



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LICENCIATURA DE CIRUJANO DENTISTA**



**MATERIAL DE APOYO DE BIOPELICULA DENTAL**

**Aprobado por el Comité de Mejora Continua de la Carrera el  
22 de enero 2024**

# Biopelícula dental: Material de apoyo

Unidad II Formación, patogenia y control de la biopelícula bucal

Módulo: Prevención en Estomatología  
Carrera Cirujano Dentista  
UNAM FES Zaragoza

## Presentación

---

El presente texto está elaborado con la intención de ser un material para apoyar el proceso enseñanza-aprendizaje de la Unidad II del Programa Académico, del Módulo de Prevención en Estomatología, específicamente, sobre el tema de Biopelícula dental. También está elaborado como un material complementario para el docente. El objetivo de este material es el de sintetizar las bases para incluir el estudio de la biopelícula dental como parte del microbioma bucal, y la relevancia que ello pudiera tener en la práctica clínica para la prevención y control de enfermedades como la Gingivitis, Periodontitis y Caries Dental. Por ello, hemos incluido enlaces para ver algunos videos de animación, una conferencia breve, diagramas, y cuadros enfáticos sobre conceptos o artículos que consideré relevantes a lo largo del texto.

El material está basado en elementos que se señalan en el Programa Académico, y está elaborado a partir de una revisión bibliográfica. Para lo cual se realizó una búsqueda en las bases de datos, relacionadas al tema, de PubMed, Web of Science y SciELO. Se dio prioridad a artículos de revisión. Los términos de búsqueda incluyeron “microbioma”, “microbiota”, “history of microbiome”, “microbioma bucal”, “oral microbiome”, “dysbiosis”, “oral microbiota”, “oral dysbiosis”, “caries”, “periodontal disease”, “periodontitis”, “gingivitis”, “holobionte”, “biopelícula”, “biopelícula dental”. Los idiomas de los artículos revisados estuvieron representados, fundamentalmente, por el inglés, seguido del español.

## Contexto

---

La interacción que establecemos, tanto animales como plantas con diversos microorganismos es sorprendente. Cada animal es un bioma, un conjunto de ecosistemas interactivos. Además, estos microbios simbióticos no solo viven con nosotros, no solo cohabitamos como hospederos y huéspedes.

Específicamente, el vínculo que los seres humanos tenemos con los microorganismos es tan profundo, que ayudan a crear nuestros cuerpos, regulan nuestros procesos metabólicos y generan nuestras capacidades inmunitarias. Esto tiene muchas implicaciones para nuestra forma de ver la vida. Nos convertimos en un solo ecosistema donde ellos, influyen en nuestro desarrollo, salud e incluso comportamiento. A esto se le ha dado el nombre de *holobionte humano*.

Más de la mitad de nuestro cuerpo no es humano. Diversos estudios científicos estiman que el 43% de todas las células de nuestro cuerpo son humanas.

¿Entonces qué es el resto de nuestro cuerpo? El resto lo constituyen huéspedes microscópicos que incluyen bacterias, virus, hongos y arqueas.

Al conjunto de microorganismos que residen tanto sobre la superficie como en las diferentes cavidades del cuerpo: piel, oídos, vagina y en el sistema digestivo, entre otros, se le denomina *microbiota*. Asimismo, al conjunto de los genes presentes en todas las células microbianas residentes en el ser humano se le llama *microbioma*.

Un ejemplo sorprendente y fascinante de las funciones que desempeña la microbiota en el cuerpo humano es el de la microbiota bucal: la cavidad bucal es una de las entradas más importantes de patógenos a nuestro cuerpo. Las funciones de la microbiota bucal son entre otras las de defensa natural del organismo. El sistema inmunitario y la microbiota son aliados en esta protección por lo que la importancia de ambos es fundamental para evitar que penetren candidas u hongos.

Cuando la microbiota bucal está en equilibrio permite una conversión adecuada del nitrato en nitrito, la cual tiene propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Este nitrito también se transforma en óxido nítrico, un regulador esencial de procesos cardiovasculares y metabólicos que entre otras cosas ayuda a regular la presión arterial.

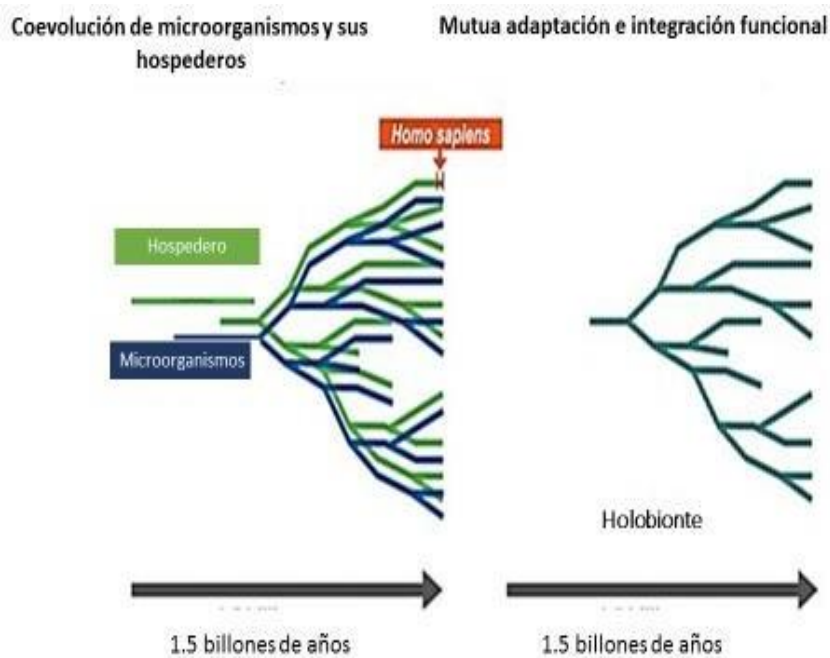
La microbiota, es capaz de segregar bacteriocinas, sustancias antimicrobianas naturales, que son favorables a nuestra salud bucodental y permiten que esté en un estado óptimo. Estos péptidos son claves en los procesos de inhibición del crecimiento de bacterias y cuentan con diferentes niveles de actividad, mecanismos de acción y propiedades.

Otro ejemplo es la microbiota intestinal con relación a la salud mental. La relación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro conocida como Eje

microbiota–intestino–cerebro, sucede por diversas vías aferentes o eferentes que se han implicado en este eje. La evidencia ha mostrado que la microbiota intestinal regula de forma ascendente la inflamación local y sistémica ya que los lipopolisacáridos de las bacterias patógenas inducen a la síntesis de citosinas proinflamatorias. La evidencia científica actual ha mostrado que la microbiota intestinal juega un importante papel en el desarrollo de alteraciones del sistema nervioso y trastornos mentales como depresión, ansiedad, alzhéimer, párkinson, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos del espectro autista, esclerosis múltiple y epilepsia.

Como hemos podido observar nuestra microbiota influye tanto en la salud como en la enfermedad. ¿Cómo ocurre esto? Ocurre por el cambio de relaciones simbióticas de la microbiota y el hospedero, es decir, se establece una relación disbiótica. La disbiosis es una alteración cuantitativa (composición y distribución) y cualitativa (actividad metabólica) del equilibrio microbiano normal. Se puede

producir por varias causas, que suelen actuar simultánea y sinérgicamente, TODAS las causas de esta relación las produce el HOSPEDERO, dicho de otra forma, nosotros mismos y nuestros estilos de vida. Como ejemplo podemos citar abuso de antibióticos, alimentación inadecuada, dietas ricas en azúcares o pobres en fibra, estrés crónico, y procesos inflamatorios, entre otros y claramente relacionados al sistema, cavidad o superficie comprometida.



**Adaptado de: Kilian M, et.al. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. Br Dent J. 2016;221(10):657-666.**

Nota: Historia de la relación entre microorganismos y humanos: La coevolución entre microorganismos (líneas azules) y sus respectivos huéspedes (líneas verdes) durante un período de 1.500 millones de años ha resultado en una adaptación mutua y una integración funcional como se refleja en nuestra propia relación con la mayoría de los seres humanos. Microorganismos que colonizan las superficies de nuestro cuerpo (Homo sapiens, línea roja).

# 1. Microbios, Microbioma, Microbiota

---

El National Human Genoma Research Institute<sup>1</sup> señala que los microbios son organismos como bacterias, hongos, y virus, entre otros, viven en todas partes: en el suelo, en el agua, y en y sobre nuestro cuerpo.

El **microbioma** es un término nuevo que hace referencia a todo el **material genético** encontrado en un **microbio individual**, como en una bacteria, hongo o virus. Así que, si pensamos en la secuencia completa de ADN de un microbio, eso es el microbioma.

Como podemos observar, esta definición enfatiza que el microbioma se refiere específicamente al material genético y no a la comunidad de microorganismos en sí. Cada microorganismo tiene su propio microbioma, que consiste en su material genético único. Asimismo, es importante tener en cuenta que, aunque el término "microbioma" se usa a menudo para referirse al material genético de los microorganismos, también se utiliza de manera más amplia para describir la comunidad microbiana en su conjunto. En algunos contextos, se puede utilizar indistintamente con el término "microbiota", aunque técnicamente tienen significados ligeramente diferentes, como veremos más adelante.

Nuestro microbioma ha evolucionado con nosotros, desempeñando un papel significativo en nuestra fisiopatología. Existe evidencia de que los microbios residentes han estado desempeñando funciones metabólicas en los animales y plantas durante al menos 500 millones de años<sup>2</sup>. Microbioma es un término que fue acuñado por el premio Nobel Joshua Lederberg "para referirse a la comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que literalmente comparten nuestro espacio corporal y han sido casi ignorados como determinantes de la salud y la enfermedad"<sup>3</sup>.

Asimismo, **taxonómicamente**, la microbiota es la comunidad de microorganismos existentes en un entorno en particular, que a su vez pueden diferenciarse según su comportamiento en comensales, mutualistas y patógenos<sup>4</sup>. En los seres humanos, el término se utiliza con frecuencia para describir los microorganismos que viven en o sobre un nicho determinado<sup>5</sup> o zona particular del cuerpo, como la piel o el tracto gastrointestinal.

Estos grupos de microorganismos son dinámicos y cambian en respuesta a una variedad de factores ambientales, como el ejercicio, la dieta, la medicación y otras exposiciones. La adquisición de la microbiota está influida por numerosos factores: tipo de parto, edad gestacional, alimentación inicial, exposición a antibióticos, entre otros<sup>3</sup>. Los bebés nacidos por parto vaginal tienen una microbiota inicial que se asemeja a la de la vagina materna, mientras que los nacidos mediante cesárea muestran perfiles propios de la piel o del ambiente<sup>6</sup>. Los recién nacidos prematuros presentan niveles reducidos de anaerobios y niveles más elevados de enterobacterias, que incluyen patógenos potenciales como *Escherichia coli*<sup>7</sup>. Los antibióticos, incluso los administrados a la madre

## CONCEPTOS

De esta manera, la **Microbiota** se define como la **comunidad de microorganismos** que ocupa un **hábitat específico**, mientras que el término de **Microbioma** se refiere a la **microbiota**, sus **genes** y a la **función** que cumple...

*Arboleña S, Suárez M, Fernández N, Mantecón L, Solís G, Gueimon de M, et al. C- section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. Ann Nutr Metab. 2018;73:17-23.*

en forma de profilaxis, alteran la adquisición de la microbiota intestinal<sup>8</sup>. La microbiota de los niños con lactancia materna exclusiva muestra dominancia de microorganismos beneficiosos, como las bifidobacterias, en comparación con los niños alimentados con fórmulas<sup>9</sup>. Otros factores como la presencia de hermanos mayores, mascotas o el ambiente rural o urbano también influyen<sup>3</sup>.

