

NANOTECNOLOGÍA Y ESTOMATOLOGÍA: UNA ASOCIACIÓN PARTICULAR

Bernardino Isaac Cerda-Cristerna^{1*}, Amaury de Jesús Pozos-Guillén²,
José Arturo Garrocho-Rangel²

^{1*}Facultad de Odontología, Universidad Veracruzana,
Región Orizaba-Córdoba. Río Blanco, Veracruz, México.

²Facultad de Estomatología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí,
San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

*bcerda@uv.mx

RESUMEN

La Estomatología es el área médica encargada de la prevención y tratamiento de las enfermedades bucales. Se dedica a la atención de las estructuras de la cavidad oral: los dientes, las encías, los huesos maxilares y los músculos. En cada tratamiento, el estomatólogo emplea siempre un biomaterial para aplicarlo en los tejidos orales del paciente, por lo que se requiere una actualización constante de los biomateriales dentales. Así, la estomatología une esfuerzos con la nanotecnología para desarrollar nanobiomateriales, en especial para manufacturar nanopartículas (NP). Las NP para aplicaciones en estomatología tienen gran potencial para emplearlas como sistemas de liberación sostenida de medicamentos, es decir, para aplicar NP localmente en los tejidos orales y promover la liberación in situ de una sustancia activa. Algunos grupos universitarios de investigación han focalizado la investigación y desarrollo de NP encapsulando analgésicos o moléculas inductoras de tejido mineral. El presente artículo de divulgación describe los conceptos básicos sobre las NP y sus posibles aplicaciones en estomatología.

Palabras clave: Estomatología, nanotecnología, nanopartículas, sistemas de liberación sostenida.

La estomatología y los biomateriales

La estomatología es la ciencia encargada de estudiar las estructuras que en conjunto forman la cavidad oral. Coloquialmente, el término “estomatología” es sinónimo de Odontología. Desde un punto de vista conceptual, la estomatología se refiere al área médica dedicada a la prevención y tratamiento de las enfermedades de los dientes, huesos y tejidos blandos de la boca (encía, lengua, músculos y encías); mientras que la odontología hace referencia sólo a los dientes. Actualmente, el término estomatología es ampliamente utilizado y, por consecuencia, el dentista es también llamado estomatólogo.

La **estomatología** con sus diversas especialidades clínicas—endodoncia, ortodoncia, prostodoncia, periodoncia, estomatología pediátrica, etc.—sustenta su conocimiento en la biología, la química, la fisiología, la farmacología y demás ciencias comunes al área médica. También está basada en la **ciencia de los biomateriales**, la cual estudia y desarrolla nuevos materiales para usarse en el ser humano, con el fin de tratar un problema de salud específico, sin inducir reacción adversa alguna [1]. El estudio de los biomateriales involucra un amplio conocimiento médico, además de otras ciencias como la ingeniería, la física, la informática, o el diseño industrial. Por su naturaleza multidisciplinaria, es una ciencia extensa y sumamente interesante. La Estomatología actual basa su éxito gracias a la disponibilidad de biomateriales, pues cualquier tratamiento en la cavidad oral requiere la aplicación de alguno de ellos. Por ejemplo, al eliminar la caries de un diente, la cavidad resultante es rellenada u obturada con una resina polimérica biocompatible y con excelentes propiedades físico-químicas; o para sustituir un diente extraído se coloca un implante de un metal como el titanio, que es altamente tolerado por el cuerpo humano; o bien, al tratar una infección en la encía es posible aplicar un gel antimicrobiano, con resultados rápidos y eficaces. En la estomatología, una gran parte de la investigación y desarrollo está específicamente enfocada en el área de desarrollo de biomateriales, tanto a escala macroscópica como microscópica, y también a escala nanométrica.

ESTOMATOLOGÍA

Es una rama de las ciencias de la salud que se encarga del diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades del aparato estomatognático (dientes, encía, lengua, paladar, mucosa oral, glándulas salivales y otras estructuras anatómicas).

CIENCIA DE LOS BIOMATERIALES

Estudia y desarrolla nuevos materiales para usarse en el ser humano, con el fin de tratar un problema de salud específico, sin inducir reacción adversa alguna.

La estomatología y las nanopartículas

La nanotecnología aplicada a los biomateriales dentales ha tomado gran auge al menos durante los últimos 25 años, especialmente para la manufacturación de nanopartículas (NP) con aplicaciones terapéuticas. Como lo indica su nombre, las NP son partículas de tamaño nanométrico (con diámetros entre 1 nanómetro y por debajo de los 1000 nm) (Figura 1) [2].

