



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

***STREPTOCOCCUS DENTISANI* Y SU ACCIÓN
ANTICARIOGÉNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: ADRIEL REUEL CEDEÑO FERNÁNDEZ

DIRECTOR: Mg. JÉSSICA MARÍA SARMIENTO ORDÓÑEZ

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

STREPTOCOCCUS DENTISANI Y SU ACCIÓN ANTICARIOGÉNICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: ADRIEL REUEL CEDEÑO FERNÁNDEZ

DIRECTOR: Mg. JÉSSICA MARÍA SARMIENTO ORDÓÑEZ

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

***Streptococcus dentisani* y su acción anticariogénica. Revisión de la Literatura.**

***Streptococcus dentisani* and its anticariogenic action. Literature Review.**

Adriel Reuel Cedeño Fernández¹, Jessica María Sarmiento Ordóñez² ¹Egresado de la

Carrera de Odontología de la Universidad Católica de Cuenca

²Magíster en Microbiología Docente de la Carrera de Odontología de la Universidad Católica de Cuenca.

*arcedenof14@est.ucacue.edu.ec

*jsarmientoo@ucacue.edu.ec

RESUMEN:

La caries dental es la enfermedad más común de la cavidad bucal, alberga varias especies bacterianas que conviven en armonía entre sí, sin embargo, cuando existe un desequilibrio entre factores intrínsecos y extrínsecos desencadenados en el medio bucal, los patógenos oportunistas se aprovechan y proliferan, estableciendo colonias y nichos. El aumento de microorganismos modifica el pH y como consecuencia de este evento se produce disbiosis, facilitando el aumento de patógenos orales. Los microorganismos probióticos pueden mitigar o neutralizar la proliferación de patógenos. Esta revisión de la literatura tiene como objetivo investigar los mecanismos de acción anticariogénica de *Streptococcus dentisani* sp. nov en relación con *Streptococcus mutans*. Se realizó una búsqueda de artículos científicos en cuatro bases de datos PubMed, Scopus, Proquest y Web of Science correspondientes a los últimos 10 años de antigüedad, donde se encontraron 72 artículos de los cuales se seleccionaron

60. *Streptococcus dentisani* produce bacteriocinas que interactúan en la pared

celular de *S. mutans* que provocan poros que inducen la lisis de la bacteria, a su vez, pueden sobrevivir a pH ácido y elevarlo promoviendo la competencia espacial con otros microorganismos.

Palabras claves: Disbiosis, *Streptococcus mutans*, Probióticos, *Streptococcus oralis subsp. dentisani*.

ABSTRACT:

Dental decay is the most common disease in the oral cavity, it harbors several bacterial species that coexist in harmony with each other; nonetheless, when there is an imbalance between intrinsic and extrinsic factors triggered in the oral environment, opportunistic pathogens take advantage and proliferate, establishing colonies and niches. The increase of microorganisms modifies the pH and as a consequence of this event, dysbiosis occurs, facilitating the increase of oral pathogens. Probiotic microorganisms can mitigate or neutralize the proliferation of pathogens. This literature review aims to investigate the mechanisms of anti-cariogenic action of *Streptococcus dentisani* sp. nov in relation to *Streptococcus mutans*. A search of scientific articles was carried out in four databases PubMed, Scopus, Proquest, and Web of Science corresponding to the last 10 years of antiquity, where 72 articles were found from which 60 were selected. *Streptococcus dentisani* produce bacteriocins that interact in the cell wall of *S. mutans* causing pores that induce lysis of the bacteria, in turn, they can survive at acid pH and raise it promoting spatial competition with other microorganisms.

Keywords: Dysbiosis, *Streptococcus mutans*, Probiotics, *Streptococcus oralis subsp dentisani*

INTRODUCCIÓN

La cavidad bucal es un nicho potencial para la colonización por microorganismos, en donde no sólo se adaptan a los factores ambientales locales, sino que también interactúan con el mismo llegando a un equilibrio con el ambiente bucal¹. El inicio de la colonización microbiana se da en el momento del nacimiento, adquiriéndolos del canal del parto o por cesárea, además la leche materna, también proporciona los primeros habitantes de la cavidad bucal, siendo estas del género *Streptococcus*, y otras especies anaerobias facultativas²⁻³. Conforme el individuo va creciendo, el ambiente bucal también lo hace, facilitando la colonización de más especies microbianas, la interacción con otras personas amplía la adquisición de los microorganismos tanto en variedad como en cantidad, de esta manera llega un momento en donde se encuentra una comunidad completa de microorganismos que interactúan entre ellos mismos y con el huésped de manera favorable. Esto significa que han llegado a un equilibrio se denomina Homeostasis microbiana²⁻⁴.