### **Si quieres saber más sobre Microbiota y Microbioma puedes consultar**

- [“The gut flora: You and your 100 trillion Friends” TEDxBrussels](#). En 2012 el investigador Jeroen Raes fue pionero en este campo. En esta charla explica lo que descubrió en su laboratorio en el Instituto de Biología de Flandes, que se reveló un gran avance no sólo en la medicina gastrointestinal, sino en nuestro conocimiento fundamental de la biología humana. (En inglés, subtulado)
- [The human microbiome](#): artículos divulgativos sobre el microbioma humano, desde la Universidad de Utah. (En inglés)



## 2. Microbiota bucal simbiótica

### Concepto

La microbiota oral simbiótica se refiere a la comunidad microbiana que habita de manera equilibrada y saludable en la boca. Está compuesta por una variedad de microorganismos, principalmente bacterias, que coexisten de forma beneficiosa para el hospedero. Una microbiota oral simbiótica saludable desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la salud oral Su configuración es, en general, similar en todas las personas sanas, si bien cada individuo alberga combinaciones únicas de especies, que lo diferencian del resto. La composición de este microbioma cambia a lo largo del tiempo, desde el nacimiento, hasta la edad adulta.

En condiciones normales, la **microbiota oral simbiótica** realiza funciones importantes para el mantenimiento de la **salud bucal**. Estos microorganismos beneficiosos ayudan a mantener un equilibrio en el ecosistema oral. La microbiota oral simbiótica interactúa con el hospedero de manera favorable. Por ejemplo, algunas bacterias producen sustancias antimicrobianas que ayudan a combatir infecciones y promueven la salud de

### ¿QUÉ ES LA MICROBIOTA SIMBIÓTICA?

La microbiota oral simbiótica se refiere a la comunidad microbiana que habita de manera equilibrada y saludable en la boca. Está compuesta por una variedad de microorganismos, principalmente bacterias, que coexisten de forma beneficiosa para el hospedero.

*Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. J Oral Maxillofac Pathol. 2019;23(1):122-128*

las encías. Además, participa en la metabolización de ciertos nutrientes y en la producción de vitaminas.

## Nichos

La cavidad bucal es la parte inicial del tubo digestivo y le siguen el esófago, el estómago, el intestino y el colon. La composición del microbioma es diferente en cada parte de este tracto y depende del ambiente del órgano digestivo<sup>10,11</sup>. La cavidad bucal humana alberga la segunda microbiota más abundante después del intestino. La base de datos ampliada del Microbioma Oral Humano<sup>12</sup>, que se actualizó por última vez en 2017, contiene la información de, aproximadamente, 772 especies en los distintos espacios que la conforman (superficies dentales, surco gingival, lengua, mucosa, paladar, encías y saliva). Existe una gran diversidad de tipos microbianos en boca, las bacterias son el grupo predominante, pero no el único.

En términos generales, al microbioma bucal, lo encontramos básicamente en dos formas: a) forma planctónica, es decir, microorganismos suspendidos en la saliva, y b) adheridos a las distintas superficies bucales en las que forman biopelículas o biofilms. En este trabajo abordaremos principalmente la forma adherida, específicamente biopelícula dental.

La boca no es un entorno homogéneo para la microbiota residente, pero ofrece varios hábitats distintos para la colonización microbiana<sup>13</sup>, Yamashita y Takeshita<sup>14</sup> afirman que, entre los órganos digestivos, la cavidad oral es inusual debido a la presencia de tejidos duros (dientes) y blandos. Específicamente, la mucosa oral se compone de mucosa de recubrimiento (suelo oral, región bucal, región labial, paladar blando), mucosa masticatoria (región gingival y paladar duro), así como mucosa especializada (dorso de la lengua). Aunque, toda la mucosa oral está cubierta por una capa de epitelio escamoso, cada estructura es distinta. La mucosa

La cavidad bucal humana ofrece el portal perfecto de entrada a virus y bacterias del medio ambiente, por lo tanto, es uno de los hábitats más densamente poblados del cuerpo humano. Contiene alrededor de 6 mil millones de bacterias y potencialmente 35 veces más de virus, la presencia de grandes comunidades de fagos en la cavidad, implican la aceleración de la diversidad molecular de sus huéspedes bacterianos y tanto huésped como fagos mutan para obtener ventajas evolutivas

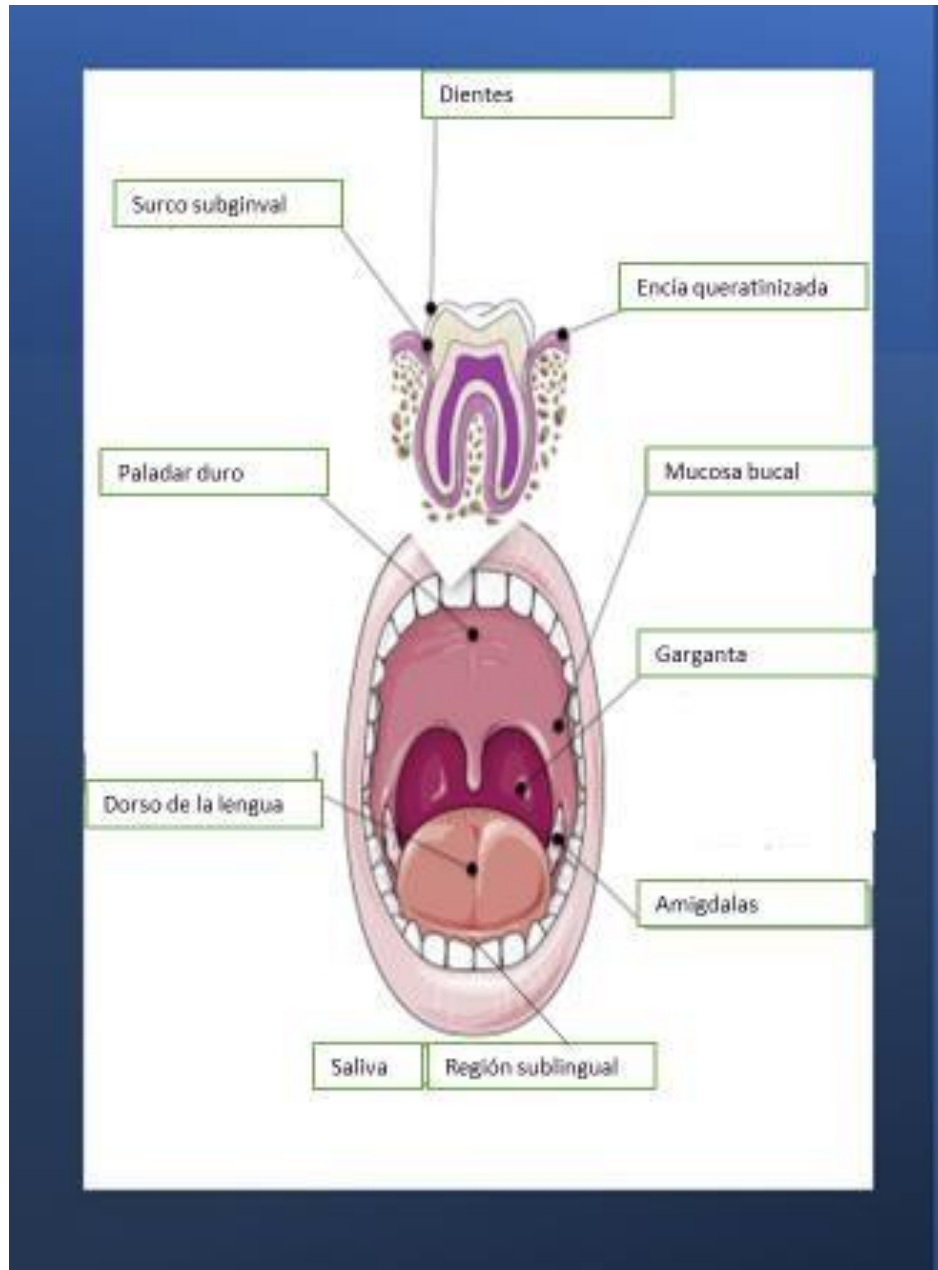
*Edlund A, Tasha M, Rodríguez S, Boehm T, Pride D. Bacteriophage and their potential roles in the human oral cavity. J Oral Microbiol. 2015;7:27423*

de recubrimiento está cubierta por epitelio no queratinizado, mientras que la mucosa masticatoria presenta una capa de epitelio queratinizado. La superficie de la lengua, mucosa especializada, comprende varios tipos de papilas y tiene una estructura compleja. Diferentes nichos, incluidas las superficies de los dientes, tienen variadas composiciones de microbiomas, debido a las distintas condiciones ambientales en cada sitio.

Estos hábitats orales forman un sistema ecológico altamente heterogéneo y sustentan el crecimiento de comunidades microbianas significativamente diferentes<sup>15</sup>. El ambiente cálido y húmedo de la boca favorece el crecimiento de muchos microorganismos y ofrece nutrientes derivados del huésped, como proteínas de la saliva, glicoproteínas y líquido crevicular gingival<sup>16</sup>. Los dientes son las únicas superficies naturales que no se desprenden en el cuerpo humano y brindan oportunidades únicas para la formación extensa de biopelículas y un refugio seguro para la persistencia microbiana<sup>17</sup>. Las restauraciones dentales, las coronas y los puentes, las prótesis removibles y los implantes constituyen superficies adicionales que no se desprenden en la boca que pueden influir en la formación y composición del biofilm<sup>18-20</sup>.

La composición bacteriana de la biopelícula en las superficies dentales difiere entre las regiones supragingival y subgingival<sup>21</sup>.

### Nichos



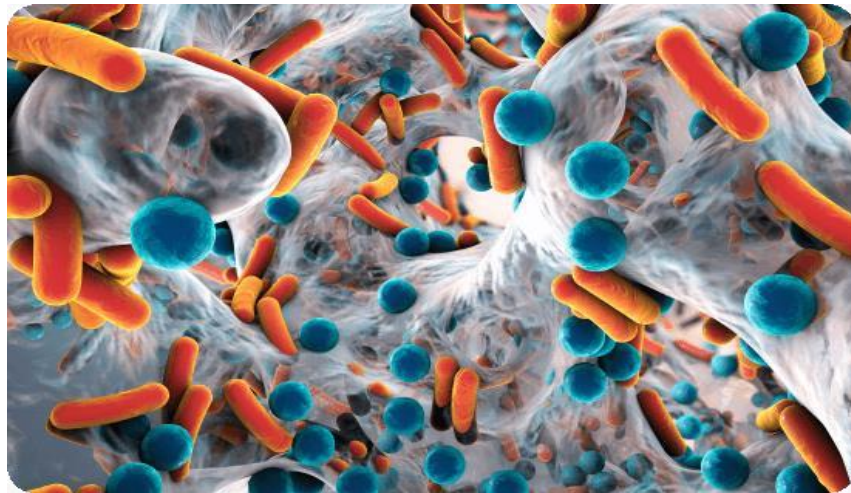
Adaptado de Sampaio–Maia B, et.al. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. Adv Appl Microbiol. 2016;97:171–210.

