



Revisión Bibliográfica

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA NANOTECNOLOGÍA EN ODONTOLOGÍA Y MEDICINA ORAL

Di Vittorio L, Díaz Rodríguez M, Somacarrera ML.

Aplicaciones clínicas de la nanotecnología en Odontología y Medicina Oral. *Cient. Dent.* 2018; 15; 1; 37-44



Di Vittorio, Leonardo
Graduado en Odontología
(Universidad Europea Madrid).
Istituto Stomatologico Italiano
(Milano, Italia).

Díaz Rodríguez, Milagros
Doctor en Odontología. Profesor
Asociado Universidad Europea
de Madrid.

Somacarrera, María Luisa
Catedrática de Odontología.
Universidad Europea de Madrid.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

Di Vittorio Leonardo
Via Hahnemann 2, 70126, Bari, Italy
Tel.: 0039 3342274114
leodivi@hotmail.it

Fecha de recepción: 22 de mayo de 2017
Fecha de aceptación para su publicación:
1 de marzo de 2018.

RESUMEN

La nanotecnología se define como la manipulación de objetos en escala nanométrica. Su utilización en el campo odontológico es innumerable. Los nanosistemas juegan un papel emergente e innovador en la prevención, diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades de la cavidad bucal.

La nanotecnología en los últimos años está revolucionando nuestra forma de trabajar, gracias a la fabricación de dispositivos con nanosensores se nos permitirá hacer un diagnóstico eficaz y altamente específico en poco tiempo, y ofrecerá una terapia alternativa y eficiente especialmente en el tratamiento contra el cáncer oral, mejorando la vida de los seres humanos.

Con esta revisión queremos aclarar y profundizar en el estudio sobre las aplicaciones de la nanotecnología en Odontología y Medicina Oral.

PALABRAS CLAVE

Nanotecnología; Nano-odontología; Nano-medicina; Nanopartículas; Nanodispositivos.

CLINICAL APPLICATIONS OF NANOTECHNOLOGY IN DENTISTRY AND ORAL MEDICINE

ABSTRACT

Nanotechnology is defined as the manipulation of objects on the nanoscale. It's potential applications in the field of dentistry are countless. The nano-systems play an outstanding and innovative role in the prevention, diagnosis and treatment of many diseases of the oral cavity.

The main objective of this review is to clarify and deepen the study of the applications of nanotechnology in oral medicine.

Nanotechnology in the recent years is revolutionizing the way we work, more than any other discovery of the past. Making nanosensors devices allows efficient and highly specific diagnosis in a short time, and will offer an alternative and effective therapy particularly in the treatment of oral cancer, improving the lives of human beings.

The main objective of this review is to clarify and deepen the study of the applications of nanotechnology in oral medicine.

KEY WORDS

Nanotechnology; Nano-dentistry; Nanomedicine; Nanoparticles; Nano-devices.

INTRODUCCIÓN

La nanotecnología se define como la creación, manipulación y utilización de materiales y aparatos a escala nanométrica. Nano es un prefijo de origen griego “νάνος”, que significa enano, diminuto y pequeño^{1,2}, y la nanotecnología trabaja estrictamente en el rango de tamaños que oscilan entre 10 y 100 nm, (Figura 1). El nanómetro es la unidad de longitud que equivale a una mil millonésima parte de un metro ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$)³. El límite inferior de aplicación de esta ciencia es 10 nm, por la falta de herramientas adecuadas que permiten la manipulación de aparatos y sustancias más pequeñas que el átomo. El límite superior de 100 nm es un límite estandarizado por qué el campo de aplicación de la nanotecnología debe de estar por debajo del micrómetro o micra que es la unidad de longitud equivalente a una millonésima parte de un metro⁴.

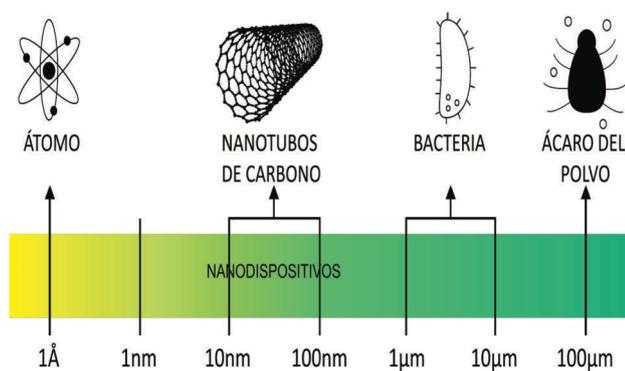


Figura 1. La nanotecnología trabaja en un rango entre 10 y 100 nm.

Es la tecnología más importante del siglo XXI y ofrece soluciones a muchos problemas del mundo contemporáneo a través de materiales, compuestos y sistemas más pequeños, más ligeros, más rápidos y con mejor rendimiento. Es una ciencia multidisciplinar donde convergen conocimientos de ingeniería, física, química, y biología y sus aplicaciones son muy variadas^{5,6}.

Actualmente la nanotecnología parece tener la capacidad de cambiar el futuro de la humanidad e indica ser el camino de la evolución y desarrollo de la medicina y la odontología en el nuevo milenio¹.