La caries dental es una manifestación originada por varios factores, uno de ellos la presencia del *S. mutans*, diversos estudios han demostrado que este microorganismo desempeña un papel importante durante la iniciación y desenvolvimiento cariogénico debido a que puede fermentar los carbohidratos de la dieta y fermentarlos hasta producir ácidos orgánicos capaces de destruir los tejidos dentales mineralizados¹⁻⁶.

La etiología de la caries dental es muy diversa y compleja, sin embargo, se ha detectado que las personas con caries activa, al igual que las personas sin caries comparten el 50% del microbioma supragingival, no obstante géneros como

Streptococcus spp., *Veillonella spp.*, y *Actinomyces spp.* predominan en procesos cariosos a diferencia del *S. mutans* que se muestra abundante en lesiones cariosas iniciales, pero casi imperceptible en lesiones cavitadas o que llevan un proceso de progresión, por esto se considera un patógeno impulsador de la caries dental⁷.

S. dentisani actúa como modulador e inhibidor del *S. mutans* produciendo péptidos que actúan como bacteriocinas, esta peculiaridad ayudaría a comprender la función protectora de *S. dentisani* dentro de la cavidad bucal sana, frente a la presencia de patógenos como *S. mutans*. Además, estos resultados ayudarían a clasificar a *S. dentisani*, como agente probiótico⁸.

En la actualidad se busca establecer la adición de agentes probióticos como microorganismos que realicen un beneficio al huésped en este caso con fines preventivos ante la aparición de la caries dental, de tal manera esta revisión de literatura indaga acerca de aspectos microbiológicos que establezcan los mecanismos de acción del *S. dentisani* que inducen al control cariogénico en relación al *S. mutans*.

DISBIOSIS

El microbioma humano se distribuye por los distintos compartimentos del cuerpo muy diverso y variable entre individuos. El tracto gastrointestinal y la cavidad bucal representan la mayor parte del ecosistema microbiano. La relación entre el microbioma y el huésped es activa, existen muchos factores de estilo y calidad de vida que pueden causar un desbalance del mismo. La cavidad bucal mantiene un sin número de comunidades microbianas distintas entre sí, asociadas

directamente a la salud bucal y general. Para mantener un correcto estado de salud y lograr prevenir la enfermedad, es necesario considerar al huésped junto a la microbiota como un conjunto^{1, 9, 10, 11}.

Se considera que la colonización microbiana oral tiene lugar después del nacimiento; sin embargo, estudios recientes han llamado la atención de la comunidad científica puesto que revelan la presencia de esta colonización del microbioma humano antes del nacimiento. Estudios establecen la presencia de microorganismos en el líquido amniótico hasta aproximadamente 70% de las embarazadas, habiendo presencia de microorganismos bucales, como *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Prevotella* y *Porphyromonas*, en la placenta humana¹²⁻¹⁴.

CARIES DENTAL

La caries dental es considerada en la actualidad la manifestación bucal más prevalente afectando entre un 80 a 90% de la población mundial. En la niñez esta es 5 veces más prevalente respecto al asma, la cual ocupa el segundo lugar. Es de origen multifactorial donde la ingesta de carbohidratos simples parece ser el factor que induce a la microbiota supragingival hacia la disbiosis. Es una enfermedad que se manifiesta cuando los factores medioambientales involucrados en el cambio de la comunidad bacteriana pasan de un estado homeostático a uno disbiótico, dicho estado promoverá la manifestación de la enfermedad¹⁵⁻¹⁶. Una dieta rica en azúcares inducirá a las bacterias a la producción de ácidos y al descenso del pH del medio bucal. Un estudio realizado en personas sometidas a la ingesta de alimentos mediante la metatranscriptómica ha demostrado que existen genes que median la

producción de ácidos antes, durante y después de ingerir los alimentos, así como las vías de señalización que coordinan los mecanismos para la producción de los ácidos y los fenómenos desencadenados por el estrés acidógeno^{11, 17, 18,19}.

Si el consumo de carbohidratos cesa o es mínimo, el pH aumentará, caso contrario disminuirá, modificando el ambiente hacia uno que favorezca la proliferación de bacterias acidúricas, las cuales producirán ácido adicional y desmineralizarán el esmalte^{11, 18, 20, 21, 22}.