## Funciones del microbioma oral

El equilibrio simbiótico de la microbiota oral en los biofilms orales del hospedero en estado de salud permite que se lleven a cabo funciones beneficiosas para el ser humano. Estas funciones se podrían dividir en varias categorías<sup>22-24</sup>:

- La vía metabólica del nitrato–nitrito–óxido nítrico: una microbiota oral simbiótica permite una adecuada conversión del nitrato de los alimentos en nitrito, por las nitrato reductasas bacterianas. El nitrito tiene actividad antiinflamatoria y antimicrobiana de forma directa. Además, se transforma a nivel sistémico en óxido nítrico tanto por las nitrito reductasas bacterianas del intestino como las humanas. El óxido nítrico es un regulador fundamental de procesos metabólicos y cardiovasculares, además de tener asimismo efectos antimicrobianos y antiinflamatorios. Esta vía también participa de regular la producción del mucus a nivel gástrico, lo que impacta no solo sobre la microbiota intestinal sino también sobre la oral. El uso excesivo e indiscriminado de colutorios puede interferir en esta vía, pudiendo incluso producir aumento de la tensión arterial por la disminución de la producción de óxido nítrico.
- Exclusión de patógenos: una microbiota oral saludable es capaz de competir por nutrientes y lugares de adhesión con microorganismos de perfil más patógeno. Además, segrega bacteriocinas que antagonizan el crecimiento de estos. Así, se generan unas condiciones desfavorables para la proliferación de especies clave de las patologías periodontales y la caries.
- Regulación y desarrollo del hospedero por la estimulación del sistema inmunitario.
- Contribución al metabolismo de los alimentos.

- Mantenimiento de la morfología normal de las superficies mucosas.
- Cross-talk entre hospedero y microbioma: regulación a la baja de respuestas proinflamatorias, estimulación de las respuestas de citoquinas antiinflamatorias y producción de interferones. Además, esta comunicación bidireccional estimula la producción y el mantenimiento del citoesqueleto de la mucosa. Cuando la microbiota bucal está en equilibrio permite una conversión adecuada del nitrato en nitrito, la cual tiene propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Este nitrito también se transforma en óxido nítrico, un regulador esencial de procesos cardiovasculares y metabólicos que entre otras cosas ayuda a regular la presión arterial.



Tomado de: <https://www.profesionaleslatam.com.mx/pediatras/contenidos-actualidad/microbioma-y-sistema-inmune>

Como hemos visto hasta aquí el microbioma humano es una comunidad ecológica compleja que contribuye a la salud del ser humano. Todo ello se lleva a efecto no por microorganismos planctónicos, es decir flotantes en la saliva, sino por microorganismos que forman comunidades organizadas, como veremos a continuación.

### 3. Biopelícula dental simbiótica

---

#### Concepto

La microbiota que compone la biopelícula bucal no son solo organismos unicelulares que viven uno al lado del otro. Sino que forman comunidades organizadas estructural y funcionalmente reguladas, adheridas a las superficies, embebidos en una matriz extracelular gelatinosa y adhesiva de naturaleza polimérica, generada por los propios microbios. Forman biopelículas en contacto con la saliva. La placa en la superficie de un diente es un ejemplo clásico de biopelícula y se denomina: **biopelícula dental**.

La biopelícula dental simbiótica desempeña un papel esencial en la protección contra enfermedades dentales, la regulación del pH oral, la remineralización dental y el equilibrio de la microbiota oral. Su mantenimiento contribuye a la salud bucal general y a la prevención de problemas dentales.

La formación de la biopelícula dental implica la adhesión bacteriana a la superficie dental, las interacciones bacterianas, la producción de matriz extracelular y el crecimiento gradual. Además, de los factores ambientales desempeñan un papel importante en la formación y establecimiento de una biopelícula simbiótica.

#### Características

Se postula que el 99% de todas las células bacterianas existen en calidad de biofilms, y tan sólo 1% vive en estado planctónico<sup>25 28</sup>. Una biopelícula puede contener aproximadamente un 15% de bacterias y un 85% de matriz extracelular. Esta matriz generalmente está formada de exopolisacáridos, que forman canales por donde circulan agua, enzimas, nutrientes, y residuos.

Kolenbrander y London<sup>26</sup> afirmaron que las biopelículas orales resultan de la interacción de la comunidad microbiana y su establecimiento sigue una secuencia

La formación del biofilm dental es un proceso dinámico que implica la adhesión, acumulación y organización de microorganismos en la superficie de los dientes, prótesis y en tejidos blandos

ordenada de eventos que resulta en una arquitectura bien organizada. Tiene características que la hacen única y muy diferente de otras biopelículas que encontramos en la naturaleza. Incluso es una biopelícula que se distingue en el propio microbioma humano<sup>27</sup>. Diversos investigadores señalan que además de la adhesión a las superficies o interfaces y la producción de polímeros extracelulares de los microorganismos, también deben considerarse atribuciones fisiológicas, como la alteración de la tasa de crecimiento y la transcripción de genes, que proporcionan una serie de ventajas con respecto a las bacterias planctónicas<sup>28, 29, 30</sup>

Así, la biopelícula bucal es un ecosistema organizado, conformado por uno o varios tipos de microorganismos asociados a una superficie que puede ser esmalte, dentina o mucosa. Su formación **es un proceso continuo** en la cavidad bucal

### **Organización, mecanismos de autoconservación, y desarrollo de la biopelícula dental**

Los microorganismos en biopelículas se organizan en estructuras ordenadas y complejas que son altamente diferenciadas, que consisten en microcolonias bacterianas<sup>31</sup>. Con esta organización maximizan energía para el transporte de nutrientes y productos de eliminación. El proceso en el que este se desarrolla tiene diferentes etapas.



### **Etapa I de acondicionamiento**

La película adquirida es una película delgada formada por la adsorción selectiva de proteínas salivales, polisacáridos y otros componentes en la superficie del esmalte de los dientes. Esta película forma una interfaz crítica entre la fase mineral de los dientes (hidroxiapatita) y la biopelícula microbiana oral<sup>31,32</sup>. Esta película se forma rápidamente después de la limpieza dental y proporciona un sustrato inicial para la adhesión bacteriana. No obstante, existen factores externos que afectan la adhesión de las bacterias desde un medio líquido a una superficie sólida. Dentro de los factores físicos se encuentra la temperatura, la rugosidad de la superficie que puede aumentar la colonización y la protección frente a las fuerzas de atrición, topografía y carga superficial. Estos factores influyen sobre el transporte, el desprendimiento y las reacciones de interface. En los factores químicos influye la composición de la superficie del sustrato, la composición del medio donde se desarrolla el biofilm, el pH y el oxígeno<sup>33</sup>.

### **Etapa II Adhesión bacteriana reversible**

Las bacterias libres en la saliva o microorganismos planctónicos y otros fluidos bucales comienzan a adherirse a la película adquirida a través de interacciones débiles. Esto incluye la unión de los componentes de la superficie bacteriana a las proteínas y carbohidratos de la película adquirida<sup>34</sup>. Las bacterias deben tener ciertas características o comportamientos específicos para poder lograr la adhesión primaria a la superficie. Entre estas características tenemos a la motilidad, otorgada por flagelos, fimbrias y pilis que ayudan a la bacteria a alcanzar la superficie, siendo su función principal vencer las fuerzas de repulsión. Aunque no parece ser un requisito esencial para el acercamiento al sustrato. Factores externos como la gravedad, difusión, precipitación de partículas y dinámica de fluidos pueden favorecer la adhesión de los microorganismos a cualquier superficie. Una vez que las bacterias se encuentran cerca de la interfaz,

interacciones de largo alcance entre las bacterias y la superficie del sólido determinan si la célula será atraída o repelida desde la interface<sup>35</sup>.

### **Etapas III Adhesión bacteriana irreversible**

Los microorganismos adheridos que inician la formación del biofilm sobre una superficie están rodeados por pequeñas cantidades de exopolisacáridos. Este material polimérico está compuesto por polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos. En esta fase de adhesión, predominan las reacciones moleculares entre las estructuras superficiales bacterianas y la superficie del sustrato. Éstas reacciones implican una adhesión firme dentro de la bacteria y la superficie a través de la unión específica entre las adhesivas bacterianas y un receptor de sustrato, estando menos afectada por factores ambientales<sup>31</sup>.

### **Etapas IV. Maduración del biofilm**

A medida que el biofilm madura, da como resultado una arquitectura compleja en la cual se desarrolla la estructura de microcolonias con canales, poros y redistribución de bacterias en el sustrato. Inmediatamente después de la adhesión de las bacterias, se produce la activación de la expresión de genes específicos, con la maduración se asocian cambios en la actividad de genes en relación con las condiciones ambientales<sup>31</sup>. La densidad aumenta a medida que los organismos

*La interacción de contacto directo o Coagregación fue descrita por primera vez por Gibbons y Nygaard en 1970. En primer lugar, los organismos deben adherirse a la a la película adquirida y, en segundo lugar, los organismos deben poder **adherirse unos a otros** para que la placa se agrande. Las sustancias que pueden afectar la agregación de bacterias son por lo tanto potencialmente importantes para la adhesión entre bacterias que existen en la placa.*

*Gibbons RJ, Nygaard M. Interbacterial aggregation of plaque bacteria. Arch Oral Biol. 1970 Dec;15(12):1397-400.*

adheridos se replican, mueren y los componentes extracelulares de las bacterias interactúan con las moléculas orgánicas e inorgánicas presentes en el medio ambiente del biofilm.

La asociación de bacterias dentro de los biofilms mixtos no es aleatoria. Se han mostrado asociaciones específicas entre bacterias en los biofilms dentales. Cada variedad de células tiene un grupo definido de patrones de coagregación. Además, las adhesinas funcionalmente similares en bacterias de diferente género pueden reconocer los mismos receptores en otras células bacterianas. La mayoría de las bacterias orales humanas se adhieren a otras bacterias orales. Esta adhesión célula a célula se conoce como **coagregación**<sup>36</sup>.

El potencial crecimiento de cualquier biofilm está limitado por la disponibilidad de nutrientes en el ambiente inmediato, la penetración de estos nutrientes y la eliminación de residuos. Otros factores que pueden controlar la maduración del biofilm son el pH interno, la penetración de oxígeno y fuentes de carbonos y la osmolaridad.

#### **Etapas V. Desprendimiento de bacterias**

En esta etapa algunas microcolonias pueden desprenderse de la superficie o pueden liberarse células individuales por la necesidad de buscar ambientes nutritivamente ricos o menos nocivos. Las células del biofilm dispersadas pueden revertir su estado al crecimiento planctónico, por lo que, el desarrollo de vida del biofilm se transforma en un ciclo completo<sup>37,38</sup>

Los tres principales mecanismos para generar el desprendimiento serían:

1. Erosión. Es la remoción continua de pequeñas partes de biofilm.
2. Separación. Remoción rápida y masiva.
3. Abrasión. Liberación por colisión de partículas suspendidas en el líquido circundante con el biofilm.

## Fisiología

En los biofilms, los microorganismos están en estrecha proximidad física entre sí e interactúan como consecuencia<sup>39</sup>.

Algunas de las funciones de los biofilms dependen de la habilidad de las bacterias para comunicarse entre ellas. Con la formación del biofilm, las células obtienen ventajas como la protección ante microorganismos competidores, frente a sustancias potencialmente tóxicas del medio y frente a sustancias antibióticas. Además, el biofilm facilita la captación de nutrientes, la alimentación cruzada, la eliminación de productos metabólicos y el desarrollo de un ambiente con las condiciones fisicoquímicas apropiadas para el desarrollo de los microorganismos que lo forman<sup>40</sup>. Cuando las bacterias crecen en forma sésil, manifiestan un fenotipo diferente respecto del que manifiestan cuando crecen de forma planctónica. Los fenotipos de las bacterias que crecen en los biofilms son más resistentes frente a diversos antimicrobianos y mantienen esta resistencia incluso cuando se desprenden<sup>41</sup>.

