

La remineralización del esmalte bajo el entendimiento actual de la caries dental

Enamel Remineralization under the Current Caries Understanding

49

Univ Odontol. 2013 Jul-Dic; 32(69): 49-59. ISSN 0120-4319

DOSSIER CARIES DENTAL: INVESTIGACIÓN Y CONOCIMIENTO BÁSICO

Jaime E. Castellanos

Odontólogo. Magíster en Farmacología. PhD en Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Profesor titular catedrático, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Colombia.

Lina María Marín Gallón

Odontóloga, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Candidata a magistra en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Instructora asistente, Unidad de Investigación en Caries (UNICA), Universidad El Bosque.

Margarita Viviana Úsuga Vacca

Odontóloga, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Odontopediatra, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Magistra en Odontología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Profesora asociada y miembro del grupo Unidad de Investigación en Caries (UNICA), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Gina Alejandra Castiblanco Rubio

Odontóloga, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Candidata a magistra en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Instructora asociada, grupo Unidad de Investigación en Caries (UNICA), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Stefanía Martignon Biermann

Odontóloga, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Especialista en Odontología Pediátrica y Docencia Universitaria, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. PhD en Ciencias de la Salud con énfasis en Caries Dental, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca. Profesora titular y directora del grupo Unidad de Investigación en Caries (UNICA), Facultad de Odontología, Universidad El Bosque.

RESUMEN

El entendimiento actual de la caries dental y el surgimiento de nuevos sistemas para su diagnóstico y manejo integral han obligado a los profesionales a reconocer lesiones iniciales o subclínicas y a realizar tratamientos no operatorios que detengan la pérdida o induzcan la ganancia de minerales. En respuesta a esta necesidad, se han propuesto agentes remineralizantes como alternativa de tratamiento. Además de la saliva —el agente natural por excelencia— y el fluoruro, que cuentan con evidencia suficiente, se han reportado agentes novedosos como aquellos a base de fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP, Recaldent®), los compuestos de minerales sintéticos (Novamin®) y otros de aparición más reciente, que requieren mayor evidencia para ser recomendados en la práctica clínica. Esta revisión hace un recorrido por aspectos básicos del esmalte, los procesos de desmineralización/remineralización y la aplicabilidad y evidencia científica de los nuevos agentes remineralizantes, y menciona de manera general el mecanismo de remineralización por fluoruro.

PALABRAS CLAVE

Agentes remineralizantes, desmineralización, esmalte dental, caries dental, ICDAS, prevención.

ÁREAS TEMÁTICAS

Odontología, desmineralización dental, remineralización dental, cariología.

ABSTRACT

The current understanding of dental caries and the development of new integral diagnostic and management systems of caries force the professional to recognize initial or subclinical lesions of caries, in order to perform non-operative treatments that arrest caries progression and favor mineral regaining. As an alternative treatment option for the less severe lesions, remineralizing agents have been proposed. Apart from saliva —the natural remineralizing agent— and fluoride, both with sufficient evidence of their remineralizing potential, other novel remineralizing agents have been developed. Some of them include those based on casein phosphopeptides plus amorphous calcium phosphate (CPP-ACP, Recaldent®) and synthetic mineral compounds (Novamin®), which appeared recently and still require more evidence to be recommended for the clinical practice. This review aims at walking the reader through some basic aspects of the dental enamel, the processes of enamel demineralization and remineralization, and the applicability and scientific evidence of the new enamel remineralizing agents.

KEY WORDS

Remineralizing agents, demineralization, dental enamel, dental caries, ICDAS, prevention.

THEMATIC FIELDS

Dentistry, dental demineralization, tooth remineralization, cariology.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Castellanos JE, Marín LM, Úsuga MV, Castiblanco GA, Martignon S. La remineralización del esmalte bajo el entendimiento actual de la caries dental. Univ Odontol. 2013 Jul-Dic; 32(69): 49-59.

SICI:
2027-3444(201307)32:69<49:REEACD>2.0.CO;2-P

Recibido para publicación: 25/01/2013
Aceptado para publicación: 10/03/2013

Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/universitasodontologica>

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la caries dental se define como una desmineralización del tejido dental, resultado del desequilibrio en las fluctuaciones de pH entre la biopelícula y el diente (1). En sus primeras fases es subclínica, pero si la disminución en el pH se perpetúa, la caries dental se hace clínicamente visible, inicialmente en forma de lesión de mancha blanca (2). Estos conceptos actuales sobre la caries han obligado a los profesionales a usar nuevos sistemas de diagnóstico integral (3) y de manejo de caries dental (4) que les permitan reconocer en los pacientes la presencia de lesiones iniciales o lesiones subclínicas relacionadas con alto riesgo de presentar caries dental (5), así como adoptar tratamientos no operatorios para interrumpir tempranamente la pérdida de minerales en el tejido dental (6,7).

En este ámbito, la remineralización del esmalte, que ocurre fisiológicamente en el medio ambiente oral (8), puede propiciarse con agentes remineralizantes u otros sistemas que la favorecen. Numerosos estudios y revisiones sistemáticas reportan que el fluoruro tóxico tiene la mayor efectividad en la remineralización del esmalte (9-11). Recientemente, nuevos agentes remineralizantes del esmalte han venido ganando un espacio importante en el campo del manejo de pacientes con alto riesgo de caries y en el tratamiento de las lesiones subclínicas y las lesiones más leves de mancha blanca, pues proveen una alternativa al uso del fluoruro, así como al uso de materiales dentales tipo selladores.

Esta revisión pretende hacer un recorrido por algunos aspectos básicos del esmalte dental, los procesos de des- y remineralización del esmalte y la aplicabilidad y evidencia de los nuevos agentes remineralizantes en el esmalte dental, al tiempo que menciona de manera general la remineralización por fluoruro. Para su elaboración, se partió de los conceptos presentados en el capítulo 12 del libro *Dental Caries: The Disease and its Clinical Management* (12). Posteriormente, se hizo una búsqueda de literatura científica usando los términos *enamel demineralization*, *enamel remineralization*, *enamel chemistry*, *white spot lesions* y *remineralizing agents* en las bases de datos PubMed y Google Scholar, sin usar restricción de idioma o fecha de publicación. Los artículos revisados se seleccionaron de acuerdo con la pertinencia para la explicación de los fenómenos de desmineralización y remineralización o los que estuvieran relacionados con el uso clínico de agentes remineralizantes o fluoruros.

