



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**REGENERACIÓN DEL ESMALTE
DENTAL**

Autor: Alicia Morales López

Fecha: Junio 2020

Tutor: Sussette Padilla Mondejar

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	4
OBJETIVOS.....	4
METODOLOGIA.....	5
INTRODUCCIÓN	5
1. FORMACIÓN DEL ESMALTE.....	5
2. PROCESO DE DESMINERALIZACIÓN	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
REMINERALIZACIÓN	6
AGENTES REMINERALIZANTES.....	7
A. COMPUESTOS QUE AUMENTAN LA SATURACIÓN DE MINERALES	8
• FLUORURO.....	8
➤ COMPUESTOS QUE AUMENTAN LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO Y FOSFATO. 10	
• FOSFOPÉPTIDOS DE CASEÍNA-FOSFATO DE CALCIO AMORFO (CPP-ACP, RECALDENT®).....	10
• VIDRIO BIOACTIVO (NOVAMIN®)	11
• TMP: TRIMETAFOSFATO DE SODIO.....	11
B. MODIFICADORES DE BIOPELICULAS	12
• Arginina.....	12
• Triclosán.....	12
• Xilitol	12
C. PÉPTIDOS AUTOENSAMBLABLES	13
D. COMPUESTOS HERBALES.....	13
E. OTRAS TÉCNICAS	13
REGENERACIÓN.....	14
❖ REGENERACIÓN DEL ESMALTE CON NANOPARTÍCULAS DE FOSFATO DE CALCIO	14
❖ INGENIERA DE TEJIDOS DEL ESMALTE.....	14
▪ Cultivo de células del esmalte e ingeniería del tejido del esmalte	14
▪ Ingeniería bioquímica del esmalte	15

❖	REGENERACIÓN COMPLETA DEL DIENTE	16
▪	Regeneración por células madre	16
	CONCLUSIONES	17
	BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

El esmalte dental es la sustancia más dura y mineralizada del cuerpo humano. Su composición principal es la hidroxiapatita, que recubre la capa externa del diente y se encarga de protegernos de agentes externos, evitando así las caries y el desgaste dental. Este tejido no se puede regenerar por sí solo, por lo que es importante un correcto cuidado.

En esta revisión bibliográfica se recogen los principales métodos de remineralización y regeneración del esmalte dental conocidos a lo largo del tiempo, llegando hasta la utilización de células madre para una completa regeneración/reconstrucción, así como de los principales beneficios e inconvenientes de cada técnica.

Palabras claves: regeneración, remineralización, esmalte.

ABSTRACT

Tooth enamel is the hardest and most mineralized substance in the human body. Its main composition is hydroxyapatite and covers the outer layer of the tooth and is responsible for protecting us from external agents thus avoiding tooth decay and dental wear. This tissue cannot regenerate on its own, so proper care is important.

In this literature review the main methods of remineralization and regeneration of dental enamel known over time are collected, reaching the use of stem cells for a complete regeneration/reconstruction as well as the main benefits and/or disadvantages of each technique.

Keywords: regeneration, remineralization, tooth enamel.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es conocer las principales técnicas de regeneración y remineralización del esmalte dental, así como los materiales utilizados actualmente para este fin y los productos en desarrollo. Se analizarán los aspectos positivos y negativos de las diferentes técnicas y materiales, así como su evolución a lo largo de los años y las perspectivas futuras.

METODOLOGIA

Este trabajo se ha llevado a cabo mediante la revisión bibliográfica de artículos de investigación publicados en revistas científicas. Principalmente las fuentes utilizadas para la obtención de la información encontrada en este trabajo fueron Pubmed, Google Scholar y bucea (biblioteca de la UCM).

Para la búsqueda se han utilizado principalmente las siguientes palabras claves, tanto en inglés como en español: regeneración, esmalte, dental, remineralización, desmineralización, caries, tooth, enamel, regeneration, remineralization, hidroxyapatite, decay.

INTRODUCCIÓN

El esmalte dental es considerado una biocerámica nanocompuesta, de origen epitelial, que entre sus funciones principales se encuentran el cubrir y proteger al diente de agresiones químicas y físicas. El esmalte dental es denso, altamente mineralizado y duro, lo que le da las propiedades mecánicas necesarias al diente para su función masticatoria. Contiene estructuras en forma de prismas a lo largo de su superficie y de la dentina. Estos prismas están compuestos por cristales de hidroxiapatita y poseen muy poca matriz orgánica (1). La hidroxiapatita del esmalte, está formada principalmente por calcio, fosfato e hidroxilo, pero además contiene otros iones como carbonato e hidrogeno fosfato y trazas de flúor, sodio, magnesio, cloruro, plomo y estroncio.