Más de 300 años después de que van **Leeuwenhoek** observara los '**animálculos**' en raspados de dientes, todavía estamos tratando de descifrar la estructura y las actividades biológicas de la masa bacteriana asociada con la dentición humana. **Black** describió por primera vez la **placa microbiana gelatinosa** en la superficie de los dientes resultante de la acumulación de cientos de especies diversas que se encuentran en este nicho ecológico único.

*Rosan B, Lamont RJ. Dental plaque formation. Microbes Infect. 2000;2(13):1599-1607.*

## Heterogeneidad fisiológica

Dentro del biofilm pueden observarse varias microcolonias separadas unas de otras por mínimas distancias, por lo que se encuentran, ambientes muy diferentes en cuanto al contenido de nutrientes del medio, tensión de oxígeno, tensión de carbono, pH, etc. Por

lo tanto, las células de la misma especie bacteriana pueden presentar estados fisiológicos muy diferentes, y también pueden encontrarse especies bacterianas con distintas necesidades fisiológicas separadas entre sí por sólo  $10\mu\text{m}^3$ . Esta heterogeneidad ambiental, ayuda a explicar cómo pueden coexistir microorganismos con necesidades de crecimiento aparentemente contradictorios en el biofilm<sup>39</sup>.

La medición del oxígeno y otros gases han demostrado que ciertas microcolonias son completamente anaerobias, aunque están compuestas también por especies facultativas. Sin embargo, las células sésiles que crecen en biofilms mixtos pueden existir en una gama de microambientes físicos y químicos dentro de comunidades microbianas<sup>36</sup>.

### **Capacidad de adaptación**

Los biofilm deben mantener un equilibrio. Entre el crecimiento en condiciones favorables en cuanto al aporte de nutrientes y del medio ambiente, y por otro, el mantenimiento de su estructura.

En condiciones desfavorables, el biofilm puede involucionar a estadios anteriores, pero en casi todas las situaciones se mantiene como parte de este y unido a la superficie, pudiendo volver a desarrollarse cuando las condiciones mejoran<sup>41</sup>.

## ¿QUÉ ES EL QUORUM SENSING?

La comunicación intercelular es una norma en el ecosistema bacteriano y este proceso llamado **quorum sensing** es fundamental en la formación de biofilms. Este proceso funciona debido a que cada bacteria que se une a una superficie produce una **molécula señal** o **autoinductor**, de tal manera que mientras más bacterias se unen, se incrementa la concentración local de esta señal. Una vez logrado esto, se inducen diferentes fenómenos en la bacteria, para finalmente activar la diferenciación **en el biofilm**.

*Donlan, R., y Costerton, J. (2002). Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clinical Microbiology Reviews, 15(2): 167-193.*

## Transferencia génica

Las bacterias en los biofilms muestran un fenotipo que es distinto del exhibido por las mismas células en crecimiento planctónico. La unión inicial de las bacterias puede resultar en cambios repentinos en la expresión génica, especialmente en términos de la regulación positiva de la síntesis de los exopolisacáridos<sup>36</sup>. Por esto, los biofilms proporcionan un medio ambiente muy dinámico, ideal para el intercambio de material extracromosómico de ADN, enzimas y otras moléculas con esto se produce una tasa mayor de crecimiento entre las células en las biopelículas que entre las células planctónicas<sup>42</sup>. La redistribución de genes entre las bacterias es un proceso continuo con importantes consecuencias en su adaptación evolutiva (descripción de las etapas). La transferencia de genes entre las bacterias es conocida por ser un importante medio en el cual los factores de resistencia y virulencia a antimicrobianos son extendidos entre los mismos miembros y los de diferentes especies. Además, la transferencia génica se facilita en los biofilms debido a su alta densidad de población<sup>43</sup>.

## Comunicación célula-célula

La comunicación entre las células ejerce un marcado impacto sobre las distintas etapas del desarrollo del biofilm. Ciertas bacterias utilizan la producción, liberación, intercambio y detección de moléculas señalizadoras para

medir la densidad poblacional y controlar su comportamiento en respuesta a las variaciones de las condiciones del medio. La señalización de célula a célula desempeña un papel importante en la fijación y el desprendimiento del biofilm<sup>42</sup>. En bacterias Gram negativas el principal autoinductor es acilhomoserina lactona, mientras que en las bacterias Gram positivas el autoinductor son péptidos<sup>44</sup>. El **quorum sensing** en las bacterias comprende la regulación de la expresión de genes específicos a través de la acumulación de compuestos de señalización que median en la comunicación intercelular. El quorum sensing depende de la densidad de las células. Con unas pocas células pueden producirse compuestos de señalización a bajos niveles; sin embargo, la autoinducción conduce a un incremento de la concentración cuando la densidad celular aumenta. Una vez que el compuesto señalizador alcanza un nivel umbral, se activa la expresión del gen<sup>36</sup>.

## Tipos de Biopelícula dental

22

La **clasificación** de la **biopelícula dental** se basa en su distribución en la superficie del diente. De esta manera, existen dos tipos de biopelícula, la supragingival y la subgingival. Estas las encontramos contrapuestas, una a continuación de la otra. Sin embargo, difieren significativamente en la composición de microbios que la conforman.

### Biopelícula supragingival

La biopelícula supragingival se forma sobre la superficie de los dientes y encías, sobre el margen gingival. Se presenta, generalmente, como una película adherida y delgada, compuesta por una comunidad diversa de bacterias, principalmente aerobias y facultativas anaerobias dependiendo de su ubicación en la arcada, la proporción puede variar. Incluye especies bacterianas como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* y *Actinomyces spp.*, entre otras. esta microbiota

es diversa y está influenciada por factores como la dieta, la higiene bucal, los hábitos y otros factores ambientales del huésped<sup>45</sup>.

El espacio microbiano de esta biopelícula se caracteriza por la presencia de espacios y canales interbacterianos, lo que permite el flujo de nutrientes y la comunicación entre las bacterias. La matriz extracelular en la biopelícula supragingival está compuesta principalmente por polisacáridos producidos por las bacterias, lo que ayuda a mantener la cohesión de la biopelícula.

### **Biopelícula subgingival**

La biopelícula subgingival se encuentra debajo del margen gingival. A diferencia de la biopelícula supragingival, la biopelícula subgingival está compuesta principalmente por bacterias anaerobias. El biofilm subgingival está organizado como una comunidad con diferentes espacios de nichos, creado por dos superficies diferentes disponibles para la adhesión de microorganismos<sup>36</sup>:

- a) El diente y
- b) El epitelio sulcular

Entre 3 y 12 semanas después del comienzo de la formación de la biopelícula supragingival, se establece una microbiota subgingival distintiva compuesta predominantemente por bacterias anaerobias gramnegativas y que incluye algunas especies móviles. Para establecerse en un sitio periodontal, una especie debe poder adherirse a una de varias superficies, incluido el diente o las sustancias derivadas del huésped que se adhieren al diente, el epitelio del surco u otras especies bacterianas que se adhieren a estas superficies<sup>46</sup>.

La composición de las comunidades subgingivales puede ajustarse a un gradiente de anterior a posterior dentro de la cavidad oral. El gradiente parece estar estructurado por procesos deterministas y no deterministas<sup>47</sup>, es decir, prevalece la incertidumbre sobre su estructura. Mientras que la mayoría de la microbiota



periodontal son comensales, un subconjunto de posibles patógenos oportunistas cumple con los requisitos epidemiológicos necesarios para ser atribuidos como factores de riesgo, o incluso causantes<sup>48</sup>. Por ello, la composición bacteriana incluye especies bacterianas como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*, entre otras. Estas bacterias son consideradas periodontales patológicas.

Para concluir esta parte del material, podemos afirmar que la microbiota oral simbiótica es un elemento fundamental para el mantenimiento de nuestra salud. Ya que a partir de su microbioma se desarrollan una serie de funciones esenciales para la vida humana, para lo que hoy conocemos como holobionte humano. Nuestra salud depende de la salud tanto de nuestra microbiota como de nuestro microbioma. Actualmente, en cualquier patología crónica es imprescindible conocer los complejos mecanismos relacionados con los factores de riesgo, tanto ambientales como del estilo de vida y el cómo impactan sobre el equilibrio de la microbiota. La microbiota oral en estado de equilibrio permite mantener el estado de salud no solo bucodental sino de todo el organismo. La pérdida de este equilibrio puede conducir a una situación de **disbiosis** cuya falta de atención puede conducir al desarrollo de caries dental, gingivitis y periodontitis entre otras enfermedades, así como otras alteraciones de carácter sistémico, que revisaremos a continuación.

---

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

---

Si quieres ver un video acerca de la **Formación de la Biopelícula dental** puedes entrar a estos enlaces

- <https://www.youtube.com/watch?v=hUIJIT5RHn8&t=24s>
- <https://www.youtube.com/watch?v=Aa8WE2LOOcQ>
- <https://www.youtube.com/watch?v=tugrSh6Ftak>

## 4. Microbiota dental disbiótica

---

### Importancia del estudio de la disbiosis

La caries dental, la gingivitis y la periodontitis son enfermedades altamente prevalentes en la sociedad actual. Son enfermedades que generan dolor, halitosis y pueden llevar a un compromiso nutricional e impactos negativos sobre la autoestima y en las relaciones interpersonales, así como en la calidad de vida ya que si no son atendidas producen edentulismo. Estas enfermedades presentan una etiología compleja. Sin embargo, comparten factores de riesgo comunes, como una microbiota dental disbiótica.

La enfermedad oral ocurre como consecuencia de **la exposición del individuo a factores de riesgo** que promueven una alteración cuantitativa (composición y distribución) y cualitativa (actividad metabólica) del equilibrio microbiano oral<sup>49</sup>, y más específicamente, un cambio en el equilibrio natural de la biopelícula dental, al cual se le ha denominado **disbiosis**. La disbiosis oral se puede producir por varias causas, que suelen actuar simultánea y sinérgicamente.

Un desafío importante es identificar las señales y funciones que dan cuenta de los cambios en las comunidades microbianas desde la homeostasis hasta la disbiosis<sup>50</sup>.

La importancia de estudiar la caries dental, la gingivitis y la periodontitis desde la disbiosis de la biopelícula dental radica en:

- Un incremento de la comprensión de cómo ciertos factores pueden alterar esta comunidad microbiana y conducir a desequilibrios que favorecen el crecimiento de microorganismos patógenos.
- Podemos identificar los factores de riesgo que predisponen a la formación de una biopelícula dental disbiótica. Estos factores incluyen una mala

higiene oral, una dieta poco saludable y ciertas enfermedades sistémicas o medicamentos entre otros.