EL ESMALTE DENTAL

El esmalte se define actualmente como una biocerámica nanocompuesta, de origen epitelial, que protege al diente de agresiones químicas y físicas (13). Su componente mineral es muy similar a la hidroxiapatita (HAp), un ortofosfato de calcio que se encuentra en la naturaleza (14). Los cristales de esmalte están constituidos por calcio, fosfato y grupos hidroxilo ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$), pero pueden presentar sustituciones de iones como magnesio, sodio, cloro, potasio, carbonato, flúor y otros iones que no se encuentran en la HAp ideal (15).

La formación de esta estructura dental se da por eventos celulares denominados en conjunto *amelogénesis* y eventos bioquímicos que reciben el nombre de *biomineralización* (16). Por esto, aunque es posible sintetizar HAp a partir de calcio y fosfato en el laboratorio, el mineral precipitado nunca alcanzará el grado de organización y morfología del esmalte.

Los ameloblastos —las células especializadas en la formación del esmalte— delimitan el espacio biológico para su formación y transportan iones calcio y fosfato como materia prima para la precipitación de cristales (17). Además del transporte de iones para la formación mineral, los ameloblastos secretan las proteínas necesarias para orientar el crecimiento longitudinal de los prismas del esmalte. Cuando el prisma alcanza su longitud, en las etapas finales de formación del esmalte, la mayoría de las proteínas son degradadas para alcanzar una mineralización completa (18). Así se logra el patrón altamente organizado que caracteriza histológicamente al esmalte maduro.

El esmalte dental totalmente formado alcanza un contenido mineral por peso del 95%, 4% de agua y 1% de proteínas remanentes del desarrollo (17). El componente orgánico remanente le brinda al esmalte, con respecto a la HAp ideal, propiedades como mayor módulo elástico y dureza, que lo hacen más resistente a la fractura y al desgaste (19). El esmalte no presenta células ni vasculatura; por lo tanto, es incapaz de remodelarse o repararse (20). Los cristales de hidroxiapatita están apilados a lo largo de un eje longitudinal (eje C) 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 (21).

LOS PROCESOS DE DESMINERALIZACIÓN Y REMINERALIZACIÓN: UNA CONSTANTE EN LA SUPERFICIE DENTAL

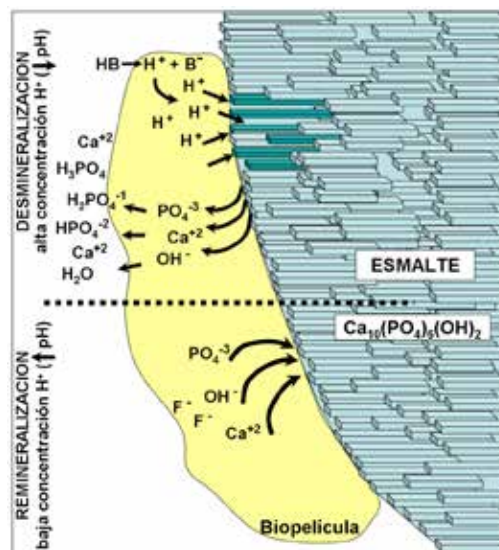
Como se mencionó, los cristales de hidroxiapatita del esmalte se componen de iones de calcio (Ca^{+2}), iones fosfato (PO_4^{-3}) e iones hidroxilo (OH^-) en una relación estequiométrica 10:6:2 (22). Estos iones dentro del cristal permanecen unidos por enlaces iónicos, debido a sus fuertes cargas eléctricas opuestas, que se equilibran entre ellos para cumplir estrictamente con la relación y reproduciendo un patrón de alta organización.

Como todos los iones en los cristales, el Ca^{+2} , el PO_4^{-3} y el OH^- del esmalte pueden interactuar con las moléculas de agua, que también tienen carga eléctrica. Si se deja un fragmento de esmalte suficiente tiempo en agua, los iones serán retirados uno a uno por las moléculas de agua, por lo que los cristales perderán iones hasta que se alcanza una concentración de estos iones tan alta en el agua circundante que ya no se podrán seguir extrayendo iones del cristal. Este fenómeno permite introducir el concepto de *solución subsaturada*, que quiere decir una solución con una concentración de iones por debajo de la que se encuentra en el cristal, que favorece que el agua interactúe con cada ion y lo retire del cristal (donde está en mayor concentración). Así produce la salida de iones hacia el medio y dirige el proceso hacia la pérdida de iones (desmineralización) (figura 1).

El proceso de desmineralización de un cristal se detiene cuando, después de salir un gran número de iones o por la adición de estos, se alcanza una alta concentración de iones en el medio alrededor del cristal. En este caso, la solución está sobresaturada de iones y el proceso se dirige hacia la remineralización, es decir, a la deposición de iones sobre los cristales ya formados (remineralización).

La remineralización se define como la ganancia neta de material calcificado en la estructura dental, que reemplaza el que previamente se había perdido por desmineralización (23-25). Ello se da mediante un proceso físico-químico que incluye la sobresaturación de iones en la solución con respecto al esmalte, la formación de núcleos y el crecimiento de cristales (26). Cuando la solución está sobresaturada de iones, estos comienzan a formar enlaces y a deshidratarse, formando núcleos sólidos (17). Los núcleos se agrupan para precipitar en forma de cristales en aquellos espacios del esmalte que, como producto de la desmineralización, tienen una mayor área de contacto (25).

