

Alternativas al flúor: nuevas formas conservadoras de remineralizar el esmalte dental.

Alternatives to fluoride: new conservative ways of remineralizing dental enamel.

* Guillermo Petrikowski Pérez |Investigador, México

Cómo citar este artículo:

G. Petrikowski-Pérez. Alternativas al flúor: nuevas formas conservadoras de remineralizar el esmalte dental. Revista de Odontología Clínica y Científica Contemporánea. 2024;1 (1): Pág.1-9

* Maestro en ciencias de la salud, Universidad de Ixtlahuaca CUI AC, Instituto de Investigación y Estudios en Salud (INIES), email: guillermo.petrikowski@uicui.edu.mx
Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0002-7051-0770>

Revista de Odontología Clínica y Científica Contemporánea, Ixtlahuaca, Estado de México.
Vol. 1, No. 1, 2024 (enero-junio)

Resumen

La lesión de mancha blanca representa las fases iniciales de la pérdida mineral en el diente a causa del metabolismo bacteriano, la cual se puede revertir si se aplica un tratamiento oportuno en combinación con un aumento del pH bucal. Se han reconocido las limitaciones del fluoruro como agente preventivo y terapéutico a través de los años. La incapacidad de crear nuevos cristales minerales sobre el esmalte y su potencial toxicidad ha motivado a grupos de investigadores para explorar nuevas alternativas que actúen de manera biomimética; promoviendo y guiando la formación de nuevo contenido mineral sobre las superficies afectadas. El presente artículo tiene por objetivo describir de manera narrativa las principales tendencias en remineralización del esmalte y prevención de la caries dental. Estos novedosos agentes han demostrado enorme potencial para ser utilizados como agentes remineralizantes, eliminando por completo las desventajas del fluoruro y creando una tendencia avanzada y mínimamente invasiva para prevenir la caries dental.

Palabras clave: esmalte, remineralización, mancha blanca, fluoruro, mínima invasión, biomateriales.

Abstract

The White spot lesion represents the initial phases of mineral loss in the tooth due to bacterial metabolism, which can be reversed if opportune treatment is applied in combination with an increase in oral pH. There has been recognition of the limitations of fluoride as a preventive and therapeutic agent throughout the years. Its inability to create new mineral crystals on the enamel and its potential toxicity has motivated research groups to explore new alternatives that act in a

biomimetic way, promoting and guiding the formation of new mineral content on affected surfaces. The aim of the present article is to describe narratively the main tendencies in enamel remineralization and dental caries prevention. These novel agents have demonstrated enormous potential to be used as remineralizing agents, eliminating fluoride disadvantages and creating an advanced and minimally invasive tendency to prevent dental caries.

Introducción

El esmalte dental se reconoce por ser el tejido más duro del cuerpo humano, por lo que posee características únicas que lo distinguen de otros tejidos mineralizados como el hueso y la dentina. Las propiedades físicas de este tejido, tal como su dureza y su resistencia al desgaste y compresión se deben principalmente a un alto porcentaje de materia inorgánica en su composición (97%). Dicha materia está compuesta por biocristales de fosfato de calcio en la fase mineral correspondiente a hidroxiapatita (HAP), la cual se puede encontrar también en tejidos como el cemento radicular y los huesos; sin embargo; en estos el porcentaje de HAP es considerablemente menor y va acompañado de elementos orgánicos como la colágena, células y proteínas que permiten ciclos de resorción y deposición, totalmente ausentes en el esmalte. Esta diferencia en composición estructural, le confieren al esmalte líneas de crecimiento permanentes y su característica clínica más importante: la ausencia total de reparación, cicatrización y regeneración. Por otro lado, el componente orgánico de este tejido corresponde a una serie de proteínas promotoras y mediadoras del proceso de nucleación y conformación histológica del mismo, cuyas funciones no han sido totalmente esclarecidas y están presentes principalmente durante la odontogénesis, disminuyendo a menos del 2% cuando el tejido alcanza su madurez; entre ellas destacan las amelogeninas, ameloblastinas y proteinasas como la enamelisina. La presencia de estas proteínas es fundamental para un desarrollo completo del esmalte, pero la casi ausencia de las mismas cuando el diente erupciona, las vuelve clínica y funcionalmente irrelevantes; sin embargo, en los últimos años, la localización, aislamiento e identificación de sus cadenas peptídicas sugieren un alto potencial para su aplicación clínica en el futuro. Estas macromoléculas, además de otras con el mismo potencial, podrían representar una alternativa terapéutica en las lesiones tempranas de caries, utilizándolas como verdaderos agentes remineralizantes y tratando de sobrepasar las limitaciones del fluoruro en sus distintas presentaciones, elemento que actualmente