- La disbiosis del biofilm dental está relacionada con la caries dental y las enfermedades periodontales, que son dos de las afecciones bucales más comunes y, a menudo, prevenibles. Al comprender cómo los desequilibrios microbianos contribuyen a estas enfermedades, podemos desarrollar estrategias efectivas de prevención.
- La investigación sobre la disbiosis oral nos lleva a un enfoque más integral de la salud bucal. No se trata solo de eliminar la biopelícula dental, sino de promover una microbiota oral equilibrada y saludable que proteja contra enfermedades.
- Estudiar la disbiosis del biofilm dental abre la puerta a posibles terapias dirigidas para prevenir o tratar las enfermedades orales asociadas con el desequilibrio microbiano. Esto podría incluir el uso de probióticos o prebióticos para favorecer bacterias beneficiosas y reducir las patógenas.
- La salud oral está vinculada a la salud general. La disbiosis oral puede tener un impacto más allá de la cavidad bucal y estar relacionada con afecciones sistémicas, como enfermedades cardiovasculares o diabetes. Comprender esta conexión nos permite abordar la prevención y el tratamiento de manera holística.

En resumen, el estudio de la disbiosis del biofilm dental es crucial para prevenir enfermedades bucales porque nos proporciona valiosa información sobre cómo mantener una microbiota oral equilibrada y saludable. Esto nos permite desarrollar estrategias de prevención más efectivas y fomentar hábitos saludables para mantener una excelente salud oral y general en nuestros pacientes. De esta manera, el aprendizaje de los alumnos sobre los factores de riesgo que promueven el desarrollo de disbiosis resulta un elemento fundamental en la toma de

decisiones para la prevención y manejo de las enfermedades periodontales y caries dental.

En contraste, el término «disbiosis» define un desequilibrio que implica perturbación del estado de simbiosis y se reconoce por cambios cualitativos y/o cuantitativos en la composición y funciones de la microbiota. No obstante, determinar qué es una microbiota «normal», tanto en composición como en funciones, no es tarea fácil por los múltiples factores que influyen en su configuración, tal y como se ha comentado anteriormente, y por la gran variabilidad inter e intraindividual en condiciones fisiológicas<sup>42</sup>. Los estados de disbiosis generalmente se caracterizan por la pérdida o la representación insuficiente de especies beneficiosas que habitualmente son dominantes y a un aumento de la abundancia de especies minoritarias que, a menudo, incluyen patobiontes o patógenos oportunistas. Los cambios pueden ser específicos de cada nicho y de cada enfermedad, y pueden conllevar alteración global de la estructura de la microbiota, o pérdida o adquisición de especies concretas.

27

## **Disbiosis como determinante del desarrollo de Caries dental, Gingivitis y Periodontitis**

### **Generalidades**

La colonización microbiana se pone en marcha a partir del establecimiento de la película adquirida sobre nuestros dientes, lo que da como resultado el desarrollo de biopelículas polimicrobianas complejas<sup>50</sup>. Asimismo, el ecosistema bucal está constantemente expuesto a diversas circunstancias tanto exógenas como endógenas. Tales condiciones son factores definitorios para el establecimiento de microorganismos y su capacidad para persistir en este entorno. Por otra parte, estas condiciones crean relaciones distintas entre los microorganismos y el hospedero.

La presencia de biofilm bucal en estado de equilibrio o simbiosis, no representa riesgo de enfermedad. Más bien, este contribuye de manera directa al desarrollo normal del hospedero y funciona como parte de sus defensas innatas, actuando como una barrera a la colonización por organismos transitorios<sup>51</sup>. Incluso en biopelículas simbióticas se pueden encontrar microorganismos etiquetados como patógenos orales, en un número reducido<sup>52</sup>. Varios procesos subyacen a la transición de una comunidad microbiana a un estado de disbiosis. Las alteraciones en la competencia inmune o la dieta del huésped pueden afectar la composición de la comunidad con aumentos en la producción de factores de virulencia. El cambio a una comunidad disbiótica implica cambios en las funciones fisiológicas de los miembros de la comunidad en respuesta a las condiciones ambientales. Para sobrevivir en tales entornos orales, continuamente cambiantes, los microorganismos usan sistemas reguladores para detectar y responder rápidamente a estímulos derivados de otros miembros de la comunidad microbiana, funciones del huésped y factores exógenos. A medida que se desarrolla esta comunidad, el metabolismo microbiano y los subproductos de

## EUBIOSIS Y DISBIOSIS

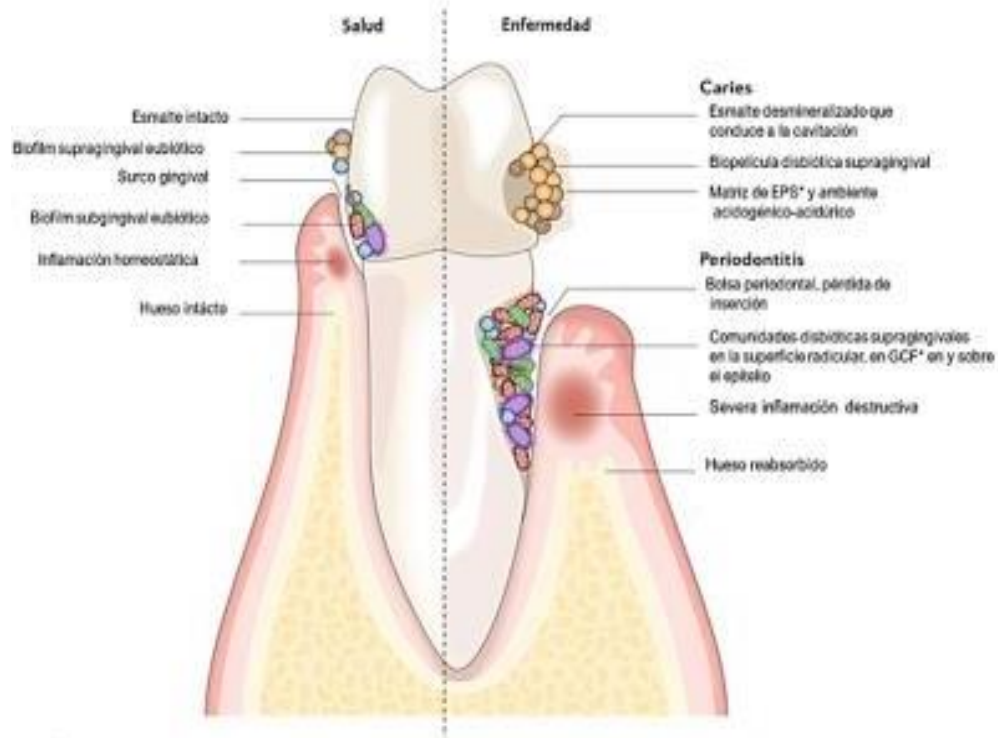
Las comunidades microbianas que habitan establemente un nicho viven en un estado de equilibrio que se caracteriza por la abundancia de especies que tienen una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador, de modo que tanto el hospedador como sus huéspedes se ven beneficiados por la simbiosis. Esta situación se conoce como «Eubiosis»

En contraste, el término «Disbiosis» define un desequilibrio que implica perturbación del estado de simbiosis y se reconoce por cambios cualitativos y/o cuantitativos en la composición y funciones de la microbiota

Álvarez J, et al. Microbiota intestinal y salud. Gastroenterología y Hepatología. 2021;44 Inssue 7:519–535.

la respuesta inmunitaria del huésped pueden provocar cambios en el entorno local que facilitan el crecimiento o la representación excesiva de microorganismos asociados con un estado disbiótico<sup>49</sup>. Una vez que una comunidad ha hecho la transición a un estado disbiótico, la estabilidad estructural de los componentes funcionalmente especializados<sup>53,54</sup> permitirá que la condición persista durante un período prolongado de tiempo dando lugar a enfermedades orales como la periodontitis y la caries dental.

Se sabe que el consumo frecuente de carbohidratos o la reducción del flujo de saliva pueden provocar caries, y la acumulación excesiva de biopelícula en el cuello de los dientes, aumenta el riesgo de enfermedades periodontales. Sin embargo, cuando estos "impulsores de la enfermedad" están presentes, algunas personas parecen ser susceptibles, otras son más tolerantes o resistentes a sufrir cambios indeseables en su microbioma oral. Los mecanismos de mantenimiento de la salud que limitan el efecto de los impulsores de enfermedades incluyen el conjunto complejo de interrelaciones metabólicas y funcionales que se desarrollan dentro de las biopelículas dentales y entre las biopelículas y el huésped. Además, pueden desarrollarse "bucles de retroalimentación positiva" dentro de estas comunidades microbianas que interrumpen la resiliencia y provocan un cambio grande y abrupto en la función y estructura del ecosistema de la biopelícula, es decir, ocurre un "cambio de régimen" microbiano, lo que promueve la disbiosis y en consecuencia la enfermedad bucal<sup>54</sup>.



Adaptado de: Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(12):745-759

## Enfermedades Periodontales

La enfermedad periodontal es un término general que engloba un grupo de patologías inflamatorias que incluyen principalmente la gingivitis y la periodontitis. Es particularmente generalizado en adultos<sup>55,56</sup>, aunque también puede ocurrir en niños<sup>57,58</sup>. El periodonto es un término general que comprende una serie de diferentes estructuras que soportan los dientes: encía, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar<sup>59</sup>. La enfermedad periodontal, a menudo, se inicia por una respuesta inflamatoria a una colonización bacteriana lenta y constante de la superficie del diente y los tejidos gingivales blandos: gingivitis<sup>60</sup>, Pero la respuesta

inflamatoria del huésped al desafío microbiano es la responsable de la degradación del periodonto, es decir, la periodontitis<sup>61</sup>.

Dentro de los límites del área subgingival, las tensiones de oxígeno reducidas favorecen los cambios de población con una mayor abundancia de anaerobios estrictos como *Bacteroidaceae spp.* y espiroquetas<sup>62</sup>. Además de la composición microbiana, la organización espacial y estructural (biogeografía) de las comunidades microbianas se reconoce como esencial para las interacciones físicas y metabólicas entre especies que pueden ser antagónicas o cooperativas<sup>49</sup>. En el mismo sentido, las enfermedades periodontales como la gingivitis y periodontitis son iniciadas por acúmulos de biopelícula disbiótica en la superficie subgingival del diente, que afecta al tejido periodontal adyacente<sup>63</sup>. La periodontitis también se caracteriza por una desregulación inmune e inflamación, así como una mayor representación de patógenos periodontales que se promueven bidireccionalmente entre sí y juntos provocan la destrucción de las estructuras de soporte del diente, incluido el ligamento periodontal y el hueso alveolar<sup>64</sup>.

La disbiosis de la microbiota subgingival se produce en localizaciones periodontales. La falta de una higiene oral adecuada, junto a otros factores de riesgo como tabaquismo, consumo de alcohol, diabetes mellitus, o factores de predisposición genética, entre otros, favorecen la disbiosis de la biopelícula subgingival.

En una primera fase de gingivitis la respuesta inflamatoria se puede mantener en equilibrio y la situación aún puede ser revertida hacia una situación de **eubiosis**. Sin embargo, si los factores persisten en el tiempo, aparece la microbiota periodontolítica, con una respuesta inflamatoria exacerbada asociada a daño tisular crónico. Las especies clave de esta situación son *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *T. forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Campylobacter rectus*<sup>49,65,66</sup>.



Clínicamente, uno de los orígenes biológicos más visibles es la gingivitis inducida por biofilm bacteriano contenido dentro del tejido gingival, que normalmente no se extiende hasta la inserción periodontal. Es reversible mediante la reducción de los niveles de placa supra y subgingival por el equipo odontológico y el paciente. Los estudios longitudinales han mostrado que las regiones con pérdida de inserción progresiva presentan de manera persistente niveles mayores de inflamación gingival. Por ello, la gingivitis es un factor de riesgo significativo de sufrir periodontitis, y su manejo constituye una estrategia preventiva primaria<sup>67</sup>.

