización en cavidad oral humana de la cepa mutante *S. mutans* JH1005 (proveniente de la cepa JH1001).³⁸ La cepa JH1005 produjo tres veces más bacteriocina que la cepa pariente JH1001. La infección con la cepa JH1005, utilizando un simple régimen de infección (contrario a lo que se hizo con la cepa JH1001), produjo una colonización persistente de los dientes en los tres sujetos evaluados. Éste es un momento muy importante en control biológico, ya que se obtiene un significativo avance sobre la cepa JH1001, la cual requiere de múltiples aplicaciones para colonizar los dientes de los humanos. En dos de los tres sujetos examinados se obtuvieron reducciones significativas en el número total de *S. mutans*. Además, es importante señá-

lar que la colonización con JH1005 no afectó los niveles totales de bacterias y de *S. sanguis* indígena, es decir, se mantuvo el equilibrio en el ecosistema oral. Los resultados de estos estudios empiezan a explicar el papel de las bacteriocinas como determinantes claves en la colonización por *S. mutans*.

Posteriormente, Hillman y colaboradores en el año 2000 lanzaron la hipótesis: "*Una cepa de S. mutans no productora de LDH pero sí de mutacina 1140 podría satisfacer los prerrequisitos para ser una excelente cepa efectora a utilizar en terapia de remplazo en caries dental*".⁹ En ese mismo año, estos autores construyeron, por medio de técnicas de ingeniería genética, a partir de la cepa *S. mutans* JH1140, una cepa efectora que denominaron BCS3-L1. La cepa JH1140 es una mutante espontánea de la cepa JH1001 con capacidad de producir de 2 a 3 veces mayor cantidad de mutacina 1140, en relación con la cepa pariente JH1001.³⁶ La bacteriocina mutacina tuvo la capacidad de inhibir el crecimiento de otras cepas de *S. mutans* y promover una colonización más fácil y rápida de la cepa efectora que la produce.⁹ El efecto letal producido por la deficiencia de la enzima LDH en las cepas de *S. mutans* evaluadas fue superado, aumentando la actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) en las cepas de *S. mutans*.³⁹⁻⁴⁰

La cepa BCS3-L1 tiene la característica de producir mutacina 1140 y no producir la enzima LDH. Para compensar el imbalance metabólico resultante de esta combinación, como consecuencia de la deficiencia en la producción de LDH, se introdujo en esta cepa el marco de lectura abierta del gen *adh B* de *Zymomonas mobilis*, que aumenta la producción de la ADH.³⁹ En los ensayos realizados, la cepa BCS3-L1 no produjo niveles de ácido láctico detectables durante el crecimiento en una variedad de sustratos, y produjo

significativamente menos cantidad de ácido total debido a la gran cantidad de alcohol y acetoina generados. Como consecuencia del metabolismo, esta cepa fue significativamente menos cariogénica, en ratas gnotobióticas y convencionales, que la cepa JH1140.³⁹ La cepa BCS3-L1, además de desplazar en forma agresiva la cepa nativa de *S. mutans*, también colonizó y protegió a las ratas contra la colonización de otras cepas de *S. mutans* que se presentan naturalmente. La observación más importante con esta cepa, consistió en que no produjo ningún tipo de anomalía macroscópica ni microscópica, durante los 6 meses del estudio, en las superficies dentales que colonizó. Igualmente, durante todo el tiempo del estudio no se observaron cepas revertantes productoras de ácido.⁹

Los autores predicen que la cepa *S. mutans* BCS3-L1, con base en las características fenotípicas que posee, potencial patogénico reducido, gran potencial de colonización, no producción de LDH y producción de sustancias tipo bacteriocina, satisface los prerrequisitos de una cepa efectora utilizable en la terapia de remplazo en caries dental.⁹ Sin embargo, hace falta realizar con esta cepa estudios adicionales con protocolos orales humanos.

Es importante considerar que a pesar de que la terapia por sustitución ha sido atractiva durante muchos años para uso en la prevención futura de la caries dental, ésta no ha sido aplicada; esto es debido fundamentalmente a que ninguna de las cepas efectoras anteriormente citadas ha cumplido con todos los requisitos necesarios para prevenir en forma adecuada y segura esta enfermedad infecciosa.