FIGURA 1
EVENTOS DE FLUJO DE IONES ENTRE LA SALIVA,
LA BIOPELÍCULA Y EL ESMALTE



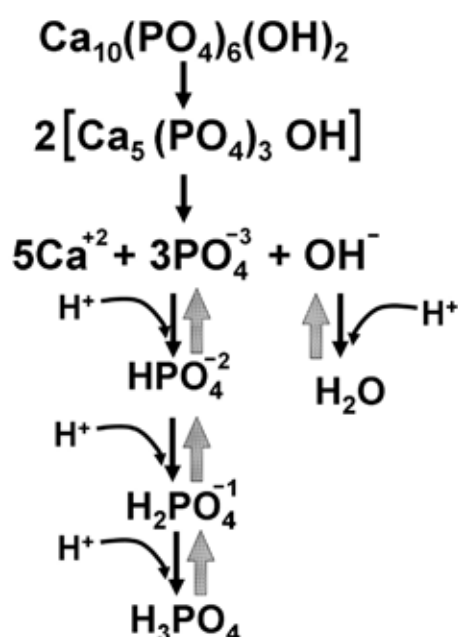
Nota. Durante el metabolismo de las bacterias se producen ácidos orgánicos (HB) que liberan H^+ y disminuye el pH. Los H^+ se difunden hacia el esmalte; allí reaccionan con los iones PO_4^{-3} y OH^- para formar fosfatos primarios ($\text{H}_2\text{PO}_4^{-2}$), fosfatos secundarios ($\text{H}_2\text{PO}_4^{-1}$), ácido fosfórico y agua. La disminución de la concentración de los iones PO_4^{-3} y OH^- define el estado de subsaturación que favorece que se sigan perdiendo más iones desde los cristales del esmalte. Por el contrario, si el pH aumenta (baja la concentración de H^+), los iones PO_4^{-3} , OH^- y Ca^{+2} quedan disponibles para reconstruir los prismas que han perdido iones (sobresaturación). Por lo tanto, se produce la remineralización. Se alcanza también sobresaturación si se adicionan iones externos (en productos de higiene oral). Si, además, hay F^- en el medio oral, por su alta reactividad, desplaza los OH^- para formar cristales de hidroxi fluorapatita o de fluorapatita, que hacen más resistente el esmalte a la desmineralización.

Finalmente, los cristales recién precipitados crecerán de forma isotrópica (en diferentes direcciones y a diferentes velocidades), por deposición de iones en sus diferentes caras (17).

En el esmalte dental, en condiciones naturales de presencia de saliva y biopelícula, los procesos químicos de movilización de iones son permanentes. Por ejemplo, debido al intenso metabolismo de las bacterias de la biopelícula (27), se producen ácidos orgánicos, como ácido láctico, acético, propiónico, butírico y succínico, capaces de liberar hidrogeniones (H^+) al medio de la biopelícula y a la saliva, lo cual disminuye el valor de pH al aumentar la concentración de H^+ . Este exceso de H^+ se une a los iones PO_4^{-3} para formar fosfatos primarios y secundarios hasta ácido fosfórico (figura 2). Por su parte, los OH^- también capturan H^+ para formar agua. En ambos casos, las concentraciones de los iones fosfato e hidroxilo libres

disminuyen abruptamente y generan condiciones de subsaturación que favorecen una mayor salida de los otros iones que están aún en el complejo cristalino de la hidroxiapatita. Ello produce pérdida de minerales y un proceso de desmineralización, que si continúa durante varios días, concluye en una lesión de caries visible. El Ca^{+2} liberado del esmalte por la pérdida de PO_4^{-3} e OH^- es capturado por proteínas de la placa y de la saliva, lo que contribuye a la disminución total de todos los iones que hacen parte de la hidroxiapatita y mantiene las condiciones de subsaturación y desmineralización.

FIGURA 2
PROCESO DE DESMINERALIZACIÓN



Nota. La hidroxiapatita es un mineral de fosfato de calcio altamente organizado. Está formada por dos hemihidroxiapatitas que se estabilizan por puentes iónicos entre sus átomos cargados. Los cristales pueden solubilizarse cuando se encuentran en solución, como la saliva. El grado de solubilidad depende del pH del medio circundante (fluido de la placa o saliva). En un medio ácido, el exceso de H^+ reacciona con los PO_4^{-3} y los OH^- y ello causa una disminución en su concentración, lo cual favorece la desmineralización del esmalte. Los agentes remineralizantes aumentan los iones PO_4^{-3} y Ca^{+2} disponibles, por lo que suben el pH y favorecen su deposición en los cristales previamente desmineralizados, al retrasar o detener el proceso de la caries.

Normalmente, la saliva aporta iones de bicarbonato (HCO_3^-) y PO_4^{-3} que, al capturar el exceso de H^+ , evitan la caída en el pH del medio bucal (función amortiguadora). Más aún, la disminución de la concentración de H^+ (un aumento en el valor del pH) favorece que los iones PO_4^{-3} e OH^- , en su forma adecuada para formar cristales, estén en mayor disponibilidad para depositarse en el esmalte y generar la remineralización. Este

fenómeno también explica por qué al adicionar calcio o fosfato al medio salivar se reduce la tasa de desmineralización del esmalte en presencia de biopelícula.

Por las características de microporosidad del esmalte y su intensa cinética de intercambio de iones con el medio, la hidroxiapatita del esmalte puede reemplazar los fosfatos por iones de carbonato, el calcio por iones de sodio y los hidroxilos por iones fluoruro, y dar como resultado apatitas de mayor complejidad y con propiedades físicas y químicas diferentes. En el caso de la sustitución de los OH^- por F^- , se generan cristales de fluorhidroxiapatita o fluorapatita (si se han reemplazado uno o dos hidroxilos), que por tener mayor fuerza de atracción entre sus iones, son más difíciles de ser retirados en condiciones ácidas. Ello hace al esmalte más resistente a la desmineralización inducida por los ácidos producidos por el metabolismo bacteriano. Incluso concentraciones bajas de fluoruro en la saliva son más altas que las que hay en el esmalte, es decir, existe sobresaturación del ion, lo que induce una tendencia a la deposición del F^- en el esmalte, en reemplazo de los OH^- , que se van eliminando de los cristales y causan una mayor estabilidad de los iones PO_4^{-3} y Ca^{+2} . A esta sobresaturación de F^- en los fluidos orales durante los retos cariogénicos se le atribuye el mantenimiento de la zona superficial de fluorhidroxiapatita en las lesiones de caries. Con el tiempo, esta zona aumenta su espesor a expensas de la hidroxiapatita subyacente, lo que favorece un papel protector, al reducir la difusión de los agentes desmineralizantes hacia la lesión (28,29).

