



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO:
REGENERACIÓN DENTAL**

Autor: Alberto Montes Gutiérrez

Fecha: Septiembre 2020

Tutor: Sussette Padilla Mondejar

ÍNDICE

1	RESUMEN	3
2	OBJETIVOS	4
3	INTRODUCCIÓN	4
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
	4.1 APICOFORMACIÓN	5
	4.1.1 APICOFORMACIÓN CON HIDRÓXIDO DE CALCIO	5
	4.1.2 APICOFORMACIÓN CON MTA	7
	4.1.3 APICOFORMACIÓN COMBINADA	8
	4.2 REVASCULARIZACIÓN PULPAR	10
	4.3 TÉCNICAS EN EXPERIMENTACIÓN	11
	4.3.1 CON CELULAS MADRE	11
	4.3.2 LÁSER DE BAJA FRECUENCIA	14
	4.3.3 REGENERACIÓN DEL ESMALTE	14
5	CONCLUSIÓN	16
6	BIBLIOGRAFÍA	17

1) RESUMEN

La regeneración dental consiste en, mediante la aplicación de los conocimientos de la endodoncia regenerativa (que no sustitutiva) y la ingeniería tisular, lograr la formación original de la pieza dental tras sufrir un daño por traumatismos, infecciones y, lo más común, por caries. Se han ido desarrollando en estas últimas décadas una serie de procedimientos como puede ser la apicoformación con distintos materiales o la revascularización pulpar, más enfocados en la regeneración de la zona radicular, que nos ha llevado a pensar que la regeneración dental es posible, contrario a lo que se creía hace no mucho tiempo.

A medida que avanza el tiempo, se realizan cada vez más investigaciones que nos acercan más y más a lograr el objetivo de formar de nuevo un diente por completo y no solo la zona radicular que ha sufrido daños o que se ha perdido. Actualmente los estudios se centran en la estimulación (con láser de baja potencia, por ejemplo) de las células madre presentes en la propia estructura dental del paciente, para que por sí solo llegue a la regeneración dental. Se están estudiando los mecanismos que llevan al crecimiento dental continuo en los incisivos de roedores para entender como reactivar este proceso en sus molares y así aplicarlo en los humanos. Además, se ha desarrollado un nuevo material a base de nanopartículas de fosfatos de calcio que permite la regeneración del esmalte de un modo, por ahora, experimental.

Palabras clave: regeneración dental, endodoncia regenerativa, ingeniería tisular, apicoformación, revascularización pulpar, células madre.

ABSTRACT

Dental regeneration consists of, by applying the knowledge of Regenerative Endodontics (not substitute endodontics) and tissue engineering, achieving the original formation of the tooth after suffering damage, due to trauma, infections and, most commonly due to cavities. In recent decades, several procedures have been developed, such as apicoformation with different materials or pulp revascularization, focused on the regeneration of the root zone, which has led us to think that dental regeneration is possible, contrary to what was believed not long ago.

As time progresses, more and more research are being carried out that brings us closer and closer to achieving the goal of re-forming a tooth, completely and not just the root area, which has suffered damage or has been lost. Currently, studies are focused on the stimulation (with low-power laser, for example) of stem cells present in the patient's own dental structure, so that dental regeneration can be achieved on its own. The mechanisms that lead to continuous dental growth in the incisors of rodents are being studied to understand how to reactivate this process in their molars and thus apply it in humans. In addition, a new material based on calcium phosphate nanoparticles has been developed that allows the regeneration of enamel in a experimental way, nowadays.

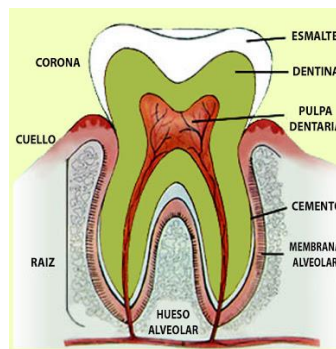
Key words: dental regeneration, regenerative endodontics, tissue engineering, apicoformation, pulp revascularization, stem cells.

2) OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es reflejar la viabilidad de la regeneración dental en la actualidad. Así como poner de manifiesto los problemas a resolver, los avances científicos y procedimientos que se han llevado a cabo en este ámbito a lo largo de los años, así como las previsiones de cara al futuro.

3) INTRODUCCIÓN

La estructura dental se divide en corona (la parte más externa), cuello (une la corona con la raíz) y raíz (insertada en la estructura ósea). El esmalte protege la corona, puede sufrir daños o desgaste con el paso del tiempo. Bajo esta capa se encuentra la dentina que rodea la pulpa dental. (Figura 1) La pulpa está formada por vasos sanguíneos encargados de nutrir al diente, por ello en caso de necrosis es fundamental su regeneración.