Sin embargo, el modelo de la sinergia polimicrobiana y la disbiosis<sup>68</sup> (PSD) propone que la gingivitis no es iniciada por patógenos causales individuales, sino por una comunidad polimicrobiana sinérgica, dentro de la cual componentes específicos, o combinaciones de genes funcionales, cumplen funciones distintas que convergen para dar forma y estabilizar una microbiota disbiótica, que perturba la homeostasis del huésped<sup>69</sup>. La enfermedad es causada por interacciones recíprocamente reforzadas entre dichas comunidades polimicrobianas integradas física y metabólicamente, y una respuesta inflamatoria del huésped desregulada. Por lo tanto, el modelo PSD pasa por alto la pregunta sobre si la disbiosis inicia la inflamación o viceversa, y más bien pone énfasis en el proceso cíclico continuo en el que la disbiosis y la inflamación se refuerzan recíprocamente y constituyen el impulsor real de la periodontitis.

La salud clínica asume algunos cambios inflamatorios leves que son proporcionales al mantenimiento de una microbiota periodontal residente "promotora de la salud". La relación es simbiótica, con el anfitrión viviendo en armonía con sus microbios. Sin embargo, si se permite que la biopelícula se acumule y no se altera/elimina regularmente, ciertas bacterias patógenas pueden emerger y se desarrolla una disbiosis incipiente. Por ejemplo, *Porphyromonas gingivalis* requiere hierro del hemo y puede comenzar a establecerse y contribuir a la disbiosis, porque a medida que aumenta la inflamación local, proporciona hierro

del sangrado gingival. En la gingivitis, la respuesta del huésped sigue siendo proporcional, pero debido a la maduración del biofilm, la inflamación asociada no se resuelve tan fácilmente y se vuelve crónica, lo que favorece la disbiosis. Dependiendo de varios factores de riesgo genéticos, ambientales y de estilo de vida, algunos pacientes susceptibles progresarán a periodontitis. Este último es impulsado por respuestas inmunitarias inflamatorias desproporcionadas y exageradas del huésped que causan la mayoría de los daños en los tejidos del huésped y provocan una disbiosis franca con una resolución fallida de la inflamación destructiva crónica.

Si quieres ampliar tu conocimiento al respecto  
te recomiendo ampliamente

Consultar

Kilian m, et.al. The oral microbiome an update for oral  
healthcare professionals. Br dent j. 2016;221(10):657-666.

En el artículo puedes observar un modelo que muestra la  
importancia que revisten los factores de riesgo, y como de  
salud clínica del periodonto se transforma en periodontitis  
pasando por gingivitis, y como de un biofim simbiótico pasa a  
ser disbiótico

## Caries dental

La caries dental es una consecuencia de un cambio en la composición de las biopelículas dentales hacia una comunidad microbiana dominada por una microbiota tolerante y productora de ácidos con niveles reducidos de bacterias beneficiosas<sup>70</sup>. Recordemos que el pH óptimo de una microbiota simbiótica es neutro. Durante los desequilibrios ecológicos, conocidos como disbiosis, la biopelícula dental se ve estresada por condiciones altamente ácidas<sup>71</sup>

La cavidad bucal está fuertemente colonizada por una microbiota formada por microorganismos comensales simbióticos que comprende bacterias, virus, protozoos y hongos, que habitan en los dientes y otras regiones de la cavidad bucal<sup>72</sup>. De hecho, microorganismos tanto acidogénicos como acidúricos presentes en la caries dental, también lo están en condiciones saludables, pero en niveles más bajos<sup>73</sup>. Los estudios de diversidad microbiana basados en el ADN han estimado que la microbiota bucal contiene, aproximadamente, 700 especies bacterianas<sup>74,75</sup>. Además, existe una amplia variación en el fenotipo y la actividad metabólica entre las especies del microbioma oral.

Dado que los cambios ambientales orales son responsables del cambio de simbiosis a disbiosis, la identificación del tipo de bacteria en la biopelícula dental se vuelve menos importante, que la identificación de la actividad metabólica general de los microbios que la conforman en condiciones ácidas<sup>76</sup>.

En la caries dental, por ejemplo, la sobreexposición a azúcares refinados de la dieta y factores del huésped promueven la producción de exopolisacáridos y metabolitos ácidos, además de provocar la acumulación de microorganismos acidógenos y acidúricos<sup>49</sup>. El exceso de carbohidratos fermentables, entre otros factores, impulsa la transición a una comunidad de biopelícula disbiótica<sup>77</sup>. Las condiciones frecuentes de pH bajo en las biopelículas asociadas con la caries inhiben el crecimiento de muchas de las bacterias asociadas con la salud del

esmalte, lo que resulta en una disminución de la diversidad microbiana<sup>78,79</sup>. Las condiciones repetidas de bajo pH alteran la competitividad de los miembros de la comunidad de biopelículas y seleccionan una mayor proporción de bacterias acidogénicas y tolerantes a los ácidos, incluidos estreptococos mutans, y lactobacilos<sup>80,81</sup>. La disbiosis inducida por sacarosa da como resultado no solo una diversidad taxonómica reducida, sino también un metaproteoma modificado. Se mostró recientemente que las proteínas involucradas en la tolerancia y la producción de ácido dominaron las biopelículas disbióticas<sup>82</sup>.

Las redes de múltiples interacciones sinérgicas y antagónicas generan interdependencias microbianas y dan a las biopelículas una resiliencia a las perturbaciones ambientales menores, y esto contribuye a la salud bucal. Si las presiones ambientales clave, es decir, la exposición a factores de riesgo superan los umbrales asociados con la salud, la competitividad entre los microorganismos orales se altera y puede producirse disbiosis, lo que aumenta el riesgo de caries dental.

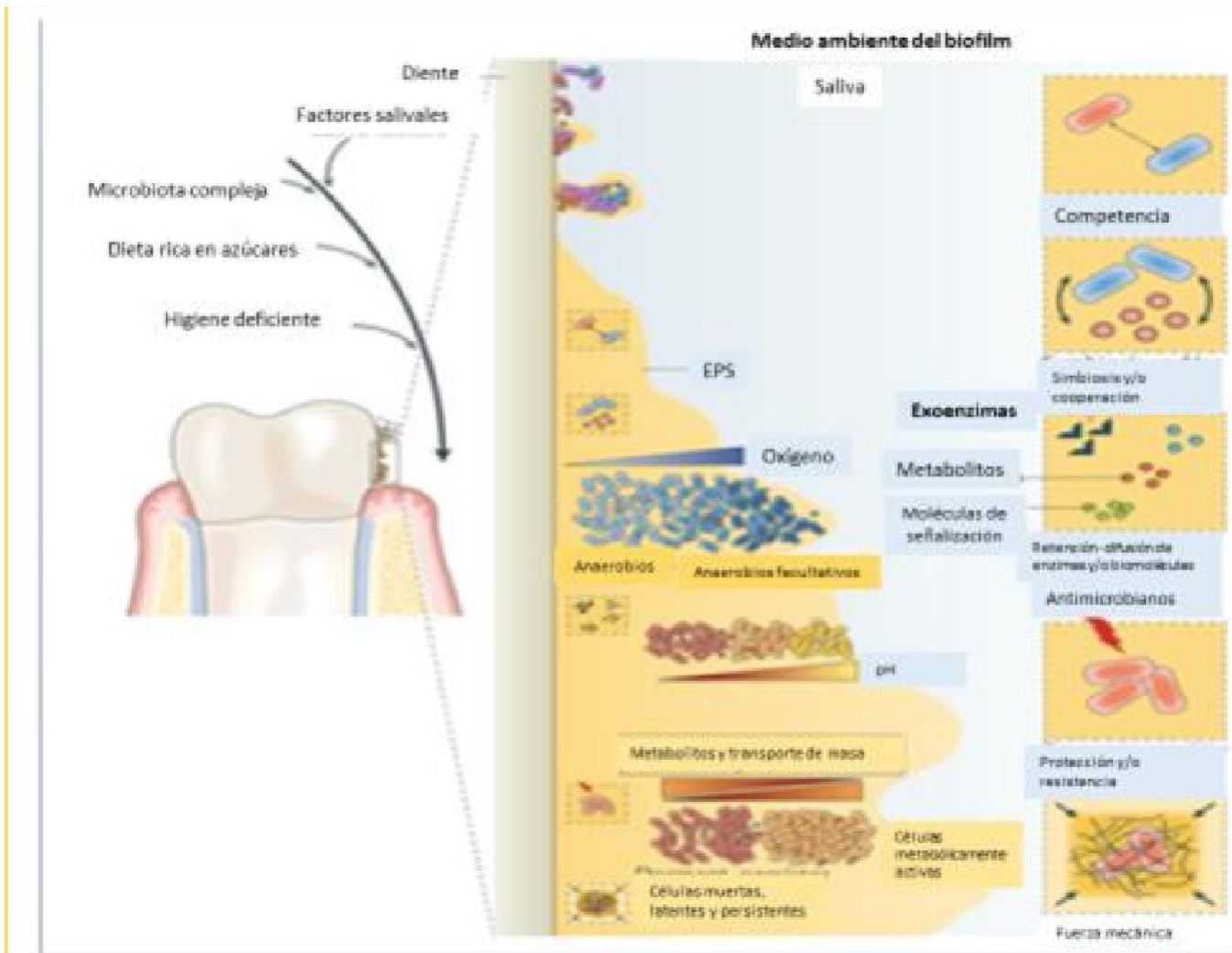
Si la exposición a factores de riesgo como el consumo de azúcar es bajo y poco frecuente, las comunidades microbianas en los dientes se mantienen estables y, a pesar de poder producir ácidos que desmineralizan el esmalte, la disminución episódica del pH puede ser fácilmente neutralizada por la saliva, que restaura y mantiene la mineralización del esmalte<sup>81</sup>.

Sin embargo, con la exposición frecuente a estos factores, los microorganismos se embeben en una matriz de biopelícula rica en exopolisacáridos mientras producen constantemente ácidos que están físicamente protegidos de la rápida amortiguación de la saliva. Las regiones localizadas de bajo pH dentro de las biopelículas formadas en las superficies dentales<sup>83,84</sup> continúan seleccionando microorganismos acidúricos<sup>81</sup>. Si no se conduce al biofilm disbiótico hacia un biofilm simbiótico a partir de la disminución del consumo frecuente de azúcar o a partir de la disminución de la exposición a otros factores de riesgo, se produce un

estado de acidificación prolongado y repetido que puede verse exacerbado por una disfunción en la secreción o composición salival, interrumpiendo el equilibrio mineral homeostático hacia la desmineralización del esmalte. Así, como vemos el concepto y la etiología de la caries dental se ha modificado.

En conjunto, la caries dental se puede describir, conceptualmente, como un proceso patológico dependiente de la dieta del huésped que se basa no solo en los cambios ecológicos y la acidogénesis polimicrobiana, sino también en el medio extracelular del biofilm dentro del cual interactúan los organismos y se acumulan los ácidos<sup>49</sup>.

A continuación, se muestra una imagen que ilustra el medio ambiente del biofilm dental, sobre todo relacionado al consumo de azúcares, factor que es altamente favorable a su disbiosis. Adapté sólo una parte de la totalidad de la imagen que pueden encontrar en el artículo de Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Dec;16(12):745–759. Asimismo, se agrega la nota de estos autores a partir de la cual se hizo el esquema que se presenta a continuación. Es un texto de los autores (Adaptado con permiso de Griffen AL, et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME J.* 2012 Jun;6(6):1176–85).