El esmalte sufre un importante deterioro a lo largo del tiempo por agentes externos como son los ácidos, bacterias, azúcares, café y el tabaco entre otros, ocasionando problemas tales como la sensibilidad a los cambios de temperatura, dientes astillados, coloración amarillenta, aparición de manchas, etc. (2)

1. FORMACIÓN DEL ESMALTE

El proceso de formación de esta estructura se produce por la **amelogénesis**, proceso por el cual se sintetizan los ameloblastos, que son las células encargadas de la fabricación del diente. Son células altamente especializadas, que después de diferenciarse son capaces de sintetizar y secretar amelogenina y otras proteínas del esmalte; además se encargan de transportar calcio e iones fosfato a la matriz para orientar el proceso de crecimiento longitudinal de los prismas del esmalte (3). El esmalte solo se fabrica una vez antes de la erupción dental, y la capacidad de crear esmalte nuevo se pierde cuando el diente aparece. Por eso, una vez que la cantidad sintetizada de amelogenina y del resto de proteínas es suficiente y ha terminado su función, estas células son degradadas a proteínas de la matriz durante la etapa conocida como **resorción** (4). Este proceso tiene lugar absorbiendo grandes cantidades de agua y degradando estas células a proteínas de la matriz para así conseguir una mineralización completa (5). En este proceso están involucrados cambios importantes de pH al igual que altas concentraciones de iones. Los cristales de hidroxiapatita están apilados a lo largo de un eje longitudinal y agrupados en haces de hasta mil cristales para formar los prismas del esmalte, entre los cuales hay un espacio interprismático con gran

cantidad de agua y de iones que fluyen constantemente. Debido a este constante intercambio, la hidroxiapatita puede reemplazar parcialmente sus iones; por ejemplo: los iones fosfato por iones carbonato o hidrogenofosfato, el calcio por iones de sodio o magnesio y los hidroxilo por fluoruros (2).

2. PROCESO DE DESMINERALIZACIÓN

Como se mencionó anteriormente, los cristales de hidroxiapatita del esmalte están compuestos principalmente por iones de calcio (Ca^{+2}), iones fosfato (PO_4^{-3}) e iones hidroxilo (OH^-), los cuales permanecen unidos en el cristal por enlaces iónicos, debido a que sus cargas eléctricas son opuestas y se equilibran reproduciendo un patrón de gran organización. Estos iones interactúan con la saliva y aunque ésta se encuentra saturada de calcio y fosfato, cuando el pH disminuye, se produce una migración de estos iones desde el esmalte hacia la saliva. Esta disminución del pH se produce como consecuencia del desequilibrio y de las alteraciones del pH entre el diente y el ecosistema microbiano de la boca, conocido como biofilm o biopelícula (2) (6) (7). Por ejemplo, al comer determinados alimentos, principalmente azúcares, las bacterias presentes en la biopelícula los degradan produciendo ácido láctico, lo que trae consigo una disminución del pH, que da lugar a la disolución del esmalte (6) (10). Este proceso da lugar a la desmineralización, como se muestra en la primera parte de la *Figura 1*.

La saliva, en condiciones saludables y normales aporta iones de hidrogenocarbonato (HCO_3^-) y PO_4^{-3} que evitan el descenso del pH del medio bucal amortiguando la acidez producida por las bacterias, comportándose como agente remineralizante natural. Sin embargo, cuando la producción de ácido láctico es muy alta en algunos puntos, como por ejemplo en los fosas o fisuras del diente, o ante caídas bruscas repetidas de pH, como la ingestión frecuente de comidas ácidas, la saliva no es suficiente y se produce inevitablemente la desmineralización (2).

El proceso continuado de desmineralización da lugar a dos problemas muy importantes: la **sensibilidad dental** y las **caries**.

Cuando la pérdida de esmalte es tan grande como para que la dentina quede expuesta, se produce la **sensibilidad dental**, la cual se manifiesta principalmente, como un dolor muy fuerte frente a cambios de temperatura mayoritariamente (8) (9). Cuando este proceso de desmineralización aumenta se produce un agujero en el diente conocido como **caries** (6) (7) (10).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

REMINERALIZACIÓN

Para evitar y revertir el proceso de desmineralización es necesario hacer lo contrario, neutralizar la disminución del pH y favorecer la sobresaturación de iones en el medio alrededor del esmalte, permitiendo así la interacción de estos iones con los cristales

de apatita y reemplazando los iones perdidos previamente (2). La sobresaturación del medio da lugar a la formación de núcleos sólidos que crecen en aquellos espacios del esmalte donde se había producido la desmineralización. Este proceso se conoce como remineralización y se define como la ganancia neta de material calcificado en la estructura dental (2). (Figura 1).

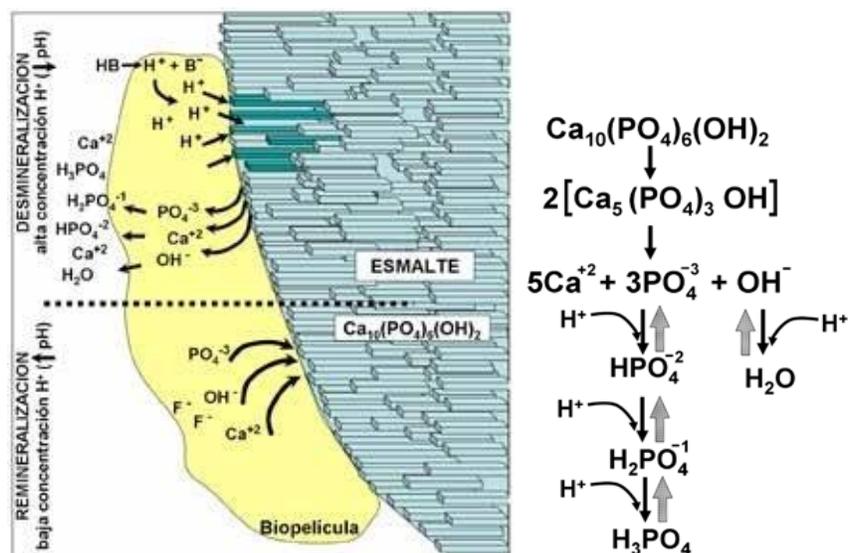


Figura 1. Representación de los procesos de desmineralización y mineralización del esmalte dental.