CONCLUSIÓN

Sin embargo, en la actualidad se sigue trabajando con más y mejores técnicas

para hacer manipulación bacteriana por ingeniería genética. Comparada con muchos de los actuales métodos utilizados en la prevención o tratamiento de la caries dental, la terapia de remplazo ofrece la aplicación rápida y simple de la cepa efectora en cavidad oral. Además, la exitosa colonización puede resultar en protección por largo tiempo, con mínimo cumplimiento, costo o educación por parte del beneficiado. La terapia de remplazo también podría conferir protección a muchas otras personas por medio de la transmisión natural que sufra la cepa efectora dentro de la población. De esta manera, la inoculación de la cepa en una generación podría, en consecuencia, conferir a la subsiguiente generación la cepa y por consiguiente la resistencia a la caries dental. Como sucede naturalmente en el intestino, la piel y las mucosas, en los que la flora indígena se constituye en uno de los principales mecanismos protectores, algún día estaremos cerca de construir una cepa efectora que cumpla con todos los requisitos necesarios para la protección del nicho dental.

BIBLIOGRAFÍA

- Herazo B. Clínica del sano en odontología. 2ª ed. Bogotá, D. C., Colombia: Ecoe, 1993; 49-50
- Herazo B. Fluoruros. Bogotá, D. C., Colombia: Monserrate, 1988; 132-65
- Herazo B. Antropología y epidemiología bucodental colombiana. Bogotá, D. C., Colombia: Ecoe, 1992; 297-311
- Herazo B. Morbilidad bucodental colombiana. Bogotá, D. C., Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Ministerio de Salud, 1995
- Herazo B, Moncada O. Estudio de tendencias epidemiológicas de la caries dental y las periodontopatías en menores de 14 años en grandes ciudades colombianas. Bogotá, D. C., Colombia: Pontificia Universidad Javeriana, Ministerio de Salud, 1995
- República de Colombia, Ministerio de Salud. III Estudio Nacional de Salud Bucal -ENSAB III-. Bogotá, D. C., Colombia: El Ministerio, Centro Nacional de Consultoría, 1999
- Herazo B, Castro M, Castro E, Ceballos M, Del Río L. Control biológico del *Streptococcus mutans*. *Clinical O* 1989; 1: 180-7
- Rodríguez A, González OA. Fisiopatología de la caries dental. *Univ Odontol* 2000 May; 20(Suppl 1): 21-7
- Hillman JD, Brooks TA, Michalek SM, Harmon CC, Snoep JL, van DerWeijden CC. Construction and characterization of an effector strain of *Streptococcus mutans* for replacement therapy of dental caries. *Infect Immun* 2000; 68: 543-49
- McGhee JR, Michalek SM, Cassell GH. Dental Microbiology. 1ª ed. Philadelphia, PA, USA: Harper and Row, 1982; 691-713
- Negrón M. Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica. 1ª ed. Buenos Aires, Argentina: Panamericana, 1999; 202-03, 211-12
- Basson NJ. Competition for glucose between *Candida albicans* and oral bacteria grown in mixed culture in a chemostat. *J Med Microbiol* 2000; 49: 969-75
- Mikx FHM, van der Hoeven JS, König KG, Plasschaert AJM, Guggenheim B. Establishment of defined microbial ecosystems in germ-free rats. I: The effect of the interaction of *Streptococcus mutans* or *Streptococcus sanguis* with *Veillonella alcalescens* on plaque formation and caries activity. *Caries Res* 1972; 6: 211-23
- Mikx FHM, van der Hoeven JS. Symbiosis of *Streptococcus mutans* and *Veillonella alcalescens* in mixed continuous cultures. *Arch Oral Biol* 1975; 20: 407-10
- Tanzer JM, Freedman ML. Genetic alterations of *Streptococcus mutans* virulence. *Adv Exp Med Biol* 1978; 107: 661-72
- Birkhed D, Tanzer JM. Glycogen synthesis pathway in *Streptococcus mutans* strain NCTC 104495 and its glycogen synthesis-defective mutants 805. *Arch Oral Biol* 1979; 24: 67-73
- Tanzer JM, Fisher J, Freedman ML. Preemption of *Streptococcus mutans* 10449S colonization by its mutant 805. *Infect Immun* 1982; 35: 138-42
- Hillman JD. Lactate dehydrogenase mutants of *Streptococcus mutans*: Isolation and preliminary characterization. *Infect Immun* 1978; 21: 206-12
- Johnson CP, Gross SM, Hillman JD. Cariogenic potential in vitro in man and in vivo in the rat of lactate dehydrogenase mutants of *Streptococcus mutans*. *Arch Oral Biol* 1980; 25: 707-13
- Abhyankar S, Sandham HJ, Chan KH. Serotype C *Streptococcus mutans* mutable to lactate dehydrogenase deficiency. *J Dent Res* 1985; 64: 1267-71