¿QUÉ ES UN AGENTE REMINERALIZANTE DE ESMALTE Y CUÁNDO ES APLICABLE?

Un agente remineralizante se puede definir como una sustancia capaz de promover la remineralización del tejido dental (30).

La saliva es el agente remineralizante natural por excelencia (31) por su contenido de PO_4^{-3} , como se ha explicado. Bajo condiciones fisiológicas, logra de manera eficiente mantener el equilibrio entre la sustancia dental y la biopelícula, y en condiciones adversas, cuando por deficiente remoción de la biopelícula o ingesta de azúcares, entre otros, el pH tiende a disminuir, busca revertir el proceso de desmineralización. En este orden de ideas, también se considera la saliva un vehículo clave para fomentar la remineralización del esmalte a través de otros agentes remineralizantes (31). Después de un ataque ácido, el fluido salivar

amortigua los H^+ producidos por las bacterias. Cuando el pH es superior a 5,5, de manera natural se presenta remineralización, porque la saliva está sobresaturada de Ca^{+2} , PO_4^{-3} y F^- con respecto al mineral dental (28).

Para comprender la aplicabilidad de un agente remineralizante es necesario hacer referencia al entendimiento actual de caries dental, su clasificación diagnóstica y la toma de decisiones de manejo de caries dental (4) (figura 3). El sistema Internacional de Detección y Valoración de Caries (ICDAS) categoriza las lesiones según hallazgos visuales con una alta correlación histológica, de acuerdo con la gravedad o profundidad de la lesión (3,7). Así, es claro que aquellas lesiones que histológicamente afectan la dentina más allá del tercio externo (lesiones cavitacionales: ICDAS 5 y 6), la mayoría de las sombras subyacentes de dentina (ICDAS 4) y un porcentaje variable de microcavidades (ICDAS 3) presentan infección de la dentina y requieren tratamiento operatorio (5).

FIGURA 3
DECISIONES DE TRATAMIENTO PARA CARIES DENTAL
Y RIESGO DE CARIES

Código ICDAS	0	1	2	3	4	5	6
Decisión de Tratamiento		No Operatorio		No Operatorio	Operatorio	No Operatorio	Operatorio
Agentes Preventivos según Lesión	Agentes Remineralizantes						
	Crema Dental Fluorada						
			Selladores (Sellantes, Adhesivos Infiltrantes)		Selladores (Sellantes, Adhesivos Infiltrantes)		
	Fluoruro Tópico de aplicación profesional						
Agentes Preventivos para riesgo alto	Agentes remineralizantes, Crema Dental Fluorada, Sellantes, Fluoruro tópico de aplicación profesional						

Nota. El sistema de evaluación y diagnóstico ICDAS propone hacer el tratamiento de las lesiones de caries según el estado de avance. Para el caso de los agentes remineralizantes, su uso se restringe a las lesiones que han perdido minerales, pero que aún no tienen contaminación microbiana. También se recomiendan como estrategia preventiva en pacientes que tienen alto riesgo de presentar caries.

Por otro lado, las lesiones tempranas (no cavitacionales) presentan desmineralización del esmalte y pueden presentar desmineralización de la dentina hasta el tercio externo, sin pérdida de tejido y sin invasión microbiana. Aquí se agrupan las opacidades visibles sin necesidad de secar (ICDAS 2, típica lesión de mancha blanca), con correlación histológica de desmineralización que puede llegar hasta el tercio externo de dentina, y las opacidades visibles después de secar o primer cambio detectable en esmalte (ICDAS 1), con desmineralización hasta la mitad externa del espesor del esmalte. En estas lesiones se recomienda tratamiento no operatorio. En las lesiones de mancha blanca y algunas microcavidades que se consideren sin dentina infectada, considerando que se ha dañado el eje de los prismas (29), se recomiendan los selladores o la aplicación tópica profesional periódica de fluoruro (5).

Los agentes remineralizantes se indican en aquellas lesiones menos graves, que tienen mayor potencial de remineralización (30). Dentro de estas se encuentran las opacidades visibles después de secar y aquellas lesiones subclínicas, que pueden detectarse con métodos diagnósticos de mayor sensibilidad —luz de fluorescencia cuantitativa (QLF), fibra óptica

de transiluminación (FOTI), etc.— o sospecharse de su presencia en aquellos pacientes clasificados como de riesgo alto de caries (5).

Entre los agentes remineralizantes del esmalte, la evidencia es amplia al mostrar la efectividad del fluoruro (9,11). Desde los años ochenta se reconoce que el fluoruro controla el desarrollo de la lesión de caries primordialmente por medio de su efecto tóxico en los procesos de remineralización que ocurren en la interfaz entre la superficie dental y los fluidos orales. Su mecanismo de acción consiste en que disminuye la tasa de desmineralización y promueve la remineralización del esmalte (32). Se ha encontrado que el fluoruro, así sea en muy baja concentración, sí está presente durante un proceso de desmineralización de la hidroxiapatita, por su condición de sobresaturación (alta concentración) con respecto al esmalte, lo cual favorecerá su flujo hacia los cristales, reemplazando los hidroxilos por fluoruro, y acelerará el proceso de remineralización. El fluoruro se adsorberá en la superficie de los cristales parcialmente desmineralizados y atraerá iones de calcio para formar Ca_2F , que se disuelve liberando el fluoruro. Este último se estabilizará formando en la superficie fluorhidroxiapatita, a expensas de la hidroxiapatita original, creando cristales más estables y, por lo tanto, más resistente a futuros ataques ácidos (28).