Los cristales de hidroxiapatita se solubilizan en la saliva, a pH ácido, donde el exceso de H^+ reacciona con los PO_4^{-3} y los OH^- favoreciendo la migración de los iones del esmalte a la saliva, produciendo la desmineralización del esmalte. Un aumento de pH de la saliva y de la concentración de iones OH^- , PO_4^{-3} , Ca^{+2} , o F^- , favorece el proceso contrario conocido como remineralización. Figura tomada de (2)

AGENTES REMINERALIZANTES

Las sustancias que se encargan de promover la remineralización son los **agentes remineralizantes** (11), los cuales actúan aumentando el pH, y la concentración de iones PO_4^{-3} y Ca^{+2} disponibles, favoreciendo la deposición de estos iones en los cristales previamente desmineralizados, retrasando o deteniendo el proceso de aparición de caries. En algunos casos también se adicionan iones externos, como F^- , que por su alta reactividad desplaza los OH^- formando cristales de hidroxifluorapatita o de fluorapatita, que son más resistentes a la desmineralización (2).

Además de la saliva (agente remineralizante natural por excelencia), se han desarrollado otros productos de remineralización más eficaces como son las **pastas dentífricas o los enjuagues bucales a base de fosfato de calcio y fluoruro, o fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio amorfo** (CPP-ACP, Recaldent[®]), de vidrio bioactivo (Novamin[®]), y otros de aparición más reciente que siguen en estudio para asegurar su evidencia científica antes de ser recomendados en la práctica clínica (2).

Los agentes remineralizantes del esmalte se indican en las lesiones menos graves y que puedan revertir con la remineralización. El agente remineralizante o anticariogénico ideal sería un derivado alimentario natural, ya que sería más fácil de obtener y de aprobar como aditivo alimentario. De esta manera, siendo considerado como aditivo alimentario, podría añadirse en los alimentos que contengan altos niveles de azúcar, reduciendo de esta manera la desmineralización y por tanto la aparición de caries en los grupos de mayor riesgo (12).

Las estrategias que conocemos hoy en día están centradas, principalmente, en el uso del flúor debido a su eficacia reconocida durante mucho tiempo. Actualmente se conocen limitaciones en este tipo de agentes remineralizantes, por lo que se ha intentado mejorar la fórmula de los mismos añadiendo otros compuestos activos que mejoren su eficacia y disminuyan sus limitaciones al mínimo. Por otra parte, han aparecido métodos remineralizantes basados en utilizar las lesiones (como las caries) como medio remineralizante (11).

Pese a que la remineralización del esmalte dental ha evolucionado mucho en los últimos años, en algunos casos aún no existe evidencia suficiente para evaluar el potencial clínico (13).

Los agentes remineralizantes se pueden dividir en cuatro grupos:

- Compuestos que aumentan la saturación de minerales
- Modificadores de biopelículas
- Péptidos autoensamblables
- Compuestos herbales

A. COMPUESTOS QUE AUMENTAN LA SATURACIÓN DE MINERALES

Las terapias con agentes mineralizantes se basan en aumentar la concentración de iones mineralizantes en el ambiente dental (saliva o biopelícula) para evitar y contrarrestar la desmineralización (13).

• FLUORURO

Los iones fluoruro sustituyen a los OH^- de la apatita de esmalte formando fluorapatita cuya estructura es mucho más resistente a la disminución del pH, evitando el desarrollo de caries y el daño del esmalte, de ahí que el uso de este agente remineralizante haya sido la terapia por excelencia para la remineralización desde los años 80 (2) (13).

Las pastas de dientes con fluoruro tienen firmemente reconocida su efectividad contra las caries en diferentes concentraciones/combinaciones de fluoruro (a concentraciones mínimas de 1000ppm) y abrasivo en forma de pasta dental. Cuanto antes se empiece a aplicar en la lesión mejores resultados se obtendrán (2) (11).

Existen productos con concentraciones más elevadas de fluoruro que son utilizados por profesionales y en otras formas de aplicación, como son el **barniz** o **gel**, y son recomendadas para aquellas personas con mayor riesgo de caries (2). Estos productos fluorados a altas concentraciones proporcionan una terapia remineralizante efectiva para las lesiones de esmalte no cavitadas en la dentición primaria y permanente (13). Se ha demostrado una relación dosis-respuesta en la disminución de la incidencia de caries con el aumento de fluoruro hasta 2500 ppm de fluoruro, aunque se podrían considerar estas concentraciones como demasiado elevadas, ya que aumentan el riesgo de **fluorosis**, por lo que son aplicadas únicamente por especialistas (12).

La fluorosis, provocada por un exceso de flúor, ocurre especialmente en niños de poca edad, dando lugar a la formación del esmalte más poroso, con hipomineralización, pudiendo desarrollar dientes moteados y de color marrón. Esta situación puede ocurrir tanto con exposiciones agudas como crónicas a concentraciones de fluoruro por encima del umbral mientras se está formando el esmalte (4) (12).