- Tanzer JM, Fisher J. Competition of a rough non-cariogenic *Streptococcus salivarius*-like strain with *Streptococcus mutans* in dental plaque. In: Basic concepts of Streptococci and Streptococcal diseases. Chertsey, England: Reedbooks, 1982; 124-25
- Tanzer JM, Kurasz AB, Clive J. Competitive displacement of mutans streptococci and inhibition of tooth decay by *Streptococcus salivarius* TOVE-R. *Infect Immun* 1985; 48: 44-50
- Tanzer JM, Kurasz AB, Clive J. Inhibition de ecological emergence of mutans streptococci and inhibition of tooth decay by *Streptococcus salivarius* TOVE-R Infection. *Infect Immun* 1985; 49: 76-83
- Johnson KP, Hillman JD. Competitive properties of lactate dehydrogenase mutants of the oral bacterium *Streptococcus mutans* in the rat. *Arch Oral Biol* 1982; 27: 513-16
- Krasse B, Edwardsson S, Svensson I, Trel L. Implantation of caries-inducing streptococci in the human oral cavity. *Arch Oral Biol* 1967; 12: 231-36
- Jordan HV, Englander HR, Engler WO, Kulczyk S. Observations on the implantation and transmission of *Streptococcus mutans* in humans. *J Dent Res* 1972; 51: 515-18
- Ruangsi P, Orstavik D. Effect of the acquired pellicle and of dental plaque on the implantation of *Streptococcus mutans* on tooth surfaces in man. *Caries Res* 1977; 11: 204-10
- Svanberg M, Loesche WJ. Implantation of *Streptococcus mutans* on tooth surfaces in man. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 551-56
- Svanberg M, Krasse B. Oral implantation of saliva-treated *Streptococcus mutans* in man. *Arch Oral Biol* 1981; 26: 197-201
- Berkowitz RJ, Jordan HV, White G. The early establishment of *Streptococcus mutans* in the mouths of infants. *Arch Oral Biol* 1975; 20: 171-74
- Carlsson J, Grahnén H, Jonsson G. Lactobacilli and Streptococci in the mouth of children. *Caries Res* 1975; 9: 333-39
- Kohler B, Bratthall D, Krasse B. Preventive measures in mothers influence the establishment of the bacterium *Streptococcus mutans* in their infants. *Arch Oral Biol* 1983; 28: 225-31
- Weerkamp A, Bongaerts-Larik L, Vogels G.D. Bacteriocins as factors in the in vitro interaction between oral streptococci in plaque. *Infect Immun* 1977; 16: 773-80
- Rogers AH, van der Hoeven JS, Mikx FH. Effect of Bacteriocin production by *Streptococcus mutans* on the plaque of gnotobiotic rats. *Infect Immun* 1979; 23: 571-76
- van der Hoeven JS, Rogers AH. Stability of the resident microflora and the bacteriocinogeny of *Streptococcus mutans* as factors affecting its establishment in specific pathogen-free rats. *Infect Immun* 1979; 23: 206-12
- Hillman JD, Johnson KP, Yaphe BI. Isolation of a *Streptococcus mutans* strain producing a novel bacteriocin. *Infect Immun* 1984; 44: 141-44
- Hillman JD, Yaphe BI, Johnson KP. Colonization of the human oral cavity by a strain of *Streptococcus mutans*. *J Dent Res* 1985; 64: 1272-74
- Hillman JD, Dzuba AL, Andrews SW. Colonization of the human oral cavity by a *Streptococcus mutans* mutant producing increased bacteriocin. *J Dent Res* 1987; 66: 1092-94
- Chen A, Hillman JD, Duncan M. L-(+)-Lactate dehydrogenase deficiency is lethal in *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol* 1994; 176: 1542-45
- Hillman JD, Chen A, Snoep JL. Genetic and physiological analysis of the lethal effect of L-(+) - lactate dehydrogenase deficiency in *Streptococcus mutans*: Complementation by alcohol dehydrogenase from *Zymomonas mobilis*. *Infect Immun* 1996; 64: 4319-23

CORRESPONDENCIA

Fredy Gamboa.
Pontificia Universidad Javeriana,
Facultad de Odontología,
Centro de Investigaciones
Odontológicas.
Carrera 7ª # 40-62, edificio 26.
Bogotá, D. C., Colombia.
Teléfono: +57-1-3208320,
extensión 2899.
Correo electrónico:
gamboa@javeriana.edu.co

María Cecilia Martínez.
Universidad de Antioquia,
Facultad de Odontología.
Medellín, Antioquia, Colombia.
Correo electrónico:
macemapa@hotmail.com

Benjamín Herazo.
Pontificia Universidad Javeriana,
Facultad de Odontología, Unidad
de Coordinación de Clínicas y
Programas Especiales. Carrera 7ª
40-62, edificio 26.
Bogotá, D. C., Colombia.
Teléfono: +57-1-3208320,
extensión 2879.
Correo electrónico:
beherazo@javeriana.edu.co

Recibido para publicación:
septiembre 26 de 2003.

Aceptado para publicación:
abril 24 de 2004.