S. mutans

Es un coco Gram positivo, con disposición en cadena, no móvil, catalasa negativo, sintetizador de ácido láctico con la capacidad de acidificar un medio neutro en aproximadamente, 24 horas²³.

Se lo considera uno de los factores etiológicos más importantes en el desarrollo de la caries dental, es una bacteria que tiene la capacidad de adquirir nuevas propiedades que permiten su eficiente patogenicidad, las mismas que determinan su virulencia en condiciones ambientales específicas^{6, 23, 24, 25}.

Se han identificado los siguientes serotipos: c, e, f y k, en el que el serotipo c representa aproximadamente el 70% de muestras aisladas de placa dental²³⁻²⁸. Además, este patógeno es conocido como cariogénico, en algunas ocasiones se considera que puede llegar a causar bacteremia y endocarditis infecciosa²³⁻²⁸.

La patogenicidad del *S. mutans* está relacionada directamente a 1) la capacidad de generar biopelículas en superficies sólidas, y esto a su vez les permite adjuntarse unas con otras hasta formar disposiciones tridimensionales, y 2) la producción de polisacáridos extracelulares insolubles que sirven como andamio

para la estructura de la biopelícula, ésta ofrece una resistencia antibiótica y le permite soportar los cambios ambientales del medio dónde coloniza²³⁻²⁸.

El *S. mutans* tiene la habilidad de adaptarse a medios que sufran cambios abruptos y esenciales, favorables para ellos especialmente cuando existe una disminución del pH dentro de la placa dentobacteriana, esta propiedad lo enmarca a ser el principal microorganismo relacionado a la aparición de la caries. Los carbohidratos captados por el huésped son el sustrato ideal para las bacterias ácido-sintetizadoras cuyos productos tales como: ácido fórmico, láctico, acético y propiónico permanecen en la superficie del diente. El mecanismo por el cual el *S. mutans* prolifera en pH ácidos se denomina tolerancia al ácido, el cual incluye factores transcripcionales y fisiológicos, por el cual, tiende a formar redes y vías que protegen el citoplasma y los ácidos grasos contenidos en su membrana plasmática, gracias a la cual logra proteger sus elementos vitales asegurando su supervivencia durante el estrés celular²³⁻²⁸.

PROBIÓTICOS

Son microorganismos no patógenos que proporcionan un beneficio para la salud del huésped, actúan a través de la resistencia a la colonización y/o la modulación del sistema inmunitario²⁹⁻³¹. Del mismo modo, los estudios sugieren que los probióticos tienen el potencial de modificar la microbiota oral y se están investigando para prevenir o tratar enfermedades de la cavidad bucal, como la caries dental y las enfermedades periodontales que se asocian con un cambio en la composición microbiana, la actividad de la biopelícula, y la consiguiente reacción del huésped³²⁻³⁷. Las cepas pertenecientes a los géneros *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium* son las que más se investigan como probióticos.

Las especies de estos taxones son miembros de la microbiota normal del tracto gastrointestinal y algunas especies colonizan preferentemente la cavidad oral³⁷. Por lo tanto, a la hora de seleccionar las especies de probióticos adecuados, debe tenerse en cuenta el hábitat oral normal y su asociación con la salud^{10, 11, 38, 39,40}.

Recientemente, se ha descubierto otro mecanismo por el que los comensales pueden afectar específicamente a la aptitud de *S. mutans*. La mayoría de los aislados de *S. mutans* son portadores del sistema de dos componentes ComDE, que es necesario para la activación de la transcripción de una serie de genes que codifican bacteriocinas lantibióticas y no lantibióticas, pequeños péptidos que presentan una actividad antimicrobiana contra otras especies⁴¹⁻⁴⁷. Para determinar a una bacteria como probiótico necesita tener ciertas propiedades. (Tabla 1)^{10, 46, 47}.

Tabla 1: Propiedades que necesita un probiótico de la cavidad oral.

Seguras para el consumo humano	Que no contengan factores de virulencia con acciones patógenas al huésped y que no sean hemolíticas.
Ubicación en cavidad oral	Que sean capaces de sobrevivir, adaptarse y establecerse en cavidad bucal. Es imperativo que el probiótico tenga la capacidad para establecerse en el sitio del desarrollo patológico, es decir en el caso de la caries dental es necesario que se adhiera a los tejidos duros del diente para que inhiba o enfrente la colonización de los ácido-productores.
Producción de sustancias antimicrobianas	La producción de sustancias inhibitorias es un factor vital en la selección de un probiótico, ya que brinda cierta ventaja para sobrevivir y mantenerse en los nichos ecológicos habitados por patógenos.
Capacidad tecnológica de producción	Microorganismos que sean fáciles de cultivar y que no pierdan su viabilidad durante la producción y almacenamiento