En este contexto, el cepillado dental diario con el uso de una crema dental con un contenido de al menos 1000 ppm F^- (11) se considera la mejor herramienta preventiva en caries dental, ya que, además de la desorganización mecánica de la biopelícula, la presencia de F^- favorecerá la formación de moléculas de CaF_2 en el medio ambiente oral, que se convierte en un donador de F^- y Ca^{+2} para el esmalte en los momentos en los que se presenta pérdida de iones, al remineralizar tempranamente el esmalte (32). Este efecto preventivo es evidente en todos los grupos de edad y aumenta con el incremento de la concentración de flúor en la crema dental (11) y con el aumento en la frecuencia del cepillado (9). Adicionalmente, se ha reconocido la efectividad de los productos con fluoruro para aplicación tópica profesional periódica (cada 4-6 meses), en barniz (≥ 22.600 ppm F^-) o gel (> 10.000 ppm F^-), que se recomiendan para individuos con riesgo individual alto de caries (9,10).

Dentro de las principales ventajas del fluoruro se debe reconocer la adherencia que existe a su uso (32). La mayoría de la población utiliza crema dental fluorada y la mayoría de la profesión odontológica utiliza barniz

o gel de fluoruro. Aunque es claro que el fluoruro hace parte importante de los agentes remineralizantes, no es el objetivo ni el alcance de esta revisión ahondar en sus características y usos.

NUEVOS AGENTES REMINERALIZANTES

Fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP, Recaldent®)

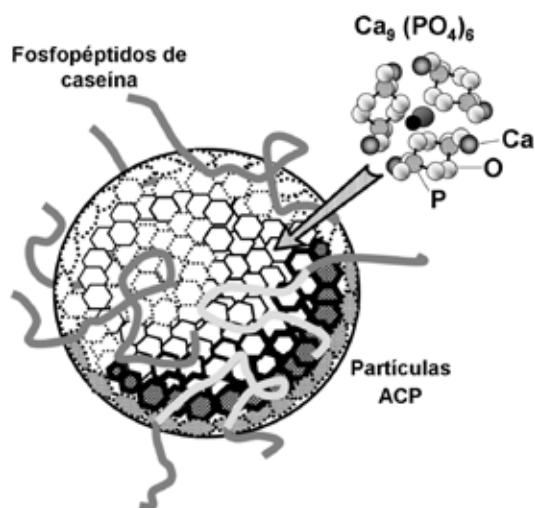
Desde hace muchos años se ha reconocido que la actividad anticaries de la leche y los productos lácteos se debe a la proteína mayoritaria de la leche (caseína) y las altas concentraciones de iones solubles de Ca^{+2} y PO_4^{-3} que contienen estos productos. Pero el uso de soluciones de iones de fosfato y calcio para la remineralización del esmalte no es eficiente, pues las soluciones se precipitan en cristales insolubles de fosfato de calcio, que no aportan sus iones al esmalte (33). Por ello se intentó reproducir el sistema existente en la leche con los complejos de caseína, calcio y fosfato. La primera dificultad para el uso de la caseína es que a concentraciones activas anticariogénicas, en productos alimenticios o de higiene oral, causa mal sabor. Esta dificultad se eliminó rompiendo la caseína en cuatro péptidos más pequeños, que mantuvieron su efecto anticaries. Más tarde se identificó que la presencia de una secuencia conservada en estos péptidos de dos serinas fosforiladas (pSer) y dos ácidos glutámicos (pSer-pSer-Glu-Glu) era la responsable de la actividad, por su capacidad para asociarse con cristales de fosfato de calcio, estabilizándolos en una forma de cristal amorfo (ACP) (figura 4) (34).

Cuando se mezclan los fosfopéptidos de caseína (casein phosphopeptides [CPP]) con una solución de sales de fosfato y de calcio, los péptidos ayudan a organizar un cristal amorfo de fosfato de calcio, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Este complejo péptidos-cristales crece lentamente sin que se induzca la precipitación de los iones, que los mantiene estabilizados pero solubles. Esa es la explicación de por qué tales nanocomplejos funcionan como donadores de Ca^{+2} y PO_4^{-3} en las condiciones del medio oral.

El mecanismo anticariogénico propuesto para los CPP-ACP consiste en que estos nanocomplejos se incorporan en la placa dental y se adhieren a la superficie dental, al actuar como un reservorio de calcio y fosfato. Estas nanopartículas de péptidos de caseína y fosfato de calcio, durante condiciones ácidas que favorecen la liberación de iones PO_4^{-3} , OH^- y Ca^{+2} del esmalte, son capaces de capturar este exceso de

FIGURA 4

DIAGRAMA DEL ASPECTO DE UN NANOCOMPLEJO DE FOSFOPÉPTIDOS DE CASEÍNA Y EL FOSFATO DE CALCIO AMORFO



Nota. Los fosfopéptidos se obtienen por la digestión de la caseína de la leche de vaca con la enzima proteolítica tripsina. Una solución saturada de sales de fosfato y sales de calcio, en presencia de los fosfopéptidos, conduce la nucleación de cristales de fosfato de calcio amorfo, que generan las partículas ACP, sin precipitarse y permitiendo que los iones de PO_4^{-3} y Ca^{+2} se solubilizan fácilmente en la saliva, a fin de producir condiciones de sobresaturación que llevan a la remineralización.

iones libres y mantienen un ambiente de sobresaturación de estos iones con respecto al esmalte, lo cual impide la desmineralización y promoviendo la remineralización (35). Rose (36) describió cómo el CPP-ACP *in vitro* permanece asociado a la biopelícula, al proveer un adecuado reservorio de calcio. Por la alta afinidad de los péptidos por el calcio, una concentración del 0,1% del péptido reduce el coeficiente de difusión de calcio en un 65% a un pH de 7 y en un 35% a un pH de 5, lo cual conduce a una restricción en la pérdida de minerales durante un episodio cariogénico y mantiene condiciones de sobresaturación en el ion Ca^{+2} que contribuye a la remineralización.

El producto desarrollado de complejos CPP-ACP fue patentado por la Universidad de Melbourne y la Oficina de Industria de Alimentos de Australia y es producido y comercializado por Bonlac Foods Ltd. como Recaldent®. Fue aprobado en 1999 por la Oficina de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para ser usado en productos alimenticios o productos de higiene oral (37). En la actualidad se encuentra al 5% como un ingrediente en chicles (Trident, Cadbury Adams), y en las cremas dentales MI Paste® (GC América) adicionadas de 500 o 900 ppm de F^- para uso como abrasivo en profilaxis o tratamiento de la sensibilidad dental, pero aún no se ha autorizado

su uso como remineralizante en lesiones incipientes de caries.