(Figura 1) Estructura dental

La regeneración dental está relacionada con una serie de disciplinas, entre las cuales se encuentran tanto la endodoncia regenerativa como la ingeniería tisular. La endodoncia regenerativa consiste en la formación de tejidos para reemplazar la pulpa dental, debido a un traumatismo, a una pulpa enferma o incluso desaparecida. Es decir, la endodoncia regenerativa, promueve la restauración del tejido dañado. Dentro de esta disciplina podemos encontrar, por ejemplo, la regeneración endodóntica o la revascularización pulpar. La ingeniería tisular, por su parte, aplica los principios de ingeniería y ciencias de la salud, con el objetivo de desarrollar sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren la función del tejido afectado. Por tanto, la ingeniería tisular capta los principios aportados por la endodoncia regenerativa para alcanzar, de este modo, el objetivo principal de ambas disciplinas cuando se aplican en el ámbito dental: la regeneración de la pulpa dental. (1)

La regeneración dental ha tenido un gran desarrollo en los últimos años. Hasta hace poco, se pensaba que no se podía devolver una pieza dental a su estado original tras sufrir algún daño, ya sea por caries o traumatismo, pero los estudios llevados a cabo entre los últimos 30 y 40 años han abierto una serie de líneas de investigación que invitan a ser optimistas y pensar que, en un periodo de tiempo no muy largo, podremos acabar con las endodoncias y coronas, y a partir de células madre, estimulación con láser y/o nuevos materiales, conseguir la formación total de la pieza dental.

Previo a estos últimos 40 años, no existía nada parecido a la regeneración dental. Por el contrario, solo se sustituían las partes dañadas del diente por otros materiales inertes, por ejemplo, las amalgamas de Hg, Ag, Sn, y Cu, para sustituir el esmalte y la dentina. Cuando

estos daños afectan a una gran parte del diente, se utilizan coronas o fundas para proteger el resto del diente. Cuando las caries son muy profundas se realizan endodoncias, que consisten en eliminar totalmente la pulpa dental. Las primeras endodoncias datan de hace más de 2200 años y aún siguen siendo lo más viable en cuanto a tiempo y dinero cuando se producen daños en el diente. Ninguno de estos métodos regenera el diente, tan solo son tratamientos restaurativos para sustituir tejidos dañados.

A lo largo de este tiempo, se han ido desarrollando varios materiales, con este objetivo de regenerar la pulpa dental. En primer lugar, se utilizó hidróxido de calcio, más adelante MTA (mineral trióxido agregado, formado principalmente por silicato tricálcico, aluminato tricálcico, óxido tricálcico y óxido de silicio) y, por último, se trabaja en la actualidad con una combinación de ambos materiales.

Posteriormente, se han ido abriendo caminos de investigación para lograr la regeneración dental a través de células madre, como en la revascularización pulpar. Con este procedimiento, en el que se comprobó que se podía recuperar tejido necrosado a partir de las células madre del propio individuo, se desarrollaron investigaciones centradas en utilizar las células madre propias para lograr la regeneración dental completa. En estos estudios se descubrieron distintas vías necesarias para el crecimiento dental, las vías de la proteína Homólogo Sonic Hedgehog (SHH) y de la Proteína Morfogenética Ósea (BMP), además de descubrir el gen DLK1 que es un gen clave para la activación de células madre implicadas en la regeneración tisular. Otro camino de investigación es la estimulación de las células madre con láser de baja frecuencia.

Las últimas investigaciones están relacionadas con nanopartículas de fosfatos de calcio para la regeneración del esmalte, conocidas como CPIC: *calcium phosphate ion clusters*. El reto es conseguir que estas nanopartículas se mantengan estables para conseguir la estructura nanométrica de esmalte. Recientemente se reportó un nuevo trabajo donde se logra la estabilización de estas partículas, en aglomerados de aproximadamente 1.5 nm, gracias a la trietilenamina, una pequeña molécula orgánica volátil. Hasta el momento solo se han conseguido unas pocas micras de recubrimiento con una estructura y propiedades mecánicas similares a la del esmalte dental, pero es un gran paso hacia la regeneración del esmalte dental

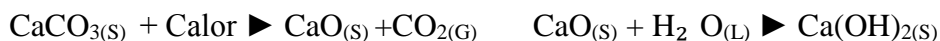
4) RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 APICOFORMACIÓN

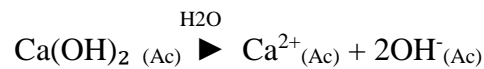
Es el tratamiento realizado sobre un diente inmaduro (no formado por completo), con el objetivo de formar una barrera calcificada que cierre el orificio apical o permitir el desarrollo completo de la raíz. (2,3)

4.1.1 APICOFORMACIÓN CON HIDRÓXIDO DE CALCIO

En primer lugar, aparece la apicoformación con hidróxido de calcio. El hidróxido de calcio es utilizado principalmente por su capacidad antimicrobiana (presenta un elevado pH, alrededor de 12.4) y de mineralización. Esta molécula es un polvo blanco que se obtiene: primero por la calcinación del carbonato cálcico y su posterior transformación en óxido de calcio, para finalizar con su hidratación y obtención del hidróxido de calcio. (4)



Sus distintas funciones se deben a la disociación iónica producida por el contacto con los fluidos tisulares. Se disocia en:



-Ion calcio: el ion calcio aporta cuatro funciones:

A) Su acción higroscópica, controlando la formación de exudado, también por la inhibición de la fosfolipasa (que disminuye la lisis celular), con lo que disminuye el dolor en procesos inflamatorios.

B) Aplicado sobre una dentina recién cortada, puede eliminar la actividad nerviosa.

C) Regulan la producción de células inmunes como son las células auxiliares T foliculares y las células reguladoras T. Esto aporta una mayor protección frente a microbios. (5)

D) Destaca su acción mitogénica, es decir, los dientes en los que se aplica el hidróxido de calcio presentan un aumento en su capacidad de división celular.