Ausencia de resistencia adquirida a antibióticos	Varios de estos probióticos tienen relación íntima con bacterias oportunistas es así que puede suceder una transferencia de resistencia proceso que se tiene que evitar. No obstante se debe tener un registro de susceptibilidad antibiótico para prevenir bacteriemias.
Otras características	Necesitan la capacidad de producir metabolitos que establezcan las condiciones de la cavidad oral, así como no producir compuestos derivados del azufre para potenciar la acción de bacterias sintetizadoras de compuestos volátiles y sulfúricos

Descubrimiento del *Streptococcus dentisani sp.nov*

La bacteria *Streptococcus dentisani sp.nov*, fue descubierta por primera vez en 2011 tras un estudio realizado por la Fundación FISABIO en Valencia, España. En él, se compararon muestras de placa dental de 10 individuos que nunca anteshabían padecido de caries dentales, y se observó la ausencia total de entes cariogénicos como el *S. mutans* y *S. sobrinus*^{47, 49}. Luego, se procedió a la siembra y cultivo de las muestras en agar infusión cerebro corazón (ICC), agar sangre (AS), agar Brucella, agar chocolate (ACh), agar Luria (Miller's LB) y agar soja y tripticaseína (TSA) (Condalab-Pronadisa), bajo atmósfera de aerobiosis a 37°C durante 24 y 72 horas; obteniendo 249 aislados, de los que se seleccionaron 16 con perfil de cocos⁴⁷⁻⁴⁸.

Mediante ensayos de inhibición, se determinó que los aislados constaban de capacidad inhibitoria de los acidógenos *S. mutans* y *S. sobrinus*; es así que con ayuda de PCR del gen ribosómico 16S, se distinguieron 2 nuevas cepas con distinta eficiencia probiótica en condiciones de aerobiosis y anaerobiosis. Posteriormente, se procedió a la clasificación taxonómica según los estándares del grupo OMS/FAO; inicialmente, la especie fue designada como *Streptococcus anticariensis*, y luego como *Streptococcus dentisani sp.nov*⁴⁷⁻⁴⁹.

***S. dentisani* como un potencial probiótico**

Esta bacteria con forma de coco crece en colonias de aproximadamente 1,5 mm de diámetro, es un anaerobio facultativo y tiene un pH óptimo de 7, aunque resiste condiciones moderadamente ácidas⁴⁸.

La bacteria *Streptococcus dentisani sp.nov*, pertenece al grupo *mitis*, puede ser atribuida como un probiótico para el ecosistema oral humano por dos razones. En primer lugar, esta especie ha demostrado producir al menos 8 pequeños péptidos hidrofóbicos denominados bacteriocinas, de las cuales se han identificado solo 5, donde al actuar en conjunto inducen a la creación de estrés e inhibición de la envoltura celular de bacterias de carácter patógeno. De tal manera que podrían inducir a la formación de vesículas en las superficies bacterianas, y en otros casos, desencadenar la formación de poros o lisis total de la célula. Como segundo aspecto determinante a esta atribución, consta el incremento del pH de la cavidad oral a través de la producción de amonio, tras el metabolismo de la arginina, donde existe una modificación del ambiente acidógeno en el que se desarrollan y proliferan ciertos agentes patógenos^{10, 48, 50}.

Ensayos clínicos realizados en 59 pacientes seleccionados aleatoriamente 29 de ellos para el grupo de placebo y 30 para el grupo de probióticos, demostraron que ante la aplicación tópica de una cepa del *S. dentisani* después de 15 días se observó en el grupo placebo descenso en los niveles de pH, así como el aumento en la producción de ácido láctico, lo que sugiere que los niveles de placa dental no variaron y que el ácido láctico fue el responsable del descenso del pH, cabe señalar que uno de los principales patógenos orales que fermenta carbohidratos y sintetiza este ácido es el *S. mutans*⁵¹. Sin embargo, en el grupo probióticos no

existió variación en los niveles de pH lo que nos indica que la colonización del *S. dentisani* se da aún con disminución de la placa dental aunque este factor fue regulado en ambos grupos mediante calibración del cepillado dental y el suministro de pasta dental a 1.450 ppm de flúor. No obstante aún no se ha establecido si la acción del *S. dentisani* requiere de un control de higiene oral o es indistinto en la inhibición del *S. mutans*⁵².