Desde su creación existe una gran cantidad de estudios sobre el papel de CPP-ACP como anticariogénico, trabajos realizados tanto *in vitro* como en animales, *in situ* y también en pacientes.

En lesiones *in vitro* producidas en bloques de esmalte humano, usando un protocolo clásico de ciclos de desmineralización y remineralización, aquellas que fueron tratadas con CPP-ACP durante 10 días, recuperaron el 63% de los minerales evaluados por microdensitometría, mientras que los controles no lo hicieron (38). En el estudio de Roberts (39), en el que se indujo *in vitro* desmineralización ácida en fragmentos de esmalte, los cortes tratados con CPP-ACP presentaron menor desmineralización que los controles y, además, fue casi un 35% de la inhibición de la desmineralización que produce una solución de 1000 ppm de F^- . Se ha demostrado en varias oportunidades que el Recaldent®, por sus condiciones de solubilidad del fosfato de calcio, genera altas concentraciones de iones que se difunden hacia el esmalte desmineralizado y reconstruyen los cristales.

Ratas inoculadas en la boca con *Streptococcus sobrinus* para inducir lesiones de caries (40) se trataron dos veces al día con una solución de CPP-ACP o con una solución de F^- a 500 ppm. Se encontró que los complejos de caseína redujeron en un 55% la aparición de caries en superficies lisas y en un 46% en fisuras, un comportamiento similar al de la solución de fluoruro.

El beneficio de CPP-ACP en la remineralización de esmalte previamente desmineralizado se reportó en el estudio de Manton y colaboradores (41), en un modelo humano de remineralización *in situ*, que consiste en generar lesiones en bloques de esmalte en el laboratorio y luego adherir el fragmento a un botón palatino que se confecciona para cada voluntario. Después del tratamiento en el paciente por varios días, los bloques son evaluados ya sea por su dureza, su contenido de iones o su densidad. En ese estudio, un chicle que contiene CPP-ACP indujo remineralización significativa del esmalte, a diferencia de otros chicles que no lo contienen.

Los complejos de CPP-ACP han mostrado capacidad de remineralización en lesiones de mancha blanca inducidas experimentalmente en coronas de premolares antes de exodoncia por razones ortodónticas (42). En este caso, se hizo una aplicación del producto MI

Paste (GC Tooth Mousse) durante 14 días, luego de los cuales se hizo exodoncia y análisis por microscopía electrónica y se evidenció un significativo proceso de remineralización en todas las lesiones del grupo experimental.

Los productos con CPP-ACP trabajan como un agente cariostático útil en el control de diferentes situaciones clínicas. Pueden disminuir la caries en pacientes con alto riesgo individual, como lo son los pacientes con aparatología ortodóntica; disminuyen la erosión dental en pacientes con reflujo gástrico o alguna entidad que la produzca; contribuyen a reparar el esmalte en las lesiones de mancha blanca y en la fluorosis, y ayudan a desensibilizar los dientes cuando se ha realizado blanqueamiento dental, o en presencia de lesiones radiculares (37).

En la revisión sistemática de Azarpazhooh y Limeback (37) se compilan doce estudios sobre la eficacia de CPP-ACP en odontología clínica y están de acuerdo en el importante efecto en la remineralización que se evidencia en los modelos in situ, aunque también se discuten las limitaciones de los estudios hasta ese momento, como las de no haber explorado la prevención a largo plazo o la de la ausencia de estudios controlados y aleatorizados en condiciones clínicas de pacientes, lo cual sigue siendo una necesidad para autorizar el uso de CPP-ACP como un tratamiento más de la caries incipiente.

Posteriormente, un metanálisis sobre el efecto preventivo de CPP-ACP para la caries dental evaluó cinco estudios in situ en los que se comparó la capacidad remineralizante de chicles con CPP-ACP y sin esta, y un grupo placebo, que mostró la capacidad remineralizante a corto plazo del CPP-ACP; mientras que un ensayo clínico aleatorizado a veinticuatro meses incluido en este metanálisis mostró una menor incidencia de lesiones de caries en las superficies dentales de sujetos que masticaron chicles que contenían CPP-ACP (43).

A pesar de los pocos estudios clínicos reportados para el momento de las anteriores revisiones, otros estudios in vivo recientemente publicados contribuyen a respaldar la evidencia clínica del uso de CPP-ACP. Por ejemplo, en pacientes con aparatología ortodóntica fija se han realizado estudios clínicos a corto plazo para valorar el efecto del CPP-ACP en la desmineralización del esmalte alrededor de los *brackets* de ortodoncia, ya sea por adición de este a la resina compuesta (44) o por la utilización de agentes que

lo contengan (45). Ello mostró, en ambos casos, una disminución de la desmineralización del esmalte para los grupos que usaron CPP-ACP versus el grupo control. Otro estudio clínico demostró la efectividad de MI Paste Plus para prevenir la aparición de nuevas lesiones de caries en pacientes con tratamiento ortodóntico y disminuir el número de lesiones iniciales de caries existentes (45).

La capacidad remineralizante del CPP-ACP de las lesiones iniciales de caries también se mostró a corto plazo en estudios clínicos a veintidós días (46) y tres meses (47), mediante una disminución en los valores de fluorescencia láser medida con DIAGNOdent y disminución en la pérdida de fluorescencia medida con QLF, respectivamente. Sin embargo, un reciente estudio clínico aleatorizado mostró que a ocho semanas ni MI Paste Plus (900 ppm F⁻) ni PreviDent (barniz de fluoruro, Colgate Oral Pharmaceuticals) fueron más efectivos en mejorar la apariencia de las lesiones de mancha blanca, comparado con el régimen de higiene habitual en el hogar (48).