Con esto último se demostró que los dientes también tienen capacidad de división celular, que se puede estimular, abriendo un camino para que en un futuro se puede alcanzar la regeneración dental total.

-Ion hidroxilo: el ion hidroxilo aporta dos funciones:

A) La primera de estas es su acción antimicrobiana, ya que lleva a un pH elevado dificultando el crecimiento, metabolismo y división celular de microorganismos.

B) Presenta también un efecto mineralizador, estimula una serie de enzimas (fosfatasa alcalina, adenosina trifosfatasa y la pirofosfatasa calcio dependiente), que favorecen la reparación de la raíz dental.

El hecho de que se haya utilizado el hidróxido de calcio en esta práctica se debe a las ventajas que presenta:

- Se obtiene una obturación (cierre), prácticamente, hermética porque se forma una barrera fibrosa, que proporciona un ambiente más protegido y adecuado para conseguir el cierre apical.
- Es biocompatible.
- Estimula los osteoblastos
- Hemostático.
- Ayuda en la limpieza del conducto al desnaturalizar e hidrolizar proteínas.

En cuanto a las desventajas que presenta al trabajar con este material:

- Es un procedimiento largo en el que se necesitan distintas citas.
- No es totalmente eficaz, puede haber microfiltraciones coronarias (contaminación con saliva de la zona apical)
- Fracturas dentales. (4)

4.1.2 APICOFORMACIÓN CON MTA

Seguidamente se encuentra la apicoformación con MTA. El MTA o mineral trióxido agregado, es un polvo cuyos componentes son partículas hidrofílicas que con humedad van a formar un gel coloidal con un pH aproximado de 12.5 que en menos de cuatro horas se solidifica. Estas partículas hidrofílicas son: 75% lo conforman el silicato di y tricálcico, el aluminato férrico tetracálcico, el óxido tricálcico y óxido de silicio; un 20% de óxido de bismuto (aporta la radiopacidad a la dentina); un 4.4% de sulfato de calcio dihidratado; y un 0.6% de aluminato tricálcico, sílice cristalina, sulfato de potasio y sodio.

Al mezclar el polvo de MTA con el agua forma hidróxido de calcio, que cuando entra en contacto con los fluidos tisulares forma los iones de calcio e hidroxilo, dando granulaciones y fibronectina que permite la adhesión, actuando como una especie de cemento para la fijación dental, y diferenciación celular, para un correcto desarrollo dental. Además, impide el desarrollo de bacterias y hongos.

El funcionamiento y manipulación del MTA depende de sus propiedades fisicoquímicas, como es el tamaño de partículas, así como de la proporción polvo-agua, temperatura y porosidad. Por lo general, al mezclar polvo-agua y transcurridas tres horas el valor de pH se estabiliza alcanzando un valor aproximado de 12.5. La resistencia a la compresión y el endurecimiento de este material, aumenta a medida que pasa el tiempo. Para que este fraguado se produzca de forma adecuada se requiere de cuatro horas aproximadamente, es decir, es un periodo lento. Pero este periodo de tiempo es necesario para obtener una forma y consistencia adecuada. De este modo se consigue una gran capacidad de sellado. Si fuese un periodo de tiempo menor o un procedimiento más brusco no se asentaría adecuadamente el material y podrían quedar huecos, lo que se traduce en microfiltraciones. El MTA reduce las infecciones bacterianas facultativas, pero no las de bacterias estrictamente anaerobias. Es un buen material para sustituir al hidróxido de calcio ya que aporta los mismos beneficios que este y, además, tiene una mejor capacidad de sellado.

El MTA es un material biocompatible que no provoca inflamación, favorece la cicatrización y estimula los osteoblastos, la formación del tejido duro dental al estimular también la formación de fosfato de calcio, que permite la remineralización de la pieza dental. desencadena una reacción del sistema inmune que libera citoquinas, que controlan funciones de diferenciación, maduración celular, inflamación...

Las ventajas de utilizar MTA son:

- No es tóxico.
- Biocompatible.
- No es mutagénico.
- Radiopaco (importante para distinguirlo en radiografías, ya que puede llegar a otras zonas del cuerpo por traumatismos, por ejemplo).
- Fácil manipulación.
- No se producen microfiltraciones, al contrario que el hidróxido de calcio (de este modo el MTA solventa una desventaja que aparece al trabajar con el hidróxido de calcio) (Tabla 1).

En cuanto las desventajas:

- Tiempo de fraguado largo (tres o cuatro horas)
- Precio elevado.
- Puede producir decoloración dental. (6)

PROPIEDADES	Ca(OH) ₂	MTA
Filtración	Si	No
Tiempo de fraguado	No fragua	Lento (4 horas)
Facilidad de manejo	Si	Si
Barrera calcificada apical (clínicos)	Si (basado en la evidencia)	Si (in vitro y casos)
Coste del material	Moderado	Elevado
N.º de sesiones-coste	Muchas-más	Menos-similar
Retirada del material	Si	No
Complicaciones apical.	Pérdida de control del paciente Fracturas	Grosor del tapón Sobreobturación

(Tabla 1) Comparativa Ca(OH)₂ vs MTA

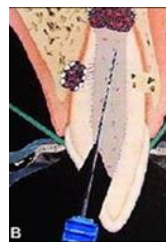
4.1.3 APICOFORMACIÓN COMBINADA

Actualmente el procedimiento que se considera más adecuado es la apicoformación combinada de MTA y de hidróxido de calcio. Con esta combinación se consigue un tejido apical duro de gran consistencia y la formación de hueso y cemento con mínima inflamación. El procedimiento es el siguiente:

-Se realiza el diagnóstico de la necrosis pulpar (Figura 2). Entonces se realiza la cavidad de acceso (Figura 3).