Una de las principales ventajas del fluoruro es su gran aceptación por el público, al ser un tratamiento accesible, económico y fácil de usar, ya que se encuentra en la mayoría de las pastas dentales y en gran variedad de enjuagues bucales (2). Aunque en general, el fluoruro por sí solo puede mejorar la situación del esmalte, en algunos grupos de la población es insuficiente y siguen apareciendo caries, por lo que se han desarrollado otras terapias remineralizantes que tratan principalmente de complementar el efecto del flúor (13). Por ejemplo, la combinación de algunos metales con fluoruros produce además un efecto antimicrobiano. Entre ellos se encuentran, la combinación con diamina de plata, con nitrato de plata o con el fluoruro de estaño II. Se ha demostrado que el fluoruro diamino de plata (SDF) es muy efectivo para remineralizar las lesiones de caries en la dentina coronal y la superficie de la raíz. Sin embargo, tanto SDF como AgNO_3 producen manchas de color negro o marrón oscuro en el tejido remineralizado, siendo éste el inconveniente más significativo de estas terapias (13). Por otra parte, el fluoruro de estaño II (SnF_2), impide la formación de biopelículas y regula el proceso de desmineralización/remineralización. El estaño también parece proporcionar resistencia al ataque ácido al precipitar en la superficie del diente y crear una barrera de difusión, pero en cierta medida esta barrera también podría interferir con la remineralización (13).

Se ha demostrado que el calcio es un factor limitante en la remineralización y su escasez ha sido vinculada con el aumento de riesgo de caries (11), por lo tanto, es muy importante mantener elevados los niveles de calcio en la placa y la saliva para limitar la desmineralización y favorecer la remineralización. Por esto, gran cantidad de tratamientos incluyen el uso combinado de calcio, fosfato y fluoruro.

A continuación se describen las terapias basadas en aumentar la concentración de calcio y fosfato más relevantes disponibles en la actualidad (13).

➤ COMPUESTOS QUE AUMENTAN LA CONCENTRACIÓN DE CALCIO Y FOSFATO

- **FOSFOPÉPTIDOS DE CASEÍNA-FOSFATO DE CALCIO AMORFO (CPP-ACP, RECALDENT®)**

Los fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio amorfo forman parte de un enfoque innovador que pretende utilizar la placa difícil de eliminar, como depósito para los agentes remineralizantes incluyendo sales de calcio, de manera que sean liberados cuando el pH disminuya (11) (14).

Las disoluciones de fosfatos de calcio no son prácticas ya que precipitan cristales insolubles de fosfato de calcio, de ahí la importancia de buscar otros sistemas donde el fosfato de calcio pueda estar disponible de manera estable, como es el caso de los fosfopéptidos de caseína (CPP). Se trata de un sistema que imita los complejos de caseína, calcio y fosfato de la leche, para aprovechar la capacidad anticariogénica de la leche, en particular de la proteína caseína, así como sus altas concentraciones de calcio y PO_4^{-3} (2).

Los fosfopéptidos de caseína se obtienen por digestión de la caseína de la leche, mediante la agregación de fosfato de calcio y pasando a continuación por una purificación y una ultrafiltración; posteriormente los CPP se unen con una solución de fosfato y de calcio para formar fosfato de calcio amorfo (ACP) en una solución metaestable, evitando el aumento de tamaño que provoque la precipitación (12), manteniéndose estabilizados pero solubles. Estos compuestos actúan como donadores de calcio y de fosfatos en el medio oral (2).

El mecanismo de anticariogenicidad propuesto para los fosfopéptidos de caseína es el siguiente: el ACP se localiza en la placa dental, manteniendo una sobresaturación de calcio y fosfato respecto al esmalte dental, disminuyendo la desmineralización y favoreciendo la remineralización (12) (Figura 2).

El CPP, es un candidato perfecto para ser utilizado como aditivo anticariogénico para alimentos y pasta de dientes al ser un producto de origen natural. La ventaja principal de este producto, a diferencia del fluoruro, es que se puede añadir a los alimentos que contienen azúcar, al igual que a las pastas dentales y los enjuagues bucales (12). El inconveniente de este agente remineralizante es que la caseína presenta mal sabor (2).

Recaldent® es un producto comercial basado en los complejos CPP-ACP, actualmente se encuentra en chicles (Trident, Adams, Cadbury), en productos de higiene dental como cremas dentales (MI Paste), las cuales, además, están complementadas con fluoruros.

Los productos que contienen CPP-ACP disminuyen la erosión dental, ayudan a reparar el esmalte en lesiones de mancha blanca y en fluorosis y desensibilizan los dientes cuando se ha realizado el blanqueamiento dental (15).

Se ha demostrado que el CPP-ACP y el fluoruro tienen efectos aditivos en la reducción de la aparición de caries, ya que el ion fluoruro se incorpora en el fosfato de calcio amorfo $[\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_5\text{F} \times \text{H}_2\text{O}]$ que es estabilizado por el CPP, suministrando calcio, flúor y fosfato en la superficie del diente. Por lo tanto, este producto tiene un gran potencial como aditivo de

pasta de dientes para mejorar la eficacia anticaries de los dentífricos actuales que contienen fluoruro. También resultaría una alternativa para aquellos casos donde es necesario evitar el flúor como en el caso de niños con riesgo de fluorosis o personas reacias a utilizar flúor (12).