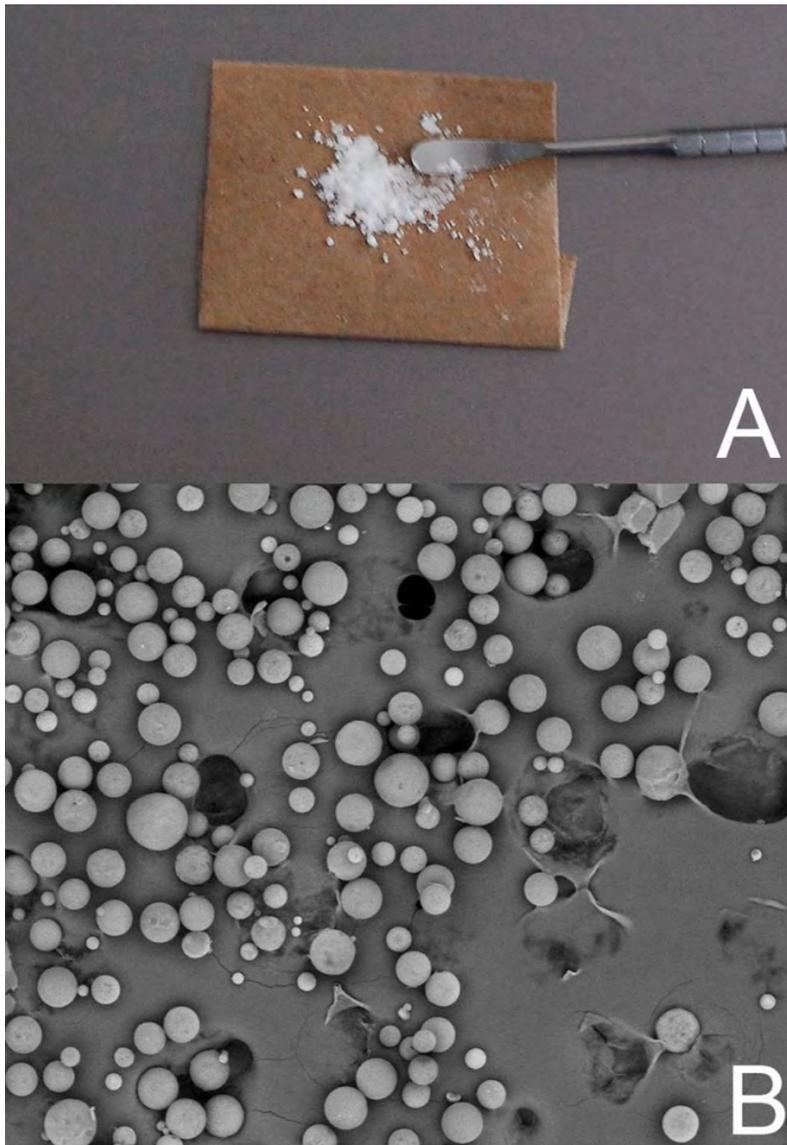


Figura 1. A) Vista macroscópica de las nanopartículas, se muestran como un polvo extrafino. B) Partículas de APLG con un rango de tamaño de 500-1000 nm.

NANÓMETRO

El nanómetro(nm) es la unidad de longitud del Sistema Internacional de Unidades, que equivale a una mil millonésima parte de un metro.

NANOTECNOLOGÍA

Ciencia que interviene en el diseño, la producción y el empleo de estructuras y objetos que cuentan con al menos una de sus dimensiones en la escala nanométrica.

Estas partículas son comúnmente de forma esférica, aunque su morfología depende del método de formulación. Cuando se observan en conjunto, las NP tienen una apariencia macroscópica similar a un polvo extra-fino, lo que permite su transportación hacia los tejidos bucales con un instrumento tipo cucharilla y depositarlas en el área específica deseada de la boca (Figura 1).

Las **nanopartículas** pueden formularse con polímeros naturales o sintéticos que se degradan al contacto con el agua presente en los tejidos bucales. Tales propiedades brindan un enorme potencial para emplearse clínicamente, por ejemplo, para la aplicación local de un medicamento. En otras palabras, es posible administrar el fármaco indicado directamente sobre el tejido y así evitar las vías tradicionales como la ingesta oral de una tableta o las inyecciones. En el caso de las NP elaboradas con **polímeros biodegradables**, el fármaco encapsulado en su interior se libera constantemente conforme el polímero de la NP va degradándose en los tejidos bucales.