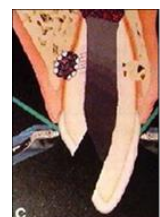
(Figura 2)



(Figura 3)

-Se retira el tejido pulpar hasta el ápice radicular, pudiendo aparecer sangre de hemorragias procedentes de tejido sano. Se irriga abundantemente con hipoclorito sódico para desinfectar la zona.

-De forma no agresiva (manteniendo así parte del diente útil), se forma el conducto en el que se trabajará. (Figura 4)



(Figura 4)

-Se vuelve a desinfectar con hipoclorito sódico y se seca el conducto. Una vez seco, se introduce la mezcla de hidróxido de calcio y agua destilada (*Figura 5*). Se termina con una obturación temporal.



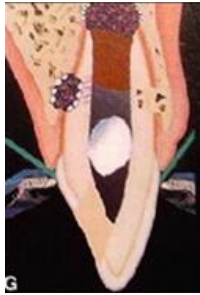
(Figura 5)

-Entre las dos y cuatro semanas posteriores, el paciente tiene que volver y se procede a quitar la obturación temporal y a limpiar el hidróxido de calcio con hipoclorito sódico y con unas limas. (*Figura 6*)



(Figura 6)

-Se seca el conducto y se introduce la mezcla de MTA con agua destilada. Se condensa el MTA y se introduce en el conducto una bolita de algodón húmeda. Se pone una obturación temporal. (*Figura 7*)



(Figura 7)

-Al cabo de cuatro o seis horas, el MTA ya ha fraguado adecuadamente y se puede retirar la obturación temporal y la bolita de algodón. Y, para terminar, se cierra el conducto con un cemento sellador. (*Figura 8*).



(Figura 8)

Este procedimiento tiene ventajas como:

- Reduce el tiempo que se invertiría trabajando únicamente con el hidróxido de calcio (varias citas en distintos meses).
- El sellado apical favorece la regeneración ósea.

Como inconvenientes:

- Dificultad en su realización.
- Sobreobtención en el caso de que el material de sellado (el hidróxido de sodio en este caso) fuese más allá del foramen apical, que es la zona más profunda de la cavidad dental. (7)

4.2 REVASCULARIZACIÓN PULPAR

La revascularización pulpar es similar a la apicoformación pero no son procesos idénticos. La revascularización pulpar es un tratamiento regenerativo dirigido, al igual que la apicoformación, a dientes inmaduros por caries o traumatismos. La diferencia es que estos dientes presentan necrosis pulpar, y en la apicoformación puede haber o no pulpa necrótica. Otra diferencia es que este procedimiento se basa en las células madre que han sobrevivido a la necrosis. Estas células, son capaces de diferenciarse en odontoblastos y favorecen la formación del tejido de la raíz dental.

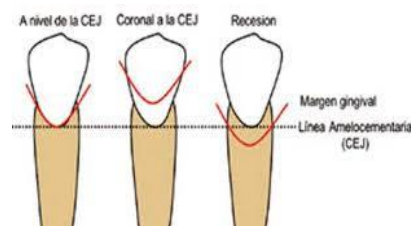
El objetivo de la revascularización pulpar es, por tanto, restaurar la función de la pulpa dañada a través de la estimulación de células madre presentes en el conducto dental y/o la adición de células madre externas. Todo ello bajo unas condiciones adecuadas (sellado hermético, desinfección...) que permitan la diferenciación de estas células madre para la reparación del tejido dañado, lo que se conoce como apexificación.

El modo de proceder en la revascularización pulpar es el siguiente:

-Una vez desinfectado el conducto, se lleva a cabo el sellado hermético. En este caso no se usa como desinfectante ni el MTA ni el hidróxido de calcio, se usa el hipoclorito de sodio a baja concentración. El uso del hipoclorito de sodio a baja concentración se debe a que es menos agresivo, lo que permite reducir la toxicidad sobre las células madre presentes en la raíz dental.

-Tras el secado, se aplica la pasta triantibiótica formada por ciprofloxacino, metronidazol y minociclina, mezclada con agua destilada. La minociclina puede ser sustituida por el cefaclor ya que la minociclina puede llevar a la coloración del diente.

-Extraer entre cinco y veinte mililitros de sangre al paciente con el objetivo de, por el método de centrifugación, obtener plasma rico en plaquetas e introducirlo en el conducto para formar el coagulo. Otra opción es la de provocar el sangrado hasta formar un coagulo de dos o tres centímetros bajo la unión coro-raíz, denominada como unión amelo-cementaria (*Figura 9*). Todo ello lleva a la formación de una red de fibrina que contiene plaquetas con factores de crecimiento que estimulan la regeneración tisular en el interior de los conductos.



(Figura 9) Unión amelo-cementaria

-Sobre el coagulo se administra el MTA que aporta un ambiente adecuado, es decir, desinfectado, con un sellado hermético... que permite la diferenciación de las células madre y así lograr la revascularización pulpar.