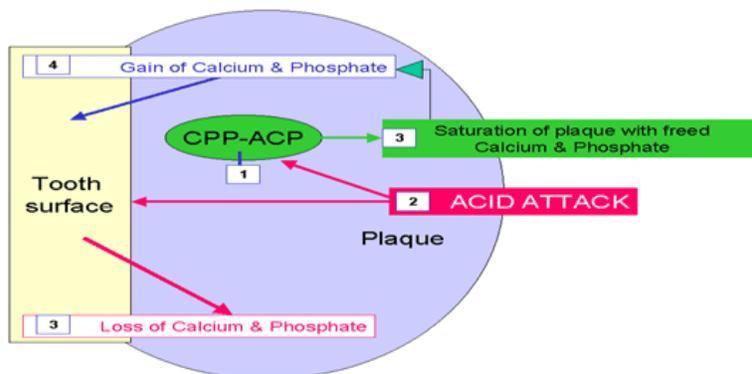


Figura 2. Mecanismo de acción del fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo.
Figura adaptada de (16).

- **VIDRIO BIOACTIVO (NOVAMIN®)**

Es un vidrio bioactivo sintético, compuesto de calcio, sodio, fósforo y silicato, (2) también conocido como CSPS (fosfosilicato de sodio y calcio) (13). Fue desarrollado inicialmente para la regeneración ósea, pero posteriormente se evidenció su potencial en la oclusión de túbulos dentinales, la prevención de la desmineralización y la promoción de la remineralización de la estructura dental (2). Cuando este producto se introduce en el ambiente oral, libera sodio, calcio e iones fosfato, que interactúan con los fluidos orales, el esmalte y la dentina expuesta, dando lugar a la formación de hidroxiapatita (17). Las partículas de vidrio permanecen durante tiempo en la boca liberando iones paulatinamente, otorgándole así un poder remineralizante prolongado (18). Además, se ha demostrado que el NovaMin® tiene efecto antibacteriano contra varios patógenos periodontales.

El NovaMin® se encuentra en la pasta dental Sensodyne Repair & Protect, que contiene además fluoruro de sodio. Este producto ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento de la sensibilidad dental debido a la exposición de la dentina (13). Estudios realizados por Novamin Research Report Hill Top Research Institution muestran que *in vitro* han mostrado que el NovaMin® presenta mayor oclusión de túbulos que el Recaldent®. Se induce mayor remineralización que el flúor en lesiones artificiales de caries (2) (13).

- **TMP: TRIMETAFOSFATO DE SODIO**

TMP es una sal de polifosfato cíclico que se adsorbe en la superficie del esmalte. Actualmente se está probando su potencial para mejorar el efecto del flúor. Los estudios revelan que la complementación de pastas dentales, barnices fluorados y geles con TMP produce una mayor remineralización en las lesiones producidas por caries (13).

Aunque los estudios han demostrado el potencial de este producto, la recomendación para uso clínico debe hacerse después de que los resultados hayan sido confirmados en ensayos clínicos. En general, los productos que contienen sistemas basados en fosfato de calcio no han demostrado una superioridad constante respecto a los que tienen flúor, y no se debe recomendar que reemplacen el uso regular de los productos fluorados (13).

B. MODIFICADORES DE BIOPELICULAS

Estos productos se basan en evitar la desmineralización y aumentar la remineralización modificando la composición de la biopelícula dental.

- **Arginina**

Se ha demostrado que la arginina, es metabolizada por las bacterias de la flora oral, basificando el pH y creando una situación de sobresaturación de calcio y fosfatos que favorecen la remineralización y contribuyen a disminuir la aparición de lesiones/caries (2). La arginina se metaboliza por biofilms microbianos produciendo NH_3 , aumentando por tanto el pH del medio y evitando la acidez que favorece la aparición de caries y que daña el esmalte (19).

Los estudios clínicos han revelado que una de las razones por las que hay personas que no tienen caries se debe a que presentan mayores concentraciones de amonio y, por lo tanto, un pH más elevado (19).

- **Triclosán**

Se trata de un agente antibacteriano que podría ser capaz de inhibir la producción de ácido de las biopelículas, facilitando de esta manera una mejor remineralización. Se demostró que añadir triclosán a los dentífricos producía una reducción en la incidencia de caries coronal y radicular en niños y adultos. Es un nuevo tratamiento que aún está en estudio, pero los resultados son prometedores (13).

- **Xilitol**

El xilitol es un alcohol procedente de azúcares naturales que tiene efectos antimicrobianos y potencial anticaries. En algunos estudios se ha utilizado como edulcorante y, aunque los resultados como remineralizante fueron buenos, los controles del estudio no eran los apropiados como para poder concluir. Es una estrategia prometedora, pero se necesitan más evidencias para caracterizarlo como agente remineralizante (13).

C. PÉPTIDOS AUTOENSAMBLABLES

Otro enfoque innovador desarrollado en la última década es una tecnología biomimética basada en el péptido "autoensamblado" P11-4 (Curodont™ Repair), que induce la formación de nueva matriz del esmalte para facilitar la incorporación de calcio y fosfato disponible en la saliva y así promover una remineralización más rápida (20).

Los datos obtenidos en el laboratorio indican que el péptido de autoensamblado P11-4 difunde bien por la lesión de las caries, favoreciendo la remineralización al facilitar la nucleación de la hidroxiapatita *de novo* (13).