La liberación sostenida y local de un medicamento desde una NP es una valiosa estrategia para usarse clínicamente. Imagínese un escenario posterior a una extracción dental, en el cual el estomatólogo receta al paciente un medicamento analgésico y anti-inflamatorio con el propósito de disminuir las molestias resultantes propias del procedimiento dental. En estos casos, el paciente debe tomar las pastillas indicadas 3 o 4 veces al día e ingerir más de 1 gramo de medicamento durante ese día. Una vez ingerida, la pastilla se disuelve en el estómago o el intestino delgado, donde el fármaco es absorbido para pasar al torrente sanguíneo y ser distribuido por todo el cuerpo, hasta alcanzar el sitio del diente extraído y ejercer su acción farmacológica (analgesia y desinflamación); es decir, dicho fármaco sólo actuará luego de ese largo viaje, el cual puede durar hasta 30 minutos. Ahora imagínese otro escenario, en el cual luego de la extracción, el estomatólogo deposita las NP cargadas con el analgésico/anti-inflamatorio, directamente en el lugar donde estaba el diente extraído. En este caso, el fármaco no necesita ser ingerido y viajar por todo el cuerpo antes de llegar al sitio de acción, como se describió anteriormente. Ahora el fármaco es directamente aplicado en una cantidad menor, en comparación con la cantidad que se ingiere vía oral en un día.

NANOPARTÍCULA

Partícula microscópica con por lo menos una dimensión menor que 100 nm. La importancia en la investigación de NP radica en su potencial aplicación en biomedicina y electrónica.

POLÍMERO BIODEGRADABLE

Los polímeros biodegradables son un tipo específico de polímero que se descompone después de cumplir su propósito para resultar en subproductos naturales como gases (CO₂, N₂), agua, biomasa, y sales inorgánicas.

La reducción del riesgo de efectos adversos es también significativa, por ejemplo, riesgo nulo de irritación estomacal. Finalmente, como las NP se deben degradar para liberar el medicamento encapsulado, es suficiente una única aplicación, lo que permite mantener una acción sostenida del fármaco en el tejido inflamado durante varios días. Estas son algunas de las ventajas más significativas cuando se emplean NP cargadas, en comparación con otros medicamentos tradicionales [1].

Las NP poliméricas biodegradables también pueden formularse para atrapar moléculas que induzcan la formación de tejidos minerales en la boca, como el tejido óseo. Por ejemplo, ciertos tratamientos quirúrgicos involucran la remoción de hueso de los maxilares. Por lo tanto, es necesario promover una pronta formación de tejido óseo nuevo. Así, se pueden emplear NP cargadas con proteínas factores de crecimiento que promueven específicamente la actividad de las células formadoras de hueso (llamadas osteoblastos), aplicarse directamente sobre el lecho quirúrgico y así promover la regeneración ósea [3]. La inducción de formación de tejidos minerales incluye también a la dentina y al cemento, éstos dos últimos son tejidos duros del diente. En estos casos también se aprovechan las ventajas ya mencionadas, como son la aplicación única y la **liberación sostenida**. Así, el uso de las NP depende de la necesidad clínica por resolver y del fármaco a encapsularse. Al formular las NP, es necesario identificar la posible aplicación clínica para luego elegir la molécula que será atrapada, la que cumplirá la acción terapéutica deseada.

Investigación de las NP y su aplicación en estomatología

El estudio de las NP inicia siempre por la exploración de la formulación y las características que se espera sean obtenidas. En estas etapas más avanzadas se realizan diferentes pruebas con implicaciones clínicas, ya sea en modelos de investigación primero en animales y luego en seres humanos. Los procesos de formulación y caracterización de las NP resultan ser muy interesantes y sumamente complejos.

LIBERACIÓN SOSTENIDA

La Liberación es un proceso mediante el cual, un principio activo presente en una forma de dosificación llega a estar disponible para su absorción. En la liberación sostenida, el principio activo se libera a una velocidad constante, con el objeto de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos.

En México, la investigación y desarrollo de NP para su empleo en estomatología mostrado un avance constante en diferentes centros de investigación. Por ejemplo, la Facultad de Odontología de la Universidad Veracruzana en la región Orizaba-Córdoba, y el grupo de investigación del Laboratorio de Ciencias Básicas de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, han desarrollado diversos estudios en este campo.