Ante cambios en el pH como mecanismo de defensa del *S. mutans*, el *S. dentisani* muestra adaptación y a su vez aumento en la producción de ácido láctico como mecanismo de supervivencia, sin embargo, una vez adaptado comienza la producción de peróxido de hidrógeno y elevación del pH, hasta cercanos al pH neutro, de esta manera aparece un mecanismo de acción esporádico llamado competencia espacial⁵³⁻⁵⁵.

MECANISMOS BACTERIANOS QUE INDUCEN AL CONTROL CARIOGÉNICO

Bacteriocinas

Son péptidos de 30 a 60 aminoácidos de carácter antimicrobiano biológicamente activo, que se sintetizan en los ribosomas de determinadas especies bacterianas. Estos, pueden ser procesados o no por enzimas de modificación postranduccional, y posteriormente enviadas al medio extracelular hasta contactar con cepas similares o diferentes de la misma especie, causando un efecto comúnmente beneficioso en la capa diana de células cercanas. En el caso de las bacteriocinas producidas por el *S. dentisani*, actúan en la pared celular de patógenos como el *S. mutans* de forma que modifica genéticamente la estructura; resultando en la aparición de poros, y en la posterior lisis de esta⁵⁶.

Incremento del pH oral

Como mencionamos anteriormente, esta bacteria actúa como amortiguadora de ácidos gracias a la producción de amonio a partir del metabolismo de la arginina; donde los metabolitos de bajo pH procedentes de otras especies se inhiben gracias a su acción. Asimismo, es importante mencionar que el pH óptimo para la proliferación del *S. dentisani* se halla en un intervalo de 6 a 7,5; una reducción de este factor podría significar una reducción de crecimiento de la especie^{9, 60}.

Conclusión

Streptococcus dentisani sp.nov no solo evita el desarrollo de caries dentales, sino que actúa a manera de una barrera protectora de todo el ecosistema oral; debido a que sus mecanismos de acción, producen bacteriocinas que interactúan en la pared celular del *S. mutans*, provocando poros que inducen lisis de la pared bacteriana, a su vez tiene la capacidad de sobrevivir a pH ácido y elevarlo promoviendo la competencia espacial con otros microorganismos, de tal manera que se enmarca como un probiótico potencial al poseer propiedades inhibitorias contra bacterias que promueven el desarrollo cariogénico, le permiten actuar favorablemente para sus portadores, estudios sobre esta nueva cepa son esperanzadores en la lucha contra la aparición de caries en escolares gracias a su aplicación tópica según su forma farmacéutica provocando la disrupción de la película patógena en la cavidad bucal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chimenos-Küstner E, et al. Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma. Med Clin (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.05.036>

2. Kilian M. The oral microbiome - friend or foe? Eur J Oral Sci. 2018 Oct; 126 Suppl 1:5-12. doi: 10.1111/eos.12527. PMID: 30178561.
3. Reid G, Kumar H, Khan AI, Rautava S, Tobin J, Salminen S. The case in favour of probiotics before, during and after pregnancy: insights from the first 1,500 days. Benef Microbes. 2016 Jun; 7(3):353-62. doi: 10.3920/BM2015.0140. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26839074.
4. Escobedo EA. The importance of homeostasis in oral and systemic health. Rev ADM. 2021; 78(1):48-50. doi: 10.35366/98387.
5. Reyes Pillajo Ivonne Yesenia, Villacres Clara Elena, Santacruz Terán Stalin Gustavo, Castro García Marlon Reinaldo, Chávez Campuzano María Fernanda, Armas Vega Ana Del Carmen. Efecto antibacteriano y antioxidante de frutos rojos ecuatorianos sobre *streptococcus mutans*: estudio in vitro. Odontología Vital [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 July 28]; (31): 23-30. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S165907752019000200023&lng=en.
6. Banas, J.A., Drake, D.R. Are the *mutans streptococci* still considered relevant to understanding the microbial etiology of dental caries?. BMC Oral Health 18, 129 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0595-2>
7. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. Immunol Lett (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017>
8. Ortiz Flores, Rodolfo Matias; Porta, María Cecilia; Sasso, Corina Verónica; *Streptococcus dentisani* y su rol probiótico en el desarrollo de caries dentales; Universidad Nacional de Cuyo. Facultad de Odontología; Facultad de Odontología; 13; 2; 12-2019; 7-12

9. Requena T, Velasco M. Microbioma humano en la salud y la enfermedad.

Rev Clin Esp. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.07.004>
10. Angarita-Díaz MP. Probióticos y su relación con el control de caries.