continúa siendo el estándar de oro en el tratamiento y prevención de la llamada lesión de mancha blanca (LMB). Este ion tiene la capacidad de sustituir químicamente al grupo hidroxilo (OH) para formar fluorhidroxiapatita, un mineral más resistente al pH bajo o acidez; además; se ha determinado que el fluoruro puede interferir con algunas vías metabólicas durante la glicolisis bacteriana, específicamente en la formación del piruvato de fosfoenol, lo que le confiere una acción “antimicrobiana” contra bacterias cariogénicas. A pesar de estos beneficios terapéuticos ampliamente estudiados y de su uso universal, se ha reportado que este agente puede ser potencialmente tóxico a dosis elevadas, especialmente en zonas endémicas donde puede producir fluorosis dental y ósea; además de que el flúor en términos reales no tiene la capacidad de promover ni guiar la formación de nuevos cristales de HAP, sino que únicamente aumenta la resistencia de los ya existentes. También se ha reportado que el uso constante de fluoruro podría crear resistencia bacteriana en el medio bucal, volviendo a las profilaxis subsecuentes ineficaces en algunos pacientes. Debido a estas limitaciones, ha surgido el interés de explorar nuevas alternativas remineralizantes, buscando elementos que promuevan la atracción y concentración de iones de calcio y fósforo en la superficie dental con la consecuente formación de un nuevo cristal de HAP que reemplace al que se ha perdido por la acción ácida, deteniendo el proceso de desmineralización y, teóricamente, formando tejido duro “nuevo”, con lo que paulatinamente la ciencia de los materiales dentales se va acercando a una utopía de la Odontología: la regeneración del esmalte dental. En el presente artículo se brinda un panorama general del futuro de nuevos y mejores agentes remineralizantes, además de las tendencias terapéuticas actuales y mínimamente invasivas en el tratamiento temprano de la caries y erosión dental(1–5).

La caries y el proceso de desmineralización

La caries dental es una enfermedad infecciosa, crónica e irreversible. Se le considera la más común del ser humano, con índices de prevalencia cercanos a 100% en prácticamente todas las regiones del mundo, por lo que representa uno de los mayores retos para la salud pública mundial. La fisiopatogenia de esta enfermedad está fundamentada en el proceso dinámico de desmineralización del esmalte, caracterizado principalmente por una disminución del pH bucal (hasta 4.5) a causa de ácidos producidos por bacterias cariogénicas que utilizan la



glucosa y sacarosa de la dieta como principal sustento. El metabolismo bacteriano de estos azúcares culmina en la producción de ácido láctico y acético, principalmente, los cuales se difunden del biofilm hacia el esmalte con cierta facilidad cuando se tiene una higiene oral pobre. Los iones de hidrogeno (H^+) de dichos ácidos, reaccionan con los grupos funcionales fosfato e hidroxilo que conforman a la hidroxiapatita, produciéndose un estado de subsaturación iónica que inicia la pérdida mineral. De forma progresiva se comienza a debilitar la estructura a nivel histológico del tejido. Al inicio, la pérdida de estructura en el esmalte es de aproximadamente 30-40 μ . Esta fase inicial de la caries se conoce como lesión de mancha blanca (LMB), caracterizada clínicamente por una opacidad blanquecina del esmalte que se vuelve más aparente al colocar aire y luz sobre el tejido. La importancia de esta fase inicial de la enfermedad es que es la única que es reversible, en donde aún es posible la reparación del esmalte si se logra aumentar el pH y sobre todo si se coloca un agente remineralizante sobre el tejido afectado. De no ser así, la pérdida mineral continua hacia la dentina y la superficie colapsa, produciéndose una cavidad que forzosamente requerirá una restauración, volviendo a la lesión totalmente irreversible. Es por esta razón que adquiere relevancia la lesión incipiente y los potenciales agentes remineralizantes orgánicos e inorgánicos que se encuentran en fases de estudio *in vitro* e *in vivo*, los cuales tratan de sobrepasar las limitaciones del flúor mencionadas anteriormente. El objetivo de estos agentes es promover la atracción de iones de calcio y fósforo a la zona afectada, crear una zona concentrada de los mismos y, eventualmente, formar nuevo contenido mineral químicamente similar al esmalte que reemplace a los cristales perdidos por acción de los ácidos bacterianos(2,6-9). Estas novedosas alternativas y sus mecanismos de acción se describen a continuación.