*Las interacciones entre la dieta y la microbiota desencadenan el ensamblaje de un microambiente de biopelícula cariogénica.*

*En la comunidad microbiana oral en las superficies de los dientes, las interacciones sociales comienzan con colonizadores primarios que pueden adherirse rápidamente y luego coadherirse con colonizadores posteriores. Los microorganismos pueden interactuar física y metabólicamente para determinar la comunidad de biopelícula inicial. Pueden ocurrir interacciones tanto antagónicas como cooperativas, para producir disbiosis de la biopelícula dental o para hacer que siga en equilibrio y estas cambian dinámicamente según la dieta del huésped y otros factores como la disfunción salival, la exposición al fluoruro y la higiene bucal. En particular, la sacarosa de la dieta*

*proporciona un sustrato para la producción de polisacáridos extracelulares y la síntesis de ácidos orgánicos por parte de microorganismos acidogénicos. La matriz extracelular, que también contiene otras biomoléculas (ADN extracelular (ADNe) y proteínas bacterianas o derivadas del huésped), proporciona un andamio multifuncional para la organización espacial. Coherencia mecánica e interacciones interbacterianas. La matriz puede atrapar o secuestrar sustancias que, en combinación con propiedades modificadoras de la difusión, pueden generar una variedad de microambientes químicos y protectores. De este modo, las biopelículas se vuelven persistentemente adheridas a la superficie y recalcitrantes a la acción antimicrobiana. Los *S. mutans* tienen un papel patogénico clave como organismo productor de matriz exopolisacáridos acidogénico y acidúrico. Con la exposición frecuente al azúcar en la dieta, el metabolismo bacteriano continuo de los carbohidratos y la accesibilidad reducida a los sistemas amortiguadores de la saliva hacen que el microambiente dentro de la matriz se vuelva cada vez más ácido. A medida que se acumula la biopelícula, el microambiente también se vuelve progresivamente anaeróbico (hipóxico). En un circuito de retroalimentación, la diversidad microbiana disminuye a medida que predomina una microbiota acidúrica. Si no se elimina la biopelícula, las condiciones persistentes de bajo pH en la interfaz entre el diente y la biopelícula cambian el equilibrio de desmineralización-rem mineralización hacia una pérdida neta de minerales del esmalte dental, lo que lleva al desarrollo de una lesión de caries. EPS, sustancia polimérica extracelular.*

En la caries, los carbohidratos se fermentan a ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido láctico), que reduce el pH local, lo que resulta en una desmineralización neta de la superficie del diente. Esto impulsa la selección de bacterias eficientes productoras de ácido y tolerantes al ácido (disbiosis). Por el contrario, en la salud, existe un

patrón de metabolismo más complejo y equilibrado que implica el catabolismo de proteínas y glicoproteínas salivales, con la generación de álcali para neutralizar cualquier ácido producido. La biopelícula se somete a múltiples ciclos de pH durante el día, lo que da como resultado la desmineralización y la remineralización del esmalte. Si los iones de fluoruro están presentes en la biopelícula, el F<sup>-</sup> se absorbe en la capa superficial del esmalte durante la fase de remineralización, lo que ralentiza la desmineralización durante la exposición al ácido

Hasta no hace mucho tiempo, la caries dental se definía como una enfermedad infecciosa y transmisible<sup>85</sup>, causada por bacterias específicas<sup>73</sup> como el *Streptococcus mutans*. Bajo ese concepto, un enfoque preventivo exitoso estuvo, y aún lo está, dirigido a evitar la adquisición de microorganismos causales infecciosos, adquiridos durante la ventana de infectividad. La terapia, una vez que la persona estaba “infectada”, abarcó la erradicación de la bacteria causante mediante el uso de toda una gama de antimicrobianos o, a nivel de la lesión, mediante la eliminación de tejido, hasta dentina sana<sup>86</sup>. Sin embargo, tratar de erradicar bacterias específicas del biofilm dental es una batalla perdida, ya que estos son endógenos a la boca y permanecerán como miembros de la microbiota, independientemente de los intentos de eliminarlos<sup>87</sup>.

Actualmente, la caries dental se entiende como una Enfermedad No Transmisible (ENT). En la 72.<sup>a</sup> sesión de la Asamblea Mundial de la Salud de la Organización Mundial de la Salud, en Ginebra, Suiza, en mayo de 2019 se tomó en cuenta el argumento de que las ENT son enfermedades crónicas, con múltiples factores asociados que pueden explicar su aparición, incluidos los determinantes genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales<sup>88</sup>. Por lo que la Federación Dental Mundial (FDI) y la Asociación Internacional para la Investigación Dental (IADR) firmaron una declaración conjunta para incluir a la caries dental, entre las ENT<sup>89</sup>.



## 5. Interacciones entre la disbiosis bucal y la salud sistémica

---

Las enfermedades periodontales son prevalentes tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo y afectan a alrededor del 20–50% de la población mundial. La alta prevalencia de la enfermedad periodontal en adolescentes, adultos y personas mayores la convierte en un problema de salud pública. Varios factores de riesgo como el tabaquismo, la mala higiene bucal, la diabetes, la medicación, la edad, la herencia y el estrés están relacionados con las enfermedades periodontales. Evidencia sólida muestra la asociación de enfermedades periodontales con enfermedades sistémicas como enfermedades cardiovasculares, diabetes y resultados adversos del embarazo. Es probable que la enfermedad periodontal cause un aumento del 19 % en el riesgo de enfermedad cardiovascular, y este aumento en el riesgo relativo alcanza el 44 % entre las personas de 65 años o más. Las personas diabéticas tipo 2 con una forma grave de enfermedad periodontal tienen 3.2 veces mayor riesgo de mortalidad en comparación con personas sin periodontitis o con periodontitis leve. Se ha demostrado que la terapia periodontal mejora el control glucémico en sujetos diabéticos tipo 2. La periodontitis está relacionada con la infección materna, el parto prematuro, el bajo peso al nacer y la preeclampsia. Las estrategias de prevención de enfermedades bucodentales deben incorporarse en las iniciativas preventivas de enfermedades sistémicas crónicas para reducir la carga de morbilidad en las poblaciones. La reducción de la incidencia y la prevalencia de la enfermedad periodontal puede reducir las enfermedades sistémicas asociadas y también puede minimizar su impacto financiero en los sistemas de atención de la salud. Se espera que los médicos, odontólogos y otros profesionales de la salud se familiaricen con el vínculo perio–sistémico y los factores de riesgo, y necesiten derivar a la atención dental o periodontal especializada<sup>91</sup>.

Con relación a caries dental, se ha identificado un efecto directo de esta enfermedad, no tratada, sobre la salud oral y la calidad de vida asociada. Sin embargo, hay poca o nula información sobre asociaciones indirectas entre la caries dental (incluida la caries dental no tratada) y la salud sistémica.

La plausibilidad de las consecuencias sistémicas de la caries dental no tratada y el papel mecánico del proceso inflamatorio microbiano asociado, requiere una mayor investigación a través de estudios en humanos y animales. La capacidad del microbioma oral para propagarse a la circulación sistémica a partir de la caries dental es plausible y sería paralela a los mecanismos ya estudiados para la enfermedad periodontal. En la caries dental, la afectación del espacio del conducto radicular o el periodonto marginal son las vías más probables para la extensión sistémica directa de la microbiota oral<sup>92</sup>. Los factores del huésped y los rasgos patógenos en la microbiota oral pueden promover la caries dental y aumentar la

---

#### INFORMACIÓN ADICIONAL

---

##### **Si quieres saber más sobre interacciones entre la disbiosis bucal y la salud sistémica**

- Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2):72-80.
- Chapple IL, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra MC, Cocco F, Nibali L, Hujuel P, Laine ML, Lingström P, Manton DJ. Interacción del estilo de vida, el comportamiento o las enfermedades sistémicas con la caries dental y las enfermedades periodontales: informe de consenso del grupo 2 del taller conjunto EFP/ORCA sobre los límites entre la caries y las enfermedades periodontales. *J Clin Periodontol*. 2017; 44 :S39–51.

probabilidad de propagación sistémica oral. Dichos factores incluirían enfermedades<sup>93</sup> y medicamentos<sup>94</sup> que dan como resultado una producción reducida de saliva, expresión de adhesina en *S. mutans* para la unión de

colágeno<sup>95-97</sup>, disbiosis de la microbiota oral<sup>98,99</sup>, factores genéticos que predisponen a la caries dental y comparten bases mecánicas comunes con enfermedades sistémicas<sup>100</sup>.

## Referencias Bibliográficas

---

1. National Human Genoma Research Institute. Glosario parlante de términos genómicos y genéticos. Disponible en <https://www.genome.gov/genetics-glossary>.
2. Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Disbiosis como factor determinante de enfermedad bucal y sistémica: importancia del microbioma. *Med. Clin.* 2017;149(7):305-309.
3. Lederberg J, Mccray A. 'Ome sweet 'omics - a genealogical treasury of words. *Scientist* 2001;15:8-10.
4. Del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auriad G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(4):241-245.
5. Icaza-Chávez. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(4):240-248.
6. Arboleya S, Suárez M, Fernández N, Mantecón L, Solís G, Gueimon de M, et al. C- section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. *Ann Nutr Metab.* 2018;73:17-23.
7. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538-544.
8. Zimmermann P, Curtis N. Effect of intrapartum antibiotics on the intestinal microbiota of infants: A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105:201-208.
9. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, KovatchevaDatchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 2015;17:852.

10. Blaser M J. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Rep* 2006;7: 956–960.
11. Haubek D, Ennibi O K, Poulsen K et al. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371: 237–242.
12. Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol.* 2018;200(4):525–540.
13. Dewhirst F E, Chen T, Izard J et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002–5017.
14. Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci.* 2017;59 Issue 2:201–206.
15. Xu X, He J, Xue J et al. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities. *Environ Microbiol* 2015;17: 699–710.
16. van't Hof W, Veerman E C, Nieuw Amerongen A V, Ligtenberg A J. Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr Oral Sci* 2014;24: 40–51.
17. Marsh P D, Devine D A. How is the development of dental biofilms influenced by the host? *J Clin Periodontol* 2011;38 (Suppl 11): 28–35.
18. Busscher H J, Rinastiti M, Siswomihardjo W, van der Mei H C. Biofilm formation on dental restorative and implant materials. *J Dent Res* 2010;89:57–665.
19. Hannig C, Hannig M. The oral cavity – a key system to understand substratum-dependent bioadhesion on solid surfaces in man. *Clin Oral Investig* 2009;13: 123–139.
20. Øilo M & Bakken V. Biofilm and dental biomaterials. *Materials* 2015;8:2887–2900.

21. Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;27(16):648–657.
22. Pignatelli P, Fabietti G, Ricci A, Piattelli A, Curia MC. How Periodontal Disease and Presence of Nitric Oxide Reducing Oral Bacteria Can Affect Blood Pressure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7538.
23. Marsh PD. Ecological Events in Oral Health and Disease: New Opportunities for Prevention and Disease Control? *CDA J.* 2017;45(10):525–37.
24. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell.* 2014;27;157(1): 121–141.
25. Nazar C.J. Biofilms bacterianos Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. 2007;67(1):61–72
26. Kolenbrander P, London J. Adhere Today, Here Tomorrow: Oral Bacterial Adherence. *J Bacteriol.* 1993;175(11):3247–3252.
27. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life–style. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:7–15.
28. Hafaajee A, Socransky S. Introducción a los aspectos microbianos de las comunidades de la biopelícula periodontal, su evolución y su tratamiento. *Periodontología.* 2000;1(17): 7–12.
29. Kendra P, Ahmad S. Biofilms antibiofilmagents. Diagnosis to treatment and prevention. 2014:3–64.
30. Thomas J, Nakaishi L. Managing the complexity of a dynamic biofilm. *J Am Dent.* 2006;1(137):10–15.
31. Struzycka I. The Oral Microbiome in Dental Caries. *Pol J Microbiol.* 2014;2(63): 127–135.
32. Francia C, Lissera G.R, Battellino L.J. Película adquirida salival: revisión de la literatura. *Acta odontol. venez [Internet].* 2007 [citado 2023 Jul 17];45( 3 ):

- 479–486. Disponible en:  
[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-63652007000300030&Ing=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652007000300030&Ing=es)
33. Characklis W. Fouling Biofilm Development: A process Analysis. *Biotechnology and Bioengineering*. 1981;1(23):1923–1960.
  34. Bacali C, Vulturar R, Buduru S, Cozma A, Fodor A, Chiş A, Lucaciu O, Damian L, Moldovan ML. Oral Microbiome: Getting to Know and Befriend Neighbors, a Biological Approach. *Biomedicines*. 2022; 10(3):671.
  35. Krekeler C, Ziehr H, Klein J. Physical methods for characterization of microbial cells surfaces. *Experientia*. 1989; 45(11): 1047–1055.
  36. Socransky S, Hafaajee A. Biofilms dentales: objetivos terapéuticos difíciles. *Periodontology*. 2003;1(3):12–55.
  37. Sauer K, Camper A, Ehrlich G, Costerton W, Davies D. *Pseudomonas aeruginosa* Displays Multiple Phenotypes during development as a Biofilm. *J Bacteriol*. 2002; 4(184): 1140–1154.
  38. Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest*. 2003; 112(10): 1466–1477.
  39. Marsh P, Moter A, Devine D. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontology 2000*. 2011; 1(55): 16–35.
  40. Escribano M, Matesanz P, Bascones A. Pasado, presente y futuro de la microbiología de la periodontitis. *Av Periodon Implantol*. 2005; 17(2): 79–87.
  41. Serrano–Granger J, Herrera D. La placa dental como biofilm: ¿Cómo eliminarla? *RCOE [Internet]*. 2005 Ago [citado 2023 Jul 18];10(4):431–439. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1138-123X2005000400005&Ing=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2005000400005&Ing=es)
  42. Donlan R. Biofilms: Microbial Life in Surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8(9): 881–890.

43. Wilson M. Bacterial biofilms and human disease. *Science Progress*. 2001; 84(3): 235– 254.
44. Lasa I, del Pozo J, Penadés J, Leiva J. Bacterial biofilms and infection. *An. Sist. Navar*. 2005;28(2):163–165.
45. Hugerth L.W, Seifert M, Pennhag A, Du J, Hamsten M.C, Schuppe–Koistinen A. I. comprehensive automated pipeline for human microbiome sampling,16 S rRNA gene sequencing and bioinformatics processing. *BioRxiv*, 2018;286526.
46. Lovegrove J.M. Dental plaque revisited: bacteria associated with periodontal disease. *J N Z Soc Periodontol*. 2004;(87):7–21.
47. Proctor D.M, et.al. Microbial biogeography and ecology of the mouth and implications for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2020;82(1):26–41
48. Papapanou P.N. Population studies of microbial ecology in periodontal health and disease. *Ann Periodontol*. 2002;7(1):54–61.
49. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(12):745–759
50. Rosan B, Lamont RJ. Dental plaque formation. *Microbes Infect*. 2000;2(13):1599-1607.
51. Fejerskov O, Kidd E. *Dental Caries. The disease and its clinical management*. 2da Edition: Blackwell. Tunbridge Wells, UK; 2008.
52. Marsh P.D, Head DA, Devine DA. Ecological approaches to oral biofilms: Control without killing. *Caries Res*. 2015;49 Suppl 1:46–54.
53. Suwannakul S, Stafford GP, Whawell SA, Douglas CWI. Identification of bistable populations of *Porphyromonas gingivalis* that differ in epithelial cell invasion. *Microbiology*. 2010;156:3052–3064.
54. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. 2018;97(4):371–380.



55. Bui F. Q., Almeida–da Silva C. L. C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J., et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed. J.* 2019;42:27–35.
56. de Molon R. S., Rossa C. Jr, Thurlings, R. M., Cirelli J. A., Koenders M. I. Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: current evidence and potential biological interactions. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:4541.
57. Alrayyes S., Hart T. C. Periodontal disease in children. *Dis.–a–Month.* 2011;57:184–191.
58. Reis AA, Paz HES, Monteiro MF, Casati MZ, Steiner–Oliveira C, Pascon FM, Casarin RCV. Early Manifestation of Periodontal Disease in Children and Its Association with Familial Aggregation. *J Dent Child.* 2021;15;88(2):140–143.
59. Kinane D. F., Stathopoulou P. G., Papapanou P. N. Periodontal diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017;3:1–14.
60. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J. Periodontal.* 2008;79:1585–1591.
61. Balta M. G., Loos B. G., Nicu E. A. Emerging concepts in the resolution of periodontal inflammation: a role for resolvin e1. *Front. Immunol.* 2017;8:1682.
62. Bowen W.H, Burne R.A, Wu H, Koo H. Oral biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends Microbiol.* 2018;26:229–242.
63. Valm A.M et al. Systems–level analysis of microbial community organization through combinatorial labeling and spectral imaging. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011;108:4152–4157.
64. Martínez–García M, Hernández–Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol.* 2021;27(12):709438.

65. Sampaio–Maia B, Caldas I.M, Pereira M.L, Pérez–Mongiovi D, Araujo R. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases [Internet]. 2016;97:171–210. *Advances in Applied Microbiology*.
66. Kilian M, Chapple I.L, Hannig M, Marsh P.D, Meuric V, Pedersen A.M, et al. The oral microbiome An update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;221(10):657–66.
67. Vargas C.A, Yáñez O.B. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias 2018. Primera parte. *Rev Odont Mex*. 2021;25(1):10–26.
68. Hajishengallis G, Lamont R.J Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol. Oral Microbiol*. 2012;27:409–419.
69. Hajishengallis G, Lamont R.J. Breaking bad: manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*. *Eur. J. Immunol*. 2014;44:328–338.
70. Pitts N.B, Twetman S, Fisher J, Marsh P.D. Understanding dental caries as a non–communicable disease. *Br Dent J*. 2021;231(12):749–753.
71. Ayres J.S, Trinidad N.J, Vance R.E. Lethal inflammasome activation by a multidrug–resistant pathobiont upon antibiotic disruption of the microbiota. *Nat Med*. 2012;18:799–806.
72. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69:137–43.
73. Loesche W.J. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev*. 1986;50:353–80.
74. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–14.
75. Aas J.A, Griffen A.L, Dardis S.R, Lee A.M, Olsen I, Dewhirst F.E, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1407–17.

76. Burne R.A, Zeng L, Ahn S.J, Palmer S.R, Liu Y, Lefebure T, et al. Progress dissecting the oral microbiome in caries and health. *Adv Dent Res.* 2012; 24:77–80.
77. Marsh P.D, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J. Clin. Periodontol* 2017;44 (Suppl. 18):12–22
78. Gross E.L, Beall C.J, Kutsch S.R, Firestone N.D, Leys E.J, Griffen A.L. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community análisis. *PLoS One.* 2012;20127; e47722.
79. Jiang W, Jiang Y, Li C, Liang J. Investigation of supragingival plaque microbiota in different caries states of Chinese preschool children using denaturing gradient gel electrophoresis. *Microbial ecology.*2011;61:342–352.
80. Peterson S.N, Snesrud E, Liu J, Ong A.C, Kilian M, Schork N.J, Bretz W. The dental plaque microbiome in health and disease. *PLoS One.* 2013;8: e58487.
81. Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Research* 2008;42:409–418.
82. Rudney J.D, Jagtap P.D, Reilly C.S, Chen R, Markowski T.W, Higgins L, Johnson J.E, Griffin T.J. Protein relative abundance patterns associated with sucrose-induced dysbiosis are conserved across taxonomically diverse oral microcosm biofilm models of dental caries. *Microbiome* 2015;19(3):69.
83. Xiao J, et al. The exopolysaccharide matrix modulates the interaction between 3D architecture and virulence of a mixed-species oral biofilm. *PLOS Pathog.* 2012;8: e1002623
84. Guo L, McLean J.S, Lux R, He X, Shi W. The well-coordinated linkage between acidogenicity and aciduricity via insoluble glucans on the surface of *Streptococcus mutans*. *Sci. Rep.* 2015;5:18015
85. Anderson MH. Changing paradigms in caries management. *Curr Opin Dent.* 1992 ;2:157–62.

86. Limeback H. Treating dental caries as an infectious disease. Applying the medical model in practice to prevent dental caries. *Ontario Dentist*. 1996;73:23-5.
87. Simón-Soro A, Mira A. Solving the etiology of dental caries. *Trends Microbiol*. 2015;23:76-82.
88. WHO. Noncommunicable Diseases. (2018). Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
89. FDI & IADR. WHA72 – Follow-Up to the High-Level Meeting on NCDs. (2019). Available online at: <https://www.fdiworlddental.org/wha72-follow-high-level-meeting-ncds>
90. Álvarez J, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*. 2021;44 Issue 7:519-535.
91. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2):72-80.
92. Scannapieco FA. The oral microbiome: its role in health and in oral and systemic infections. *Clin Microbiol Newslett*. 2013;35(20):163-9.
93. Pedersen AML, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *BMC Clin Pathol*. 2005;5(1):1-13.
94. Hu K-F, Chou Y-H, Wen Y-H, Hsieh K-P, Tsai J-H, Yang P, Yang Y-H, Lin C-HR. Antipsychotic medications and dental caries in newly diagnosed schizophrenia: a nationwide cohort study. *Psychiatry Res*. 2016;245:45-50.
95. Abranches J, Miller JH, Martinez AR, Simpson-Haidaris PJ, Burne RA, Lemos JA. The collagen-binding protein Cnm is required for *Streptococcus mutans* adherence to and intracellular invasion of human coronary artery endothelial cells. *Infect Immunity*. 2011;79(6):2277-2284.

96. Lemos J, Palmer S, Zeng L, Wen Z, Kajfasz J, Freires I, Abranches J, Brady L. The biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Spectrum*. 2019;7(1):10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018.
97. Nomura R, Otsugu M, Hamada M, Matayoshi S, Teramoto N, Iwashita N, Naka S, Matsumoto-Nakano M, Nakano K. Potential involvement of *Streptococcus mutans* possessing collagen binding protein Cnm in infective endocarditis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-14.
98. Tanner A, Kressirer C, Rothmiller S, Johansson I, Chalmers N. The caries microbiome: implications for reversing dysbiosis. *Adv Dent Res*. 2018;29(1):78-85.
99. Valm AM. The structure of dental plaque microbial communities in the transition from health to dental caries and periodontal disease. *J Mol Biol*. 2019;431(16):2957-69.
100. Ergöz N, Seymen F, Gencay K, Tamay Z, Deeley K, Vinski S, Vieira A. Genetic variation in *Ameloblastin* is associated with caries in asthmatic children. *Eur Arch Paediatr Dentist*. 2014;15(3):211-16.