D. COMPUESTOS HERBALES

Por último, incluir una serie de compuestos naturales que están siendo estudiados como agentes remineralizantes. Se trata de un grupo de compuestos herbales a los cuales se les adjudican diferentes propiedades como son: afectar a la saturación mineral y a la precipitación, actividad antimicrobiana y estabilizadores del colágeno (podría facilitar la deposición de minerales). Uno de estos compuestos en estudio son las **proantocianidinas**. Se supone que estos taninos condensados tienen un efecto sinérgico con los compuestos basados en fosfato de calcio a la hora de remineralizar las lesiones de caries de raíz. Actualmente solo se tienen estudios *in vitro* por lo que a pesar de ser una opción prometedora aún se necesitan estudios *in vivo* que confirmen estas propiedades (13).

E. OTRAS TÉCNICAS

→ IONTOFORESIS

Una de las últimas tecnologías diseñadas para la remineralización del esmalte es la iontoforesis, que se encarga de acelerar el flujo de iones minerales hacia las áreas más profundas del esmalte desmineralizado (13). Este novedoso método se conoce como remineralización acelerada y mejorada eléctricamente (EAER). El objetivo es reparar las lesiones sin perforar, rellenar sin inyecciones y de manera indolora. Los estudios a su vez muestran que el esmalte tratado con EAER es más duro que el esmalte sano y aparentemente muy similar. Aunque se trata de una tecnología prometedora aún no se tienen resultados suficientes para su evaluación (21).

REGENERACIÓN

A pesar de la amplia gama de materiales que se han desarrollado para la restauración del esmalte, como: resinas compuestas, cerámicas y amalgamas, no se ha logrado una reparación permanente debido a la combinación imperfecta entre estos materiales y el esmalte natural.

La regeneración se trata de la completa sustitución del material dental dañado/afectado por el desgaste diario, siendo una técnica más complicada y menos habitual por su complejidad. Aunque en muchos casos se ha creído lógico cultivar los ameloblastos para así conseguir la regeneración del esmalte, se han encontrado numerosas dificultades ya que son células altamente diferenciadas. La regeneración del esmalte dental, sigue siendo un desafío importante debido a la complejidad de su estructura (22).

❖ REGENERACIÓN DEL ESMALTE CON NANOPARTÍCULAS DE FOSFATO DE CALCIO

Para lograr regenerar el esmalte se han intentado sintetizar apatitas similares a la dental. Sin embargo, aunque actualmente es posible obtener nanopartículas de hidroxiapatita con composición similar al esmalte, estas tienen el inconveniente de que tienden a aglomerarse formando partículas de mayor tamaño y que es muy difícil lograr una continuidad entre el esmalte dental y dichas nanopartículas.

Recientemente se ha conseguido integrar en el esmalte original una capa de HAp creada mediante la remineralización epitaxial, técnica que consiste en la deposición de una capa fina cristalina con la misma estructura sobre un sustrato cristalino, simulando la mineralización del esmalte de los dientes. Hay pruebas de que la biomineralización ocurre en una interfaz amorfo-cristalina integrada, donde la fase mineral cristalina está recubierta por un precursor (la fase amorfa). Para obtener esta capa se han utilizado fosfatos de calcio de tamaño nanométrico que pueden servir como centros de nucleación para el crecimiento de partículas de fosfato de calcio amorfo (ACP) y HAp. Para evitar la aglomeración de los fosfatos de calcio se utilizó trietilamina (TEA), una molécula pequeña de fácil eliminación mediante volatilización, que mantiene separadas las nanopartículas de fosfato de calcio. Con esta técnica se consiguió el crecimiento del esmalte con una estructura y morfología similar al original, pero con un espesor mucho menor que el del esmalte (22).

❖ INGENIERA DE TEJIDOS DEL ESMALTE

Dentro de la ingeniería de tejidos del esmalte se han intentado distintos métodos los cuales se mencionan a continuación (4) :

▪ Cultivo de células del esmalte e ingeniería del tejido del esmalte

A pesar de que la ingeniería de tejidos ha tenido mucho éxito en varios órganos, el esmalte tiene una gran dificultad ya que los ameloblastos se dejan de sintetizar y porque es

un tejido prácticamente acelular, mayoritariamente mineral. Para poder avanzar en este método primero habría que ser capaz de lograr cultivar de manera exitosa los ameloblastos, acción que es difícil actualmente por la complejidad de estas células (4) (22).

- **Ingeniería bioquímica del esmalte**

Tres proteínas de matriz se han asociado con el desarrollo de la matriz del esmalte, la amelogenina, ameloblastina y esmalina, siendo la primera el componente proteico más abundante en la capa del esmalte en desarrollado, llegando al 90% del volumen total. Otras proteasas como la MMP20 y la KLK4 facilitan el procesamiento postraduccional de las proteínas de la matriz del esmalte. En conjunto, se piensa que las proteínas del esmalte contribuyen a las funciones básicas de desarrollo de la matriz del esmalte: nucleación de cristales de HAP, crecimiento de cristales en el eje C y separación de los cristales de HAP durante la nucleación. Una vez finalizado este proceso, las proteínas y el agua se reabsorben de la capa del esmalte dando lugar al 1% de la materia orgánica del esmalte maduro. Según la interacción entre los componentes mayoritarios, las combinaciones de proteínas de esmalte y soluciones de crecimiento de fosfato de calcio serían un primer paso hacia la síntesis biológica del esmalte dental (4) (22).