Alternativas al flúor en proceso de investigación *in vitro* e *in vivo*

Materiales relacionados al magnesio

El ion de magnesio (Mg^+) está presente de manera regular en los tejidos duros del cuerpo. En el esmalte, el porcentaje de este elemento alcanza apenas el 0.5% de materia inorgánica. Se ha demostrado que se presenta como una fase intergranular en el fosfato amorfo de calcio que posteriormente se convierte en hidroxiapatita. La presencia de este ion en esta fase mineral amorfa incrementa de manera significativa la resistencia al desgaste del esmalte. El



Mg⁺ alarga el tiempo de crecimiento del cristal al competir con el calcio durante el proceso de mineralización. Al actuar como inhibidor de este proceso, promueve la formación de cristales más estrechos y finos, lo que crea una estructura más compacta y ordenada que se traduce clínicamente en una dureza incrementada del esmalte. Conforme aumenta el porcentaje de magnesio, aumenta la nano dureza del tejido. Recientemente se estudian nanocompuestos ricos en magnesio en condición *in vitro*, donde se ha demostrado esta capacidad de “refinamiento” de los cristales que van a ayudar a reparar el esmalte dañado. Esta evidencia sugiere una gran importancia de este ion en el proceso de mineralización y en un posible potenciador de la reparación de lesiones tempranas de caries(2,5,10).

Aminoácidos

Las moléculas de aminoácidos se pueden clasificar como ácidos, neutrales o alcalinos dependiendo de su punto isoeléctrico. En términos de remineralización, son relevantes los aminoácidos ácidos. Estos adquieren una carga negativa cuando están en un medio con pH bajo, lo que influye directamente en el crecimiento de la hidroxiapatita. Son especialmente importantes el glutamate y el aspartate, los cuales actúan como verdaderos andamios al atraer y estabilizar iones de calcio con carga positiva cuando se colocan sobre la superficie del esmalte. Esto ayuda a formar nuevos cristales de manera ordenada y se ha demostrado que conforme aumenta la concentración de aminoácidos en la superficie, se incrementa también el orden de los cristales que ayudan a formar. Se encuentran en fases iniciales de estudio los compuestos ricos en aminoácidos de carga negativa que ayuden principalmente a atraer iones de calcio presentes en el medio bucal, e incluso se ha sugerido que aminoácidos alcalinos como la arginina pueden actuar como agentes antimicrobianos al elevar el pH, lo que inhibe el proceso de desmineralización. Todas estas moléculas han demostrado gran estabilidad y biocompatibilidad ya que tienen un bajo peso molecular, por lo que se puede pensar en ellos como verdaderos remineralizantes o como simples potenciadores de compuestos fluorados dependiendo de cuáles y cómo se apliquen(3,11–13).

Proteínas de la matriz del esmalte y proteinasas

Durante la odontogenesis, las proteínas de la matriz de esmalte (PMEs) regulan la formación del esmalte. Estas macromoléculas secretadas por los ameloblastos guían y organizan las estructuras cristalinas en un patrón hexagonal y prismático característico del esmalte dental.

Esta orientación y organización es fundamental para otorgar la resistencia inherente del tejido y 90% de estas proteínas corresponden a amelogenina (Ag). Desde hace algunos años y gracias a avances en biología molecular, se han logrado procesar y sintetizar diferentes péptidos análogos derivados de la amelogenina, los cuales pueden modificar la disposición de sus aminoácidos en el espacio, formando nanoesferas y oligómeros cuyo objetivo primordial es atraer y concentrar iones de calcio y fósforo en zonas afectadas por desmineralización. Estos péptidos crean zonas saturadas de iones minerales que funcionan como andamios para las fases precursoras a la hidroxiapatita, creando zonas ricas en fosfatos de calcio que, eventualmente, se convierten en HAP madura. Recientemente se han hecho experimentos *in vitro* e *in vivo* en modelos animales en donde estos péptidos sintéticos se combinan incluso con agentes como el Chitosan, añadiendo al compuesto una acción antimicrobiana además de la acción remineralizante. Otros estudios han demostrado que añadir proteinasas como MMP-20 a estos compuestos ayuda a formar cristales todavía más organizados y resistentes, recordando que MMP-20 participa también en la formación del esmalte al eliminar y limpiar residuos orgánicos que han cumplido ya su función, con lo que se crean espacios donde se pueden depositar más cristales de HAP. De todas las alternativas al fluoruro en fase de estudio, la amelogenina y sus derivados son las que quizás han mostrado mayor potencial, ya que realmente simulan un proceso de amelogénesis sobre el tejido afectado, donde la reparación de la lesión inicial de caries es similar a lo que ocurre durante la formación del diente, con lo que paulatinamente se puede empezar a hablar de lo que hace algunas décadas parecía imposible: regenerar el esmalte dental. El objetivo de diseñar pastas, geles y barnices ricos en amelogenina que se mantengan estables en el medio bucal permanece latente y sumamente relevante en la ciencia de los materiales dentales, y es quizás el primer paso para pensar en un agente que pueda reemplazar al fluoruro en el futuro(1,3,4,12,14–16).