Entonces, para lograr la revascularización pulpar es necesario:

1. Células madre presentes en la raíz dental que sean capaces de desarrollar tejido duro.
2. Moléculas que estimulen la diferenciación y proliferación de estas células.
3. Un soporte que lo permita (el coagulo y sellado por MTA).

Las ventajas de este procedimiento son:

- Evita la posibilidad de rechazo inmunológico al usar las células madre propias del paciente.
- Se evita la transmisión de patógenos.

Como inconvenientes:

- El desarrollo radicular puede no ser continuo.
- Pigmentación dental.
- Posible aparición de bacterias resistentes a la pasta triantibiótica
- Alergia a la pasta triantibiótica.

Podemos afirmar que la revascularización pulpar actualmente es posible, pero su evolución es algo impredecible ya que es un procedimiento relativamente nuevo y se necesitan más estudios, sobre todo a largo plazo, que permitan conocer la estabilidad del diente y así poder afirmar que es un procedimiento eficaz. (1, 8, 9)

4.3 TÉCNICAS EN EXPERIMENTACIÓN

4.3.1 CON CELULAS MADRE

Hasta ahora hemos visto que las células madre se han usado para la revascularización pulpar. El objetivo a partir de ahora es, mediante el uso de células madre, conseguir el desarrollo completo de la pieza dental, lo que incluye el tejido duro.

En el campo de la regeneración dental completa a partir de células madre destacan tres equipos de investigación a nivel internacional, uno encabezado por el doctor Paul Sharpe, otro por el doctor Yang Chain y otro por el doctor Bing Hu. Estos equipos tenían el mismo objetivo (desarrollo dental completo a partir de las células madre) y durante sus estudios dieron con descubrimientos que permiten entender cómo mediante genes y distintas proteínas se puede hacer crecer la pieza dental.

Es importante la figura de Paul Sharpe, profesor de biología craneofacial en el King's College de Londres. Él y su equipo han llevado a cabo una serie de investigaciones para intentar comprender el funcionamiento de las células madre a la hora de llevar a cabo la reparación dental. Da especial importancia al hecho de que mantener el suministro de sangre es la clave para poder empezar a pensar en que se pueda desarrollar el diente a partir de este tipo de células.

Gracias a sus investigaciones relacionadas con el estudio de las mutaciones de los genes de los ratones de laboratorio, actualmente se puede entender, de un modo básico, como se forma la corona y como se regula el número de dientes en estos roedores.

El profesor Paul Sharpe afirma que hoy en día ya es posible formar nuevos dientes a partir de células madre, pero de un modo experimental. Para poder aplicar estos conocimientos y obtener un desarrollo adecuado en la práctica clínica aún nos encontramos ante una serie de problemas a resolver:

-Actualmente se requiere de una gran cantidad de células madre, que solo se pueden conseguir por expansión *in vitro*.

-Son necesarias unas condiciones exigentes para que se pueda formar el diente, principalmente ha de estar libre de infección, microorganismos, filtraciones, agresiones externas...

-Los dientes formados experimentalmente crecen mucho más rápido cuando se usan células de ratón que con las células humanas.

-Esto último supone que el desarrollo sea más lento, lo que alarga en el tiempo el experimento y, por tanto, aumentan los gastos. (10)

Las investigaciones realizadas como material de estudio han utilizado la estructura dental de roedores y lo descubierto, en un tiempo, podría llegar a aplicarse en humanos dejando obsoletos los métodos utilizados hasta ahora como son coronas, puentes o apicoformaciones. Se descubrió que la anatomía dental de roedores es de gran interés porque los molares de estos animales, al igual que los humanos, al cabo del tiempo se detiene el crecimiento y desarrollo (esto se produce al formarse la corona dental), mientras que sus incisivos no detienen nunca su crecimiento. Tras una serie de investigaciones, se ha detectado una cadena de señalización de distintos genes encargados de la regeneración dental en los roedores. También se ha descubierto un nicho funcional donde las células madre permanecen estables, pudiendo crecer y diferenciarse para permitir el crecimiento continuo de sus incisivos.

Se ha descubierto que el crecimiento de los incisivos y los molares de los roedores está marcado por distintas vías de señalización.: la vía BMP (proteína morfogénica del hueso, que es capaz de inducir la formación de hueso nuevo) y la vía SHH (proteína que interviene en la regulación de la formación de órganos). Estas vías controlan el lugar y el crecimiento de los molares e incisivos.

La BMP tiene propiedades de osteogénesis y osteoinductivas. Cuando es implantada, produce quimiotaxis, atrayendo a las células indiferenciadas que se encuentren próximas. Lleva a la mitogénesis, para lo cual ha creado un ambiente propicio. En cuanto a la diferenciación, BMP se une a receptores específicos de las células madre y transmite una señal para la formación ósea a través de las proteínas SMAD. Todo ello lleva a la formación ósea, se estimulan los osteoblastos y finalmente se produce la calcificación y organización, en este caso, del diente.

La proteína SHH es importante para dar forma al diente y detener su crecimiento inhibiendo la expresión de BMP.