Revisión de tema. Rev Fac Odontol Univ Antioq 2016; 28(1): 179-202. DOI:
<http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v28n1a10>
11. Mira A. Oral Microbiome Studies: Potential Diagnostic and Therapeutic Implications. Adv Dent Res. 2018 Feb; 29(1):71-77. doi: 10.1177/0022034517737024. PMID: 29355422
12. Xiao J, Fiscella KA, Gill SR. Oral microbiome: possible harbinger for children's health. Int J Oral Sci. 2020 Apr 30; 12(1):12. doi: 10.1038/s41368-020-0082-x. PMID: 32350240; PMCID: PMC7190716.
13. Avagimyan A, Manukyan I, Navasardyan G, Chelidze K, Risovaniy S. [El Impacto Aterógeno De La Disbiosis De La Cavidad Oral (Revisión)]. Noticias médicas de Georgia. 2020 julio-agosto (304-305): 69-74. PMID: 32965252.
14. Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome.

Arch Microbiol. 2018 May; 200(4):525-540. doi: 10.1007/s00203-018-1505-3. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572583.
15. Meurman JH, Stamatova IV. Probiotics: evidence of oral health implications. Folia Med (Plovdiv) 2018; 60(1):21-9. doi: 10.1515/folmed- 2017-0080
16. Castañeda C, Pacheco Y, Cuesta R. Implications of the oral microbiota in the health of the digestive system. Dilemmas contemp. educ. policy values[online]. 2021, vol.8, n.spe3, 00060. Epub 30-Aug-2021. ISSN 2007-7890. <https://doi.org/10.46377/dilemmas.v8i.2742>.

17. Arponen S. Mibrobiota oral y estilo de vida como base para la salud oral y sistémica. El dentista Moderno. 2019; julio/agosto: pag 18-20
18. Castro LG, Tello-Guerrero G, Álvaro-Ordoñez L, de Priego GP-M. Caries Dental y Microbiota. Revisión. Rev cient odontol [Internet]. 2017 [citado el 22 de julio de 2021]; 5(1). Disponible en: <https://revistas.cientifica.edu.pe/index.php/odontologica/article/view/347>
19. Scharnow, A. M., Solinski, A. E., & Wuest, W. M. Targeting *S. mutans* biofilms: a perspective on preventing dental caries. MedChemComm. 2019. doi:10.1039/c9md00015a
20. Jara Porroa JJ, De la Cruz Sedano GS, Ventura Flores AK, Perona Miguelde Priego GA. Herramientas actuales para el diagnóstico, manejo y control de la caries dental. Parte I. Rev Cient Odontol (Lima). 2019; 7 (2):86-96.
21. Calle-Sánchez MJ, Baldeon-Gutiérrez RE, Curto-Manrique J, Céspedes- Martínez DI, Góngora-León IA, Molina- Arredondo KE, Perona-Miguel dePriego GA. Teorías de caries dental y su evolución a través del tiempo: Revisión de literatura. Rev Cient Odontol (Lima). 2018; 6 (1): pp. 98-105. Disponible en: <https://doi.org/10.21142/2523-2754-0601-2018-98-105>
22. 22. Fernández O, Rodríguez P, Flores-Asenso M, Mobili-Rocaró D, Aguilera MC. The microbiome and the human viroma: a new perspective in oral systemic pathologies. Bibliographic review. Odontol Sanmarquina [Internet]. Aug 3, 2020 [cited 2021 Sep 29, 2021]; 23(3):271-9. Available from: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/17606>

23. Ojeda-Garcés JC, Oviedo-García E, Salas LA. *Streptococcus mutans* y caries dental. Rev. CES Odont. 2013; 26(1) 44-56
24. Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014 Apr; 33(4):499-515. doi: 10.1007/s10096-013-1993-7. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24154653; PMCID: PMC3953549.
25. Gamboa F, Plazas L, Dabeiba-Adriana García, Aristizabal F, Ana-Lucía Sarralde, Claudia-Patricia Lamby, Abba M. Presence and count of *S. mutans* in children with dental caries: before, during and after a process of oral health education. Acta Odontol. Latinoam. 2018; Vol. 31 N° 3 / 2018 / 156-163. Available from: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/105870>
26. Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, Abranches J, Brady LJ. 2019. The Biology of *Streptococcus mutans*. Microbiol Spectrum 7(1):GPP3-0051-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0051-2018.
27. Nomura R, Matayoshi S, Otsugu M, Kitamura T, Teramoto N, Nakano K. Contribution of severe dental caries induced by *Streptococcus mutans* to the pathogenicity of infective endocarditis. Infect Immun. 2020; 88:e00897-19. <https://doi.org/10.1128/IAI.00897-19>.
28. Delgadillo AJR, Espinoza ESB, Campodónico RCH, et al. Presencia de *Streptococcus mutans* Genotipo C en niños y adolescentes peruanos con caries. Odovtos-Int J Dent Sc. 2018; 20(3):105-113.
29. Twetman S. Prevention of dental caries as a non-communicable disease. Eur J Oral Sci 2018; 126(Suppl. 1): 19–25. DOI: 10.1111/eos.12528.
30. Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jané-Salas E. Probiotics and oral health: A systematic review. Med Oral