Péptidos biofuncionales

Además de la amelogenina, se encuentran en estudio otros péptidos derivados y no derivados de la colágena. Estas moléculas se consideran bioactivas, buscando funciones antimicrobianas y remineralizantes. Algunos de ellos se han diseñado y ensamblado de manera sintética, buscando cadenas de aminoácidos y enlaces peptídicos que al menos en



teoría se mantengan estables en un medio húmedo y con variaciones de acidez como claramente es el medio bucal. El objetivo de estos es similar al de otros péptidos y compuestos: atraer iones de calcio y fosforo, crear zonas concentradas de estos y tener la suficiente estabilidad y fuerza para progresivamente reparar las zonas afectadas por desmineralización. Los resultados de estudios con estos péptidos son variados y la gran mayoría se encuentra en fase *in vitro*, algunos de ellos muestran capacidad remineralizante, otros función antimicrobiana y algunos una combinación de ambas, sin embargo, aun falta determinar con claridad su estabilidad en el mediobucal, en donde la presencia de saliva, la temperatura y la presencia de otras moléculas y iones podrían alterar significativamente la eficacia del péptido. Entre los más estudiados destacan: P-113, CMC/ACP, fosfoproteína de dentina, HACD1/CAP, CEMP-1, entre otros(13,17–21).

Otros compuestos

Además de compuestos principalmente orgánicos, se encuentran en estudio otros elementos como los los biopolímeros y las polidopaminas. Entre ellos destacan agentes como el Chitosan, un polisacárido derivado de la coraza de los moluscos que ha mostrado gran afinidad por la hidroxiapatita y que ha demostrado su función como andamio y guía de iones minerales, así como acción antimicrobiana al impedir la adhesión del *S. Mutans* a la biopelícula, disminuyendo la eficacia del metabolismo bacteriano sobre la superficie dental. Estos polímeros en estudio funcionan más como guías del proceso de nucleación o como apoyo para el transporte de iones de calcio, por lo que una hipotética combinación de estos con moléculas biofuncionales como los péptidos mencionados anteriormente podrían ayudar a crear compuestos estables, eficaces y costo-eficientes que ayuden a revertir la fase inicial de la caries dental(2,3,22).

Conclusiones

La caries dental seguirá siendo uno de los principales retos en la salud pública mundial. La tendencia actual se desvía del enfoque restaurativo y va más hacia la prevención de la enfermedad, en donde una disminución progresiva de la prevalencia de caries no haría sino beneficiar a todos los sectores y sistemas de salud públicos y privados. Es en este enfoque mínimamente invasivo en donde toman gran relevancia las alternativas al fluoruro que se han descrito. Es importante recalcar que estas son las fases iniciales de estudio de estos agentes,

en donde a pesar del potencial reportado, falta demostrar aún su eficacia clínica y su utilidad a mediano y largo plazo. La gran mayoría comparte un mecanismo de acción: la saturación de iones minerales con la consecuente formación de hidroxiapatita sobre el diente afectado por caries. Se espera que en las próximas décadas estos agentes orgánicos e inorgánicos aumenten sus propiedades y se refinen en su composición y concentración, con lo que progresivamente habrá evidencia más contundente que permita el inicio de fases *in vivo* en seres humanos. Todo esto contribuirá a diseñar más y mejores materiales remineralizantes que permitan a la ciencia de los materiales dentales ir más allá de las limitaciones que presenta actualmente el flúor.