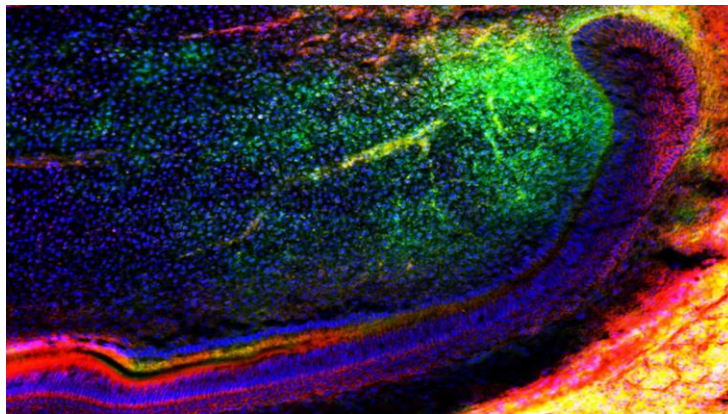
Actualmente se sabe que, *in vitro*, aplicando estos descubrimientos se puede hacer crecer tejidos dentales, pero aún hay problemas que se deben resolver para poder aplicarlo en la práctica clínica. Una de las incógnitas es cómo hacer que la pieza dental crezca en una determinada dirección, ya que se puede hacer crecer el diente, pero al empezar el experimento no sabemos hacia donde crecerá. Otra es que no se tiene el control suficiente de las vías BMP y, sobre todo, SHH para delimitar el tamaño del diente. Es decir, en los últimos años se han hecho grandes avances que dan esperanzas a que en un futuro se pueda lograr una regeneración dental total, pero actualmente estamos lejos de lograrlo. (11)

Otra de las investigaciones a tener en cuenta son las del equipo del profesor Yang Chain. En estas investigaciones se usaron ratones, determinantes para conocer estas vías de señalización. Compararon las células madre que dan lugar a los incisivos con las células madre que dan los molares. Los resultados permitieron conocer que existe una vía de señalización en la formación dental, que está formada por genes y proteínas (como BMP, SMAD y SHH), que establece dónde se dirigen las células formadoras de incisivos y molares en los ratones de laboratorio.

Este estudio afirma que la red BMP-SHH aporta un microambiente adecuado para el desarrollo dental total. Sin embargo, este mecanismo es temporal en el caso de los molares, mientras que en los incisivos es constante en el caso de los roedores. El objetivo ahora es conseguir la reactivación del crecimiento de los molares a través de las distintas vías. Si esto se lograra, podría aplicarse en los humanos en un futuro. Con todo ello se abre una vía de investigación para lograr la regeneración dental completa. (12, 13, 14)

Se han llevado a cabo una serie de estudios por parte de un equipo internacional de investigadores, estando a la cabeza el doctor Bing Hu. En estos estudios se descubre un gen específico que estimula a las células madre y la regeneración tisular dental. Demostraron que el gen homólogo DLK1 es clave para la activación de células madre que llevan a la formación de músculos, huesos y la dentina del diente.

En los incisivos de ratones de laboratorio descubrieron un tipo de células madre mesenquimales que cuando son activadas, envían señales a las células madre del tejido que controlan el número de células que producen, todo ello gracias al gen DLK1. (Figura 10). (15)



(Figura 10) Células madre mesenquimales (en verde) migrando hacia un diente para regenerar el tejido.

4.3.2 CON LÁSER DE BAJA POTENCIA

El láser de baja potencia se usa en el campo de la endodoncia regenerativa por su capacidad bioestimulante sobre las células y por no presentar efecto térmico. Acelera la regeneración tisular y favorece el proceso de cicatrización, lo que disminuye tanto la inflamación como el dolor. También se ha usado para estimular la regeneración de los nervios dentario inferior y lingual, recuperando la sensibilidad de la zona que presentaba los daños. (16)

Destaca en esta investigación el grupo del Instituto Wyss, de la Universidad de Harvard, en Estados Unidos, que usó láser de baja potencia para estimular las células madre de los dientes de las ratas de laboratorio. Investigación encabezada por Praveen Arany.

El experimento consistió en taladrar agujeros en los molares de las ratas, hasta exponer la pulpa blanda (donde se encuentran las células madre en los dientes). Entonces, aplicaron el láser sobre estos dientes, los protegieron cubriéndolos con fundas temporales y al cabo de doce semanas, en los dientes sobre los que había actuado el láser, se había potenciado la producción de dentina.

Cuando un diente es dañado y deja la pulpa al aire, actualmente, debemos proceder con la apicoformación. Sin embargo, este estudio abre otro posible camino para evitar este tipo de endodoncias, y mediante la estimulación de las células madre propias presentes en los dientes del paciente.

Este proceso solventaría uno de los problemas que exponía el profesor Paul Sharpe, ya que en este caso no se necesitaría cultivar y manipular un gran número de células. Solo se necesitaría hacer incidir el láser de baja potencia en la zona de acción haciendo que las células por si solas lleven a la regeneración tisular. El problema es que requiere una gran cantidad de sesiones, que lleva a que sea un proceso lento y caro. Además, entre las distintas sesiones habría que tener un gran cuidado para evitar contaminar la zona, lo que es prácticamente imposible, ya que con fundas temporales no aseguramos un cierre hermético de la zona.