Para mejorar el concepto de crecimiento cristalino guiado por proteínas del esmalte, una serie de estudios se han centrado en los procesos de escisión y en el empalme alternativo; esto es, la generación de distintos transcritos de ARN maduro a partir de un mismo gen, los cuales pueden dar lugar a diferentes proteínas. Hasta ahora, los estudios se han centrado en el terminal C hidrofílico de amelogenina, el producto de empalme peptídico de amelogenina rico en leucina (LRAP) y el uso de la metaloproteinasa MMP20 para promover el procesamiento de amelogenina (4) (22).

Estudios recientes señalan la importancia del terminal C hidrofílico de amelogenina en la promoción del crecimiento del cristal de apatita. Esta importancia funcional del terminal C de amelogenina llevó a un grupo de investigadores a sintetizar oligopéptidos que estructuralmente se parecieran a la amelogenina al combinar la hidrofilia del terminal C de la amelogenina con un derivado del ácido esteárico como el extremo hidrofóbico de un anfifílico. Estos extremos autoensamblados, formaron nanofibras de 12 nm de ancho y proporcionaron una plantilla para el crecimiento fosfato de calcio amorfo (ACP) en una solución de fosfato de calcio metaestable (4) (22).

Otro enfoque utilizó el péptido de amelogenina rico en leucina. En ese estudio se sintetizaron LRAP porcinas fosforiladas y no fosforiladas y se agregó una solución rica en calcio y fosfato. Estos péptidos mostraron una tendencia a formar nanopartículas esféricas de 10-12 nm de diámetro y se unieron linealmente de manera similar a una cadena. Los péptidos autoensamblados formaron partículas de ACP esféricas y activaron la transformación de fase de ACP a HAP (4) (22).

Un último enfoque adicionó MMP20 a una matriz de amelogenina combinada con gel de quitosano y una solución de fosfato de calcio, para determinar el efecto de los productos de fragmentación de la amelogenina en el crecimiento del cristal del esmalte. La adición de

MMP20 promovió la descomposición de la amelogenina después de la creación inicial de los cristales, obteniendo mejores propiedades biomecánicas de los cristales de apatita sintetizados (4) (22).

Hasta ahora los estudios que utilizan un enfoque bioquímico solo han imitado los aspectos del crecimiento de los cristales de apatita y fosfatos de calcio. A pesar de que cada una de estas estrategias mejoró los aspectos de la formación del esmalte, aún se necesitan estudios que desarrollen los pasos e interacciones entre los fragmentos individuales para imitar la complejidad multidimensional del crecimiento de los cristales (4) (22).

❖ **REGENERACIÓN COMPLETA DEL DIENTE**

La regeneración *de novo* del esmalte está estrechamente relacionada con la regeneración de los dientes completos. Este método se basa en inducir la formación de dientes *de novo* desde un punto menos diferenciado. Para ello, se aprovecha la capacidad natural del esmalte dental para fabricar un esmalte con propiedades mecánicas similares a las del esmalte humano. Para ello se utilizan los avances en la tecnología de cultivo celular tridimensional, la aplicación de factores específicos de los ameloblastos para promover el crecimiento y la diferenciación del esmalte (4).

Con el avance de los procedimientos regenerativos, es imaginable que los enfoques de regeneración de los dientes enteros se apliquen para reparar o reemplazar tejidos dentales enfermos o perdidos. Se han asociado varios genes y vías con la regulación del número de dientes y el desarrollo de los mismos. Los mecanismos genéticos asociados con dientes supernumerarios pueden aplicarse en combinación con sistemas de suministro adecuados para inducir la formación de dientes *de novo* en áreas fuera del arco dental, y a continuación estos dientes supernumerarios podrían ser autotransplantados para sustituir los dientes perdidos o enfermos (4).

▪ **Regeneración por células madre**

Las células madre son células no especializadas que poseen dos características importantes. En primer lugar, la capacidad de autorrenovarse y, en segundo lugar, la posibilidad de dar lugar a células funcionales de un tejido u órgano específico bajo determinadas condiciones. En los últimos años se ha visto incrementado el potencial de las células madre con fines regenerativos, destacando el avance de las células madre pluripotenciales inducidas (iPSC). Esto proporciona los medios necesarios para utilizar las células somáticas del paciente para la creación del complejo dental deseado y su posterior aplicación en el paciente, fomentando de esta manera una nueva visión de la odontología personalizada. Además, se ha visto que la pulpa dental responde a un estímulo perjudicial movilizándolo sus defensas endógenas para generar dentina reparadora, hecho que sugiere la existencia de células madre que participan en el proceso. Se cree que estas células madre mesenquimales derivadas de la cavidad oral son un recurso muy valioso para el desarrollo de células con aplicaciones terapéuticas. Se ha demostrado que estas células son capaces de generar todos los componentes epiteliales del diente (23).

CONCLUSIONES

El esmalte dental sufre un importante deterioro a lo largo del tiempo como consecuencia de distintos procesos que dan lugar a la desmineralización, lo que deriva en fenómenos como la sensibilidad dental o la formación de caries. Para paliar este deterioro e, incluso, llegar a revertirlo, se han desarrollado diversas técnicas de remineralización y regeneración.