Vidrio bioactivo (Novamin®)

El Novamin® es un mineral sintético, compuesto de calcio, sodio, fósforo y silicato (49). Fue desarrollado inicialmente para la regeneración ósea y luego 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 (50,51). Cuando este material entra en contacto con un medio acuoso, se inicia la liberación de sílice e iones sodio, calcio y fósforo al medio oral. Su mecanismo de acción inicia cuando la liberación de sodio aumenta el pH y favorece la formación de complejos de calcio y fósforo, incluidos los iones presentes en la saliva, para terminar en la formación de una capa de fosfato y calcio (Ca-P) sobre la superficie dental. A medida que avanza la reacción, esta capa se organiza en forma de cristales de hidroxiapatita de calcio carbonatada (52). Se usa como aditivo a productos existentes del cuidado oral o como base para nuevos productos en el mercado dental.

Algunos estudios realizados por Novamin Research Report Hill Top Research Institution muestran que in vitro el NovaMin® presenta mayor oclusión de túbulos que el Recaldent® (53) e induce mayor remineralización que el flúor en lesiones artificiales de caries (52). Sin embargo, la mayor parte de estudios los han realizado los fabricantes de este producto y no grupos de manera independiente, lo que limita la evidencia, en cuanto a su efectividad.

CONCLUSIONES

La visión sobre la historia natural de la caries dental ha venido cambiando en la última década. Hoy existe un consenso amplio sobre las posibilidades de hacer tratamientos a las lesiones de caries en sus diferentes momentos de evolución. El espacio ganado en el mundo por el ICDAS tiene la gran característica de proponer también aproximaciones terapéuticas más amplias que la operatoria dental. En este panorama, las estrategias y los productos remineralizantes se convierten en parte del arsenal de los servicios de salud y los odontólogos para impactar en menor tiempo en los índices de incidencia y prevalencia de caries; por ello, conocerlos y estudiarlos debe ser una prioridad para las facultades de odontología, con el fin de integrar su uso a las herramientas de tratamiento que los odontólogos puedan ofrecer.

La investigación en cariología ha venido fortaleciendo los argumentos sobre las posibilidades de modificar las condiciones locales de la boca, con el fin de favorecer un estado de resistencia a la desmineralización y la caries. En este sentido, por ejemplo, ya se conoce evidencia sobre el uso del aminoácido arginina (53), el cual, al ser metabolizado por bacterias de la flora oral, aumenta el pH y lleva a crear condiciones de sobresaturación de Ca^{+2} y PO_4^{-3} , por lo que se favorece la remineralización y contribuye a disminuir la aparición de lesiones.

Los profesionales de la salud oral deben estar alerta a la aparición de estos nuevos productos, al igual que conocer su mecanismo de acción y las indicaciones adecuadas, a fin de contribuir con mayor fuerza a la solución de la patología de mayor prevalencia en los humanos.

REFERENCIAS

1. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res.* May-Jun 2004; 38 (3): 182-91.
2. Ekstrand KR, Ricketts DN, Kidd EA. Occlusal caries: pathology, diagnosis and logical management. *Dent Update.* 2001 Oct; 28(8): 380-87.
3. Ismail A, Sohn W and Tellez M. The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007 Jun; 35(3): 170-8.
4. Pitts NB. How the detection, assessment, diagnosis and monitoring of caries integrate with personalized caries management. *Monogr Oral Sci.* 2009; 21: 1-14.
5. Ekstrand KR, Martignon S. Visuell-taktile Detektion und Beurteilung. En: Meyer-Lüeckel H, Paris S, Ekstrand KR, editores. *Karies: Wissenschaft und klinische praxis.* Stuttgart: Thieme; 2012.
6. Pitts NB. Are we ready to move from operative to non-operative/preventive treatment of dental caries in clinical practice? *Caries Res.* 2004 May-Jun; 38(3): 294-304.
7. Pitts NB, Richards D. Personalized Treatment Planning. En: Pitts NB, editor. *Detection, assessment, diagnosis and monitoring of caries.* Monogr Oral Sci. 2009; 21: 128-43.
8. Shellis P. Ätiologie und Pathogenese der Karies. En: Meyer-Lüeckel H, Paris S, Ekstrand KR, editores. *Karies: Wissenschaft und klinische praxis.* Stuttgart: Thieme; 2012.
9. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003: CD002278.
10. Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouth rinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003: CD002782.
11. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: CD007868.
12. ten Cate JM, Larsen MJ, Pearce EIF, Fejerskov O. Chemical interactions between the tooth and oral fluids. En: Fejerskov O, Kidd E, editors. *Dental caries: The disease and its clinical management.* Oxford: Blackwell; 2008.
13. Moradian-Oldak J. Protein-mediated enamel mineralization. *Front Biosci.* 2012 Jun 1; 17: 1996-2023.
14. Dorozhkin S. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine. *Materials.* 2009 Apr; 2(2): 399-498.
15. Eanes ED. Enamel apatite: Chemistry, structure and properties. *J Dent Res.* 1979 Feb; 58(2): 829-36.
16. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ.* 2001 Sep; 65(9): 896-905.
17. Simmer JP, Fincham AG. Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1995 Jan; 6(2): 84-108.

18. Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. *J Struct Biol* 1999 Jun; 126(3): 270-99.
19. Chai H, Lee JJ, Constantino PJ, Lucas PW, Lawn BR. Remarkable resilience of teeth. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2009 May; 106(18): 7289-93.
20. Mihiu CM, Ducea D, Melincovici C, Bocsa B. Tooth enamel, the result of the relationship between matrix proteins and hydroxyapatite crystals. *Appl Med Informatics*. 2008; 23 (3-4): 68-72.
21. Elliott IC, Holcomb DW, Young RA. Infrared determination of the degree of substitution of hydroxyl by carbonate ions in human dental enamel. *Calcif Tissue Int*. 1985 Jul; 37(4): 372-75.
22. Robinson C, Kirkham I, Stonehouse NJ, Shore RC. Control of crystal growth during enamel maturation. *Connect Tissue Res*. 1989; 22(1-4): 139-45.
23. Ten Cate JM, Arends J. Remineralization of artificial enamel lesions in vitro: III. A study of the deposition mechanism. *Caries Res*. 1980 Nov; 14(6): 351-8.
24. Longbottom CL, Huysmans MC, Pitts NB, Fontana M. Glossary of key terms. *Monogr Oral Sci*. 2009 Jun; 21: 209-16.
25. Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *J Dent Res*. 2010 Nov; 89: 1187-97.
26. Moreno EC, Zahradnik RT. Chemistry of enamel subsurface demineralization in vitro. *J Dent Res*. 1974 Mar-Apr; 53(2): 226-35.
27. Marsh PD and Nyvad B. The oral microflora and biofilms on teeth. En: Fejerskov O, Kidds E, editors. *Dental caries: The disease and its clinical management*. Oxford: Blackwell; 2008. pp. 163-85.
28. Buzalaf M, Pessan, J, Honório H, ten Cate J. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci*. 2011 Jun; 22: 97-114.
29. Lussi A, Hellwig E, Klimek J. Fluorides - mode of action and recommendations for use. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2012; 122(11): 1030-42.
30. Lynch RJM and Smith SR. Remineralization Agents: New and Effective or Just Marketing Hype? *Adv Dent Res*. 2012 Sep; 24(2): 63-7.
31. Bardow A, Lagerlöf F, Nauntofte B, Tenovou J. The role of saliva. En: Fejerskov O, Kidds E, editors. *Dental caries. The disease and its clinical management*. Oxford: Blackwell; 2008.
32. Ellwood R, Fejerskov O, Cury JA, Clarkson B. Fluorides in caries control. En: Fejerskov O, Kidds E, editors. *Dental caries: The disease and its clinical management*. Oxford: Blackwell; 2008.
33. Tung MS, Eichmiller FC. Dental applications of amorphous calcium phosphates. *J Clin Dent*. 1999; 10(1 Spec Issue): 1-6.
34. Cross KJ, Huq NL, Reynolds EC. Casein phosphopeptides in oral health, chemistry and clinical applications. *Curr Pharm Design*. 2007 Mar; 13(8): 793-800.
35. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides. *J Spec Care Dent*. 1998 Jan-Feb; 18(1): 8-16.
36. Rose RK. Binding characteristics of *Streptococcus mutans* for calcium and casein phosphopeptide. *Caries Res*. 2000 Sep-Oct; 34(5): 427-31.
37. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives. A systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc*. 2008 Jul; 139(7): 915-24.
38. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide stabilized calcium phosphate solutions. *J Dental Res*. 1997 Sep; 76(9): 1587-95.
39. Roberts AJ. Role of models in assessing new agents for caries prevention-non fluoride systems. *Adv Dent Res*. 1995 Nov; 9(3): 304-11.
40. Reynolds EC, Cain CJ, Webber FL, Black CL, Riley PF, Johnson IH, Perich JW. Anticariogenicity of tryptic casein and synthetic phosphopeptides in the rat. *J Dent Res*. 1995 Jun; 74(6): 1272-9.
41. Manton DJ, Walker GD, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by the use of three commercially available sugar-free gums. *Int J Paediatr Dent*. 2008 Jul; 18(4): 284-90.
42. Vashisht R, Kumar A, Indira R, Srinivasan MR, Ramachandran S. Remineralization of early enamel lesions using casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate: an ex vivo study. *Contemp Clin Dent*. 2010 Oct; 1(4): 210-3.
43. Yengopal V, Mickenautsch S. Caries preventive effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP): a meta-analysis. *Acta Odontol Scand*. 2009; 67(6): 321-32.
44. Uysal T, Amasyali M, Ozcan S, Koyuturk A, Akyol M, Sagdic D. In vivo effects of amorphous calcium phosphate-containing orthodontic composite on enamel demineralization around orthodontic brackets. *Aust Dent J*. 2010 Sep; 55(3): 285-91.
45. Robertson MA, Kau CH, English JD, Lee RP, Powers J, Nguyen JT. MI Paste Plus to prevent demineralization in orthodontic patients: a prospective randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011 Nov; 140(5): 660-8.

46. Altenburger MJ, Gmeiner B, Hellwig E, Wrbas KT, Schirrmeister JF. The evaluation of fluorescence changes after application of casein phosphopeptides (CPP) and amorphous calcium phosphate (ACP) on early carious lesions. *Am J Dent.* 2010 Aug; 23(4): 188-92.
47. Beerens MW, van der Veen MH, van Beek H, ten Cate JM. Effects of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate paste on white spot lesions and dental plaque after orthodontic treatment: a 3-month follow-up. *Eur J Oral Sci.* 2010 Dec; 118(6): 610-7.
48. Greg J. Huang, Brie Roloff-Chiang, Brian E. Mills, Salma Shalchi, Charles Spiekerman, Anna M. Korpak, Jeri L. Starrett, Geoffrey M. Greenlee, Ross J. Drangsholt, Jack C. Matunas. Effectiveness of MI Paste Plus and PreviDent fluoride varnish for treatment of white spot lesions: A randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013 Jan; 143(1): 31-41.
49. Longbottom C, Ekstrand KR, Zero DT, Kambara M. Novel Preventive Treatment Options. *Monogr Oral Sci.* 2009; 21: 156-63.
50. Burwell AK, Litkowski LJ, Greenspan DC. Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin®): remineralization potential. *Adv Dent Res.* 2009 Jul; 21(1): 35-9.
51. LaTorre G, Greenspan, DC. The role of ionic release from NovaMin (calcium sodium phosphosilicate) in tubule occlusion: an exploratory in vitro study using radio-labeled isotopes. *J Clin Dent.* 2010; 21(3): 72-6.
52. Golpayegani MV, 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.* 2012; 9: 68.
53. Huang X, Exerkate RAM, ten Cate JM. Factors associated with alkali production from arginine in dental biofilms. *J Dent Res* 2012; 91: 1130-4.

Gina Alejandra Castiblanco Rubio
ginacr3@gmail.com

CORRESPONDENCIA

Stefania Martignon Biermann
martignonstefania@unbosque.edu.co

Jaime E. Castellanos
jecastellanosp@unal.edu.co

Lina María Marín Gallón
linamarin18@gmail.com

Margarita Viviana Úsuga Vacca
margara1310@gmail.com