Lo importante de este estudio no solo radica a nivel dental, sino que, si se lograra, también se podría aplicar a otro tejido diferente, a otro tipo de células para poder lograr la regeneración tisular de zonas corporales que se han perdido por distintas causas (como pueden ser las quemaduras). (17, 18)

4.3.3 REGENERACIÓN DEL ESMALTE

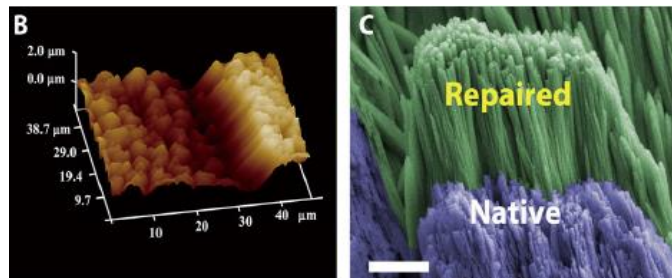
El descubrimiento más actual relacionado con el proceso de regeneración del esmalte dental se realizó hace menos de un año. El esmalte dental es frecuente que sufra daños, principalmente por la aparición de la caries.

El esmalte se forma gracias a los ameloblastos mediante el proceso de biomineralización. Estos ameloblastos secretan proteínas que forman el tejido duro que conforma el esmalte. El problema es que los ameloblastos, en el diente ya maduro prácticamente no aparecen, se encuentran únicamente durante el desarrollo dental.

Se empezó a trabajar con nanopartículas de fosfatos cálcicos, pero en su desarrollo se observó que estas nanopartículas en disolución formaban aglomerados, pasando de un tamaño nanométrico a uno mucho mayor, por lo que los cristales formados serán más grandes, que se traduce en problemas de continuidad o fracturas.

Se ha desarrollado un nuevo material, una solución líquida que puede hacer crecer esta parte de la pieza dental. Este nuevo material imita el proceso de mineralización de la capa externa protectora de los dientes.

Se intentó mediante distintos materiales la regeneración del esmalte, sin embargo, todas fracasaron. Este fracaso es debido a la gran complejidad que supone la estructura cristalina del esmalte dental. Hasta que se desarrolló este nuevo material compuesto por grupos de iones de fosfato de calcio (CPIC), los cuales actúan como precursores que inducen la formación de la apatita del esmalte, este proceso es conocido como crecimiento epitaxial (Figura 11). Estos iones de fosfato de calcio se estabilizan en una solución de etanol con trietilamina, lo que evita que los iones se agrupen.

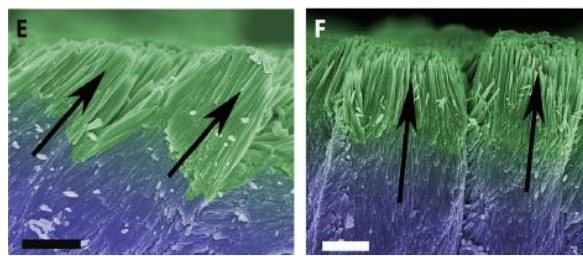


(Figura 11) Material de CPIC tras el crecimiento epitaxial

Con este material se consigue una especie de gel que se aplica en los dientes que han sufrido daños en el esmalte. Entonces, el gel se fusiona con la estructura dental de un modo en el que se replica el recubrimiento del diente y en el que no se distingue el recubrimiento original y el procedente de este nuevo material, que lleva a la regeneración del esmalte. (Figura 12)

Esto no es instantáneo, es un proceso largo ya que en 48 horas alcanzó un grosor cientos de veces más pequeño (media 2.8 micrómetros). Pero aportan una solución, que es que se pueden llevar a cabo recubrimientos repetidos con este material de iones de fosfato de calcio, etanol y trietanolamina para alcanzar el espesor adecuado. Además, tiene la ventaja que es un material barato y es posible llegar a fabricarlo a gran escala. Los investigadores tienen la esperanza de que, al ser un material de reciente descubrimiento, tienen un margen para lograr una mayor optimización y disminuir el número de recubrimientos y el tiempo en el que se genera el esmalte dental artificial.

Hay que tener en cuenta que una vez se consigan solventar los problemas actuales, han de desarrollar procedimientos para asegurar que es un producto seguro. En especial han de garantizar que la trietanolamina no resulta tóxica, y así poder aplicarlo en ensayos con personas. Los investigadores encargados de este estudio aseguran que la trietanolamina se evapora junto con el etanol durante el proceso por lo que no habría ningún riesgo. (19, 20)



(Figura 12) Dentina artificial fusionada con la nativa

5) CONCLUSIÓN

En las últimas décadas ha habido una gran evolución en lo relativo a la regeneración de la estructura dental dañada. Desde la década de los 90 se ha podido cambiar la idea de que no es posible regenerar la pieza dental dañada, gracias a:

- Procesos que hoy en día son un hecho:
 - La apicoformación o la apexificación (revascularización pulpar) con hidróxido de calcio, MTA o una combinación de ambos materiales, enfocados en la regeneración de la zona radicular, dañada e incluso necrótica.
- Procesos aún en desarrollo:
 - Estudios relacionados con células madre (del propio individuo presentes en la estructura del diente) y su estimulación nos permiten ser optimistas en el objetivo de la regeneración dental completa.
 - Láser de baja potencia, que si se lograsen solventar los problemas que presenta se podría aplicar en la reparación tisular, no solo dental.
 - En la regeneración del esmalte dental se descubre un nuevo material basado en grupos de iones de fosfato cálcico (CPIC), el cual se aplica en forma de gel sobre el diente que ha sufrido daños en el esmalte fusionándose con este.