La técnica principal de remineralización continúa siendo el flúor, tanto para uso diario como para uso por profesionales en concentraciones más elevadas. Sin embargo, la eficacia de este producto se puede mejorar combinándolo con otros agentes remineralizantes, como vidrios bioactivos, fosfatos de calcio, fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio. Por otra parte, se encuentran aquellos productos que evitan la desmineralización y favorecen la mineralización modificando la placa bacteriana, como el xilitol, la arginina y el triclosán. También se ha conseguido sinergia entre el flúor y algunos metales como la plata o el estaño.

Actualmente se encuentran en estudio técnicas de regeneración dental, basadas en ingeniería de tejidos para lograr la regeneración completa del diente y del esmalte, donde se han logrado avances significativos, sin embargo, aún quedan obstáculos importantes para su implantación en la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Healy KE. Dentin and enamel. In: Handbook of Biomaterial Properties. Springer US; 1998. p. 24–39.
2. Castellanos J, Gallón LM, Vacca MÚ, Rubio GC, Biermann SM. La remineralización del esmalte bajo el entendimiento actual de la caries dental. 2013;32(69):49–59.
3. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. J Dent Educ [Internet]. 2001 Sep [cited 2020 Mar 23];65(9):896–905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11569606>
4. Pandya M, Diekwisch TGH. Enamel biomimetics—fiction or future of dentistry. Vol. 11, International Journal of Oral Science. Springer Nature; 2019. p. 1–9.
5. Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. J Struct Biol [Internet]. 1999 Jun 30 [cited 2020 Mar 24];126(3):270–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441532>
6. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: Consequences for oral health care. In: Caries Research. 2004. p. 182–91.
7. Fejerskov ONB. Is dental caries an infectious disease? Diagnostic and treatment consequences for the practitioner - Research - Aarhus University [Internet]. 2003 141-152. [cited 2020 Mar 18]. Available from: [http://pure.au.dk/portal/en/publications/is-dental-caries-an-infectious-disease-diagnostic-and-treatment-consequences-for-the-practitioner\(572d0fb0-b5c4-11db-bee9-02004c4f4f50\)/export.html](http://pure.au.dk/portal/en/publications/is-dental-caries-an-infectious-disease-diagnostic-and-treatment-consequences-for-the-practitioner(572d0fb0-b5c4-11db-bee9-02004c4f4f50)/export.html)
8. Ardilla Medina C. Hipersensibilidad dentinal: una revisión de su etiología, patogénesis y tratamiento. Av en Odontoestomatol. 2009;25 (3):137–46.
9. Tortolini P. Sensibilidad dentaria. Av en Odontoestomatol. 2003;19:19-5. 233-237.
10. Lawrence JR, Neu TR. Confocal laser scanning microscopy for analysis of microbial biofilms. Methods Enzymol. 1999;310:131–42.
11. Lynch RJ, Smith SR. Remineralization agents - new and effective or just marketing hype? [Internet]. Vol. 24, Advances in dental research. 2012 [cited 2020 Mar 24]. p. 63–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899682>
12. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: A review. Spec Care Dent [Internet]. 1998 [cited 2020 Mar 24];18(1):8–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9791302>
13. González-Cabezas C, Fernández CE. Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions [Internet]. Vol. 29, Advances in dental research. 2018 [cited 2020 Apr 3]. p. 55–9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355426>

14. Vogel GL. Oral fluoride reservoirs and the prevention of dental caries. *Monogr Oral Sci* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Jun 28];22:146–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21701197/>
15. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2008 Jul [cited 2020 Mar 24];139(7):915–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594077>
16. Simeone S. Usos y efectos del Fosfato de Calcio Amorfo (FCA) en la odontología restauradora y preventiva [Internet]. *Acta odontológica Venezolana*, volumen 48, N3. 2010 [cited 2020 Jun 16]. Available from: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/3/art-25/>
17. Burwell AK, Litkowski LJ, Greenspan DC. Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin): remineralization potential. *Adv Dent Res* [Internet]. 2009 [cited 2020 Apr 15];21(1):35–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710080>
18. Vahid Golpayegani M, Sohrabi A, Biria M, Ansari G. Remineralization Effect of Topical NovaMin Versus Sodium Fluoride (1.1%) on Caries-Like Lesions in Permanent Teeth. *J Dent (Tehran)* [Internet]. 2012 [cited 2020 Mar 24];9(1):68–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22924104>
19. Huang X, Exterkate RAM, Ten Cate JM. Factors associated with alkali production from arginine in dental biofilms. *J Dent Res* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Mar 15];91(12):1130–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23010718>
20. Jablonski-Momeni A1 H-GM. Efficacy of the self-assembling peptide P11-4 in constructing a remineralization scaffold on artificially-induced enamel lesions on smooth surfaces. - *PubMed - NCBI* [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825830>
21. Pitts NB, Wright JP. Reminova and EAER: Keeping Enamel Whole through Caries Remineralization. *Adv Dent Res*. 2018 Feb 1;29(1):48–54.
22. Shao C, Jin B, Mu Z, Lu H, Zhao Y, Wu Z, et al. Repair of tooth enamel by a biomimetic mineralization frontier ensuring epitaxial growth. *Sci Adv*. 2019;5(8):1–10.
23. Mozaffari MS, Emami G, Khodadadi H, Baban B. Stem cells and tooth regeneration: prospects for personalized dentistry. Vol. 10, *EPMA Journal*. Springer International Publishing; 2019. p. 31–42.