Referencias

1. Dogan S, Fong H, Yucesoy DT, Cousin T, Gresswell C, Dag S, et al. Biomimetic Tooth Repair: Amelogenin-Derived Peptide Enables *in Vitro* Remineralization of Human Enamel. *ACS Biomater Sci Eng*. 2018 May 14;4(5):1788–96.
2. Xu J, Shi H, Luo J, Yao H, Wang P, Li Z, et al. Advanced materials for enamel remineralization. Vol. 10, *Front. Bioeng. biotechnol*. 2022.
3. Pandya M, Diekwisch TGH. Enamel biomimetics—fiction or future of dentistry. *Int. Jou. Of Or. Sci.*; 2019 Jan 11:8.
4. Ding L, Han S, Wang K, Zheng S, Zheng W, Peng X, et al. Remineralization of enamel caries by an amelogenin-derived peptide and fluoride *in vitro*. *Regen Biomater*. 2020 Jun 3;7(3):283–92.
5. Malcangi G, Patano A, Morolla R, De Santis M, Piras F, Settanni V, et al. Analysis of Dental Enamel Remineralization: A Systematic Review of Technique Comparisons. *Bioengineering*. 2023 Apr 10:472.
6. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May;3:17030.
7. Takahashi N, Nyvad B. Caries Ecology Revisited: Microbial Dynamics and the Caries Process. *Caries Res* . 2008;42(6):409–18.
8. Sheiham A. Sucrose and Dental Caries. *Nutr Health*. 1987 Apr 1;5(1–2):25–9.
9. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res*. 2011 Mar;90(3):294–303.

10. Bartlett JD. Dental Enamel Development : Proteinases and Their Enamel Matrix Substrates. ISNR Dent. 2013 Jul 2023.
11. Simmer JP, Papagerakis P, Smith CE, Fisher DC, Rountrey AN ZL. Regulation of Dental Enamel Shape and Hardness. *J Dent Res.* 2010;89(10):1024–38.
12. Brunton PA, Davies RPW, Burke JL, Smith A, Aggeli A, Brookes SJ, et al. Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides-A clinical safety trial. *Br Dent J.* 2013;215(4):1–6.
13. Yarbrough DK, Hagerman E, Eckert R, He J, Choi H, Cao N, et al. Specific binding and mineralization of calcified surfaces by small peptides. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(1):58–66.
14. Han S, Fan Y, Zhou Z, Tu H, Li D, Lv X, et al. Promotion of enamel caries remineralization by an amelogenin-derived peptide in a rat model. *Arch Oral Biol.* 2017 Jan 1;73:66–71.
15. Chu J, Feng X, Guo H, Zhang T, Zhao H, Zhang Q. Remineralization Efficacy of an Amelogenin-Based Synthetic Peptide on Carious Lesions. *Front Physiol.* 2018;9(July):1–11.
16. Ruan Q, Moradian-oldak J. Development of Amelogenin-chitosan Hydrogel for In Vitro Enamel Regrowth with a Dense Interface. 2014;(July):13–4.
17. Aparna BK, Puranik MP. Remineralization of early enamel caries lesions using self-assembling peptides: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* 2022 Mar 324–331.
18. Montoya G, Lopez K, Arenas J, Zamora C, Hoz L, Romo E, et al. Nucleation and growth inhibition of biological minerals by cementum attachment protein-derived peptide (CAP-pi). *Journal of Peptide Science.* 2020 Apr:1–11.
19. Montoya G, Correa R, Salgado F, Arroyo R, Romo E, Zeichner-david M, et al. Synthetic cementum protein 1 – derived peptide regulates mineralization in vitro and promotes bone regeneration in vivo. *BONE.* 2018;1–12.
20. Montoya G, Arroyo R, Correa R, Romo E, David MZ, Arzate H. Cementum protein 1 - derived peptide (CEMP 1 - p1) modulates hydroxyapatite crystal formation in vitro. *J Pep Sci.* 2019;(June):1–11.
21. Ren Q, Li Z, Ding L, Wang X, Niu Y, Qin X, et al. Anti-biofilm and remineralization effects of chitosan hydrogel containing amelogenin-derived peptide on initial caries lesions. *Regen Biomater.* 2018;5(2):69–76.
22. Nimbeni SB, Nimbeni BS, Divakar DD. Role of chitosan in remineralization of enamel and dentin: A systematic review. *Int. Jou. of Clin. Ped. Dent* 2021. p. 562–8.