Patol Oral Cir Bucal. 2017 May 1; 22(3):e282-e288. doi: 10.4317/medoral.21494. PMID: 28390121; PMCID: PMC5432076.

31. Alok A, Singh ID, Singh S, Kishore M, Jha PC, Iqbal MA. Probiotics: A New Era of Biotherapy. *Adv Biomed Res* 2017; 6:31. DOI: 10.4103/2277-9175.192625
32. Orellana-Centeno JE, MoralesCastillo V. Los probióticos y su relación en la odontología preventiva. *Avan C Salud Med* 2019; 6 (4):116-121.
33. Hernández Y, Aranda S, Goldaracena MP. Efecto de probióticos en capacidad buffer y viscosidad de pacientes de 7-15 años de la Facultad de Estomatología de UASLP. *Rev Mex Med Forense*, 2019, 4(supl 2):22-25
34. Zaura E & Twetman S. Critical Appraisal of Oral Pre- and Probiotics for Caries Prevention and Care. *Caries Research*. 2019; 1–13. doi:10.1159/000499037
35. Amargianitakis M, Antoniadou M, Rahiotis C, Varzakas T. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Dental Caries. New Perspectives, Suggestions, and Patient Coaching Approach for a Cavity-Free Mouth. *Appl. Sci.* 2021, 11, 5472. <https://doi.org/10.3390/app11125472>
36. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2016; 48:16– 25
37. Jørgensen MR, Castiblanco G, Twetman S, Keller MK. Prevention of caries with probiotic bacteria during early childhood. Promising but inconsistent findings. *Am J Dent*. 2016 Jun; 29(3):127-31. PMID: 27505986.

38. Allaker RP, Stephen AS. Use of Probiotics and Oral Health. *Curr Oral Health Rep.* 2017; 4(4):309-318. doi: 10.1007/s40496-017-0159-6. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29201598; PMCID: PMC5688201.
39. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res.* 2018 Apr; 97(4):371- 380. doi: 10.1177/0022034517742139. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29195050.
40. Baker JL and Edlund A Exploiting the Oral Microbiome to Prevent Tooth Decay: Has Evolution Already Provided the Best Tools? *Front. Microbiol.* 2019; 9:3323. doi: 10.3389/fmicb.2018.03323
41. Loera-Muro A., A. Barraza y M.G. Caamal-Chan. Diálogo entre bacterias ¿cómo se comunican las bacterias? *Recursos Naturales y Sociedad*, 2019. Vol. 5 (1): 24-39. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2019.05.05.01.0003>
42. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, Richards VP, Brady LJ, Lemos JA. Biology of Oral *Streptococci*. *MicrobiolSpectr.* 2018 Oct;6(5):10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. PMID: 30338752; PMCID: PMC6287261.
43. Sivamaruthi, BS, Kesika, P. y Chaiyasut, C. Una revisión del papel de la suplementación probiótica en la caries dental. *Probióticos y Antimicro. Prot.* 12, 1300-1309 (2020). <https://doi-org/10.1007/s12602-020-09652-9>
44. Ip DJ, Hull W, Bremgartner MJ, Atherly TA, Christian KN, Killeen M, DupuisMR, Schultz AC, Chakraborty B, Lee K, Wang DS, Afzal V, Chen T, BurneRA. In vivo colonization with candidate oral probiotics attenuates