Uno de los enfoques investigados por estas instituciones ha sido la encapsulación y liberación del analgésico Tramadol mediante el empleo de NP constituidas por el polímero ácido poli-láctico-glicólico (APLG); este se degrada al contacto con agua y es muy bien aceptado por el ser humano. Así, el uso potencial de tales NP está destinado al control local del dolor post-operatorio, como ya fue explicado anteriormente. La formulación de las NP ha sido realizada mediante la técnica de secado por aspersión modificada, la cual ha permitido la elaboración de NP con diferentes propiedades. Por ejemplo, la carga total del Tramadol es afectada cuando se han empleado diferentes parámetros de formulación.

Un resultado muy interesante es el hecho de que las NP de un diámetro de 400 nm mostraron tener una liberación sostenida del analgésico durante más de 5 días [4]. Aunque estos estudios no se llevaron a cabo en seres humanos, se debe mencionar que el tiempo de liberación del fármaco resulta adecuado para el manejo del dolor de origen dental pensando en un escenario clínico posterior. Otras investigaciones notables se han enfocado en formulaciones de NP con diámetros de 500 nm cargadas con hidróxido de calcio (HC), un biomaterial empleado en endodoncia para promover la formación de dentina y cemento, tanto en la corona como la raíz del diente. Como resultado, se pudo observar que la liberación de los iones calcio fue sostenida hasta por 50 días [2]. Esta liberación fue más rápida cuando las NP fueron elaboradas con polietilenglicol [5]. Así, estas NP cuentan con el potencial para promover la formación de la raíz dental, cuando no se ha logrado su madurez de forma natural, debido a un proceso inflamatorio o infeccioso grave.

MICROESFERAS DE APLG



NANOCIENCIA EN MÉXICO

La Facultad de Odontología de la Universidad Veracruzana en la región Orizaba-Córdoba, y el grupo de investigación del Laboratorio de Ciencias Básicas de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, han desarrollado diversos estudios en este campo.

Conclusiones

El desarrollo de NP para posibles aplicaciones clínicas en estomatología requiere una interacción entre los investigadores del área estomatológica e investigadores del área de la ingeniería, física y química. Este campo representa una oportunidad con gran potencial para su empleo en un futuro cercano. La investigación en nanobiomateriales es considerada como necesaria para la obtención de nuevos productos que optimicen los diferentes tratamientos que se realizan en la cavidad oral, en consecuencia, la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

- [1] B. I. Cerda-Cristerna, H. Flores-Reyes, A. Garrocho-Rangel, and A. J. Pozos-Guillen, "Microesferas de ácido poli(láctico-co-glicólico) para liberación controlada de biomoléculas: Conceptos, aplicaciones y perspectivas en Estomatología.," *Revista ADM* vol. 70, pp. 6-11, 2013.
- [2] B. I. Cerda-Cristerna, K. L. Jácome-Galorza, A. J. Fernández-Sánchez, J. Ricavar-Romero, D. C. Bolaños, A. J. Pozos-Guillén, *et al.*, "PLGA-based nanoparticles for sustained release of Ca⁺⁺ for apexification," *Dental Materials*, vol. 32, pp. e38-e39, 2016.
- [3] M. A. Obando-Suárez, R. Oliva Rídriguez, O. González-Ortega, T. Komabayashi, J. C. Flores-Arriaga, and B. I. Cerda-Cristerna, "BMP-7 loaded PEG-d, gelatin type-A hydrogels for mineral-tissue regeneration," *Dental Materials*, vol. 31, Supplement 1, p. e61, 2015.
- [4] A. Garrocho-Rangel, B. I. Cerda-Cristerna, J. Pérez-Urizar, and A. Pozos-Guillén, "Tramadol loaded PLGA-microparticles for potential use in dentistry: Formulation and characterization," *Dental Materials*, vol. 29, Supplement 1, p. e31, 2013.
- [5] B. I. Cerda-Cristerna and S. D. Cabo-Araoz, "PEG effects on Ca²⁺ release from PLGA-calcium hydroxide-loaded nanoparticles," *Dental Materials*, vol. 33, p. e18, 2017

MICRO ESFERAS DE APLG



Imagen obtenida con microscopio Raman y por superposición de imágenes utilizando software especializado. Las microesferas son fabricadas de ácido láctico co-glicólico. Al tener en su interior algún medicamento, tienen potenciales aplicaciones en diversas áreas de la medicina.