Estos estudios presentan aún una serie de problemas a resolver, pero con ellos se han abierto distintas líneas de investigación que, en un tiempo no excesivamente largo, podríamos estar hablando de un modo real y viable (en cuanto a precio, tiempo y eficacia) de la regeneración total del diente.

6) BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gómez Palma A. Regeneración endodóntica revascularización pulpar ¿Una buena alternativa en endodoncia? [Internet]. Salud.qroo.gob.mx. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <http://www.salud.qroo.gob.mx/revista/revistas/19/4.pdf>
- (2) ¿Qué es la Apicoformación? [Internet]. VITIS. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://www.vitis.es/blog/glossary/apicoformacion/>
- (3) Apicogénesis y Apicoformación [Internet]. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: https://www.academia.edu/24505293/Apicogenesis_y_apicoformacion
- (4) Rodríguez Gutiérrez G, Álvarez Llanes M, García Boss J, Arias Herrera S, Más Sarabia M. El hidróxido de calcio: su uso clínico en la endodoncia actual [Internet]. Scielo.sld.cu. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552005000300016
- (5) Una señal basada en el calcio, clave para destruir los microbios invasores [Internet]. infosalus.com. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-senal-basada-calcio-clave-destruir-microbios-invasores-20160601092922.html>

- (6) Rodríguez-Villalobos P, Bolaños-López V. Propiedades y Usos en Odontopediatría del MTA (Agregado de Trióxido Mineral) [Internet]. Fodo.ucr.ac.cr. 2020 [cited 30 May 2020 Available from: http://www.fodo.ucr.ac.cr/sites/default/files/revista/Propiedades%20y%20Usos%20en%20Odontopediatr%C3%ADa%20del%20MTA%20%28Agregado%20de%20Tri%C3%B3xido%20Mineral%29_0.pdf
- (7) Cristóbal Cotarelo B. Apexificación con hidróxido de calcio vs tapón apical de MTA - Gaceta Dental [Internet]. Gaceta Dental. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://gacetadental.com/2009/03/apexificacin-con-hidrxido-de-calcio-vs-tapn-apical-de-mta-31613/>
- (8) Méndez González V, Madrid Aispuro K, Amador Lizardi E, Silva-Herzog Flores D, Oliva Rodríguez R. Revascularización en dientes permanentes con ápice inmaduro y necrosis pulpar: Revisión bibliográfica. [Internet]. Medigraphic.com. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2014/od143c.pdf>
- (9) Blázquez Molina P, Riobos González M. Técnica de revascularización en odontopediatría paso a paso. A propósito de un caso [Internet]. Revistodontopediatria.org. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://www.revistodontopediatria.org/ediciones/2019/2/art-5/>
- (10) Doctor Paul Sharpe [Internet]. Maxillaris.com. 2020 [citado 30 May 2020]. Available from: <https://www.maxillaris.com/entrevista-20110315-Doctor-Paul-Sharpe.aspx>
- (11) Fe E. Descubren el mecanismo que posibilita la regeneración dental [Internet]. Tendencias 21. Ciencia, tecnología, sociedad y cultura. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: https://www.tendencias21.net/Descubren-el-mecanismo-que-posibilita-la-regeneracion-dental_a40749.html
- (12) Descubren el mecanismo que posibilita la regeneración dental. | Dentalista [Internet]. Dentalista.es. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <http://dentalista.es/web/art%C3%ADculos/regeneracion-dental/>
- (13) de Tena González G. Proteína morfogenética ósea 7 - Gaceta Dental [Internet]. Gaceta Dental. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://gacetadental.com/2009/03/protena-morfogentica-sea-7-31658/>
- (14) Irene Mérida O. Terapia Génica como Coadyuvante en la Ortodoncia [Internet]. Ortodoncia.ws. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2011/art-4/>
- (15) ¿Un nuevo método de reparación dental? [Internet]. Yachachiq.net. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <http://www.yachachiq.net/salud/828-metodo-reparacion-dental>
- (16) Oltra-Arimon D, España-Tost A, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Aplicaciones del láser de baja potencia en Odontología [Internet]. Scielo.isciii.es. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2004000500003
- (17) Humphries C. Un láser de baja potencia podría acabar con las endodoncias [Internet]. MIT Technology Review. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://www.technologyreview.es/s/4235/un-laser-de-baja-potencia-podria-acabar-con-las-endodoncias>
- (18) Romero S. Nueva técnica para hacer que los dientes se regeneren solos [Internet]. MuyInteresante.es. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from:

<https://www.muyinteresante.es/innovacion/articulo/nueva-tecnica-para-hacer-que-los-dientes-se-reparen-solos-831401448728>

- (19) Un nuevo material que podría regenerar los dientes dañados: SEPA [Internet]. Sepa.es. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: https://www.sepa.es/web_update/un-nuevo-material-que-podria-regenerar-los-dientes-danados/
- (20) Científicos han desarrollado un genial método que realmente regenera el esmalte dental [Internet]. Proyecto Sinapsis | Cerebro Digital. 2020 [cited 30 May 2020]. Available from: <https://cerebrodigital.org/post/Cientificos-han-desarrollado-un-genial-metodo-que-realmente-regenera-el-esmalte-dental>