- Streptococcus mutans* colonization and virulence. Appl Environ Microbiol. 2021; 87:e02490-20.
45. Lee K, Kaspar J, Rojas G, Walker A, Burne R. A single system detects and protects the beneficial oral bacterium *Streptococcus sp. A12* from a spectrum of antimicrobial peptides. molecular microbiology. 2021; Vol 116,Num 1: 211-230. Available from: <https://doi.org/10.1111/mmi.14703>
46. Saiz P, Taveira N, Alves R. Probiotics in Oral Health and Disease: A Systematic Review. Applied Sciences. 2021; 11(17):8070. <https://doi.org/10.3390/app11178070>
47. Esteban-Fernández A, Ferrer MD, Zorraquín-Peña I, López-López A, Moreno-Arribas MV, Mira A. In vitro beneficial effects of *Streptococcus dentisani* as potential oral probiotic for periodontal diseases. J Periodontol. 2019 Nov;90(11):1346-1355. doi: 10.1002/JPER.18-0751. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31111495.
48. Camelo-Castillo A, Benítez-Páez A, Belda-Ferre P, Cabrera-Rubio R, Mira A. *Streptococcus dentisani sp. nov.*, a novel member of the mitis group. Int J Syst Evol Microbiol. 2014 Jan; 64(Pt 1):60-65. doi: 10.1099/ijs.0.054098-0. Epub 2013 Sep 4. Erratum in: Int J Syst Evol Microbiol. 2014 Mar; 64(Pt 3):1073. PMID: 24006481.
49. Angarita-Díaz MP, Díaz JA, Tupaz HA, López-López A, Forero D, Mira A, et al. Presence of *Streptococcus dentisani* in the dental plaque of children from different Colombian cities. Clin Exp Dent Res. 2019; 5(3):184–90.
50. Llena C, Almarche A, Mira A, López MA. Antimicrobial efficacy of the supernatant of *Streptococcus dentisani* against microorganisms implicated in root canal infections. J Oral Sci. 2019; 61(1):184-194. doi: 10.2334/josnusd.18-0239. PMID: 30918216.

51. Bizzini B, Pizzo G, Scapagnini G, Nuzzo D, Vasto S. Probiotics and oral health. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, Vol. 18, No. 34 5523.
52. Ferrer MD, López-López A, Nicolescu T, Perez-Vilaplana S, Boix-Amorós A, Dzidic M, Garcia S, Artacho A, Llena C, Mira A. Topic Application of the Probiotic *Streptococcus dentisani* Improves Clinical and Microbiological Parameters Associated With Oral Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Aug 31; 10:465. doi: 10.3389/fcimb.2020.00465. PMID: 32984080; PMCID: PMC7488176.
53. Cheng, X., Redanz, S., Cullin, N., Zhou, X., Xu, X., Joshi, V., Kreth, J. Plasticity of the Pyruvate Node Modulates Hydrogen Peroxide Production and Acid Tolerance in Multiple Oral Streptococci. *Applied and Environmental Microbiology*. 2017; 84(2). doi:10.1128/aem.01697-17
54. Twetman S, Jørgensen Mr, Keller Mk. Fifteen years of probiotic therapy in the dental context – what has been achieved? *J Calif Dent Assoc* 2017; 45: 539–545
55. Mahasneh SA, Mahasneh AM. Probiotics: A Promising Role in Dental Health. *Dentistry Journal*. 2017; 5(4):26. <https://doi.org/10.3390/dj5040026>
56. Análisis de marcadores bioquímicos, microbiológicos y clínicos relacionados con la caries dental [Internet]. *Gacetadental.com*. 2018[citado el 22 de julio de 2021]. Disponible en: <https://gacetadental.com/2018/09/analisis-de-marcadores-bioquimicos-microbiologicos-y-clinicos-relacionados-con-la-caries-dental-73887/>
57. Ferrer MD, Pérez S, López AL, Sanz JL, Melo M, Llena C, et al. Evaluación de marcadores clínicos, bioquímicos y microbiológicos relacionados con la caries dental. *Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud*

Pública [Internet]. MDPI AG; 4 de junio de 2021; 18 (11): 6049. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18116049>

58. López-López A, Camelo-Castillo A, Ferrer MD, Simon-Soro Á and Mira A(2017) Health-Associated Niche Inhabitants as Oral Probiotics: The Case of *Streptococcus dentisani*. Front. Microbiol. 8:379.doi: 10.3389/fmicb.2017.00379
59. Parul Chugh, Renuka Dutt, Anuradha Sharma, Neeru Bhagat, Mahesh S.Dhar. A critical appraisal of the effects of probiotics on oral health. Journal of Functional Foods. Volume 70. 2020. 103985. ISSN 1756-4646. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103985>.
60. Ferrer MD, López-López A, Nicolescu T, Salavert A, Méndez I, Cuñé J, Llena C, Mira A. A pilot study to assess oral colonization and pH buffering by the probiotic *Streptococcus dentisani* under different dosing regimes. Odontology. 2020 Apr; 108(2):180-187. doi: 10.1007/s10266-019-00458-y. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31531771.