La nanotecnología en la medicina y en la odontología representa un enfoque revolucionario y novedoso para solucionar los problemas de salud mediante el uso de métodos capaces de interceptar, diagnosticar y eliminar cada alteración de la normalidad en el cuerpo del paciente; métodos en el desarrollo de terapias altamente efectivas, reemplazando así el concepto de "curar la enfermedad"⁷.

El objetivo principal de este trabajo de revisión bibliográfica es profundizar el estudio de un tema novedoso y fascinante como la nanotecnología en la medicina oral.

La literatura científica en este campo es escasa y las informaciones son incompletas. Este trabajo de revisión puede incentivar los conocimientos y el interés de estudiantes y profesio-

nales sobre las potenciales y posibles aplicaciones de los nanosistemas contra las patologías de la cavidad bucal, con particular énfasis en el cáncer oral.

La mayoría de los estudios sobre la nanotecnología en la medicina oral son experimentales y están en fase de desarrollo, esto complica el hecho de generar un trabajo de revisión bibliográfica actualizado e impactante, sin embargo, se espera que el lector pueda aprender la información básica sobre un tema tan nuevo y prometedor.

UTILIZACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA EN EL ÁMBITO ODONTOLÓGICO

Ortodoncia

El Dr. Sims sostiene que el uso de los brackets podría ser remplazado por microchips preprogramados impulsados por computadora para manipular directamente los tejidos periodontales (encía, ligamento, cemento y hueso alveolar) y permitir un movimiento del diente rápido y sin dolor tanto en su rotación como en su reubicación vertical^{8,9}.

Estos nanorrobots por medio de parches dérmicos pueden controlar la fuerza aplicada, la respuesta biomecánica del hueso, del ligamento periodontal, y de los vasos sanguíneos para disminuir la reabsorción radicular y la recidiva¹.

Los microchips de memoria podrían almacenar y conservar los datos del movimiento dental realizado en cada paciente^{8,10}.

Implantología

El éxito y la longevidad de los implantes dentales está determinado por la suficiente osteointegración, la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y por las características superficiales de los implantes¹⁰⁻¹³. La nanotecnología ha traído diversas modificaciones en implantología, reduciendo la rugosidad de los poros de las superficies de los implantes a tamaños nanométricos (debajo de 100 nm)^{5,13}, lo que permite un aumento sustancial de la integración a los tejidos circundantes, mayor adherencia y crecimiento celular, y mejoró la cicatrización de la zona del implante. Los materiales nanoestructurados tienen propiedades mecánicas, eléctricas, magnéticas y ópticas mejores respecto a los implantes de titanio clásicos. Los nuevos implantes dentales con estructura de nanotubos de TiO_2 ¹¹, además de aumentar la superficie del implante así mismo, promueven el crecimiento celular y poseen un amplio espectro de actividad antibacteriana. Los osteoblastos crecen de una manera más vigorosa y se adhieren mejor a la superficie recubierta con nanotubos de TiO_2 , en lugar de las superficies de titanio convencional, disminuyendo la incidencia de infecciones periimplantares postquirúrgicas. La implantología se verá muy favorecida con la introducción de "implantes inteligentes", capaces de identificar el tipo de tejido que se está desarrollando sobre ellos, para liberar factores de crecimiento y fármacos cuando sean necesarios para favorecer el crecimiento y desarrollo tisular¹⁰⁻¹².

Anestesiología

La nanotecnología juega un papel fundamental también para el futuro de la anestesia, con la creación de una suspensión coloidal que contenga millones de nanoesferas analgésicas aplicadas directamente sobre la mucosa o la corona del diente^{2,3}. Estos nanorrobots ofrecen varias ventajas: al no utilizar agujas reducen la ansiedad del paciente, el dentista tiene mayor control del efecto analgésico con una acción reversible y rápida (alcanzan el destino en 100 segundos), se evitan efectos secundarios y complicaciones y por fin mediante el orden de una computadora bloquean la sensibilidad exclusivamente en el sitio de interés⁹. Después del contacto con la encía o la corona del diente, las nanoesferas penetran a través del surco gingival a los túbulos dentinales y guiados por una combinación de gradientes químicos, diferencias de temperatura y bajo el control de ordenador, migran hasta la cámara pulpar¹. El odontólogo mediante la ayuda de un ordenador puede bloquear los impulsos nerviosos y reactivarlos al final del tratamiento^{8,10}.

Hipersensibilidad

La hipersensibilidad es un fenómeno provocado por los cambios de la presión hidrodinámica transmitidos a las terminaciones nerviosas de la pulpa, causados por la exposición patológica de la superficie de la dentina⁸. Los dientes que tienen hipersensibilidad presentan muchos más túbulos dentinarios y con el doble de diámetro comparado con los dientes no sensibles¹⁰. Nanorrobots pueden ocluir con materiales biológicos los túbulos, brindando una cura permanente y rápida a la hipersensibilidad dentaria^{1,3,10}.

Dentífricos

Con el desarrollo de la nanotecnología vamos a sustituir los dentífricos clásicos con Dentifrobots, una pasta de dientes con nanorrobots de una dimensión entre 1-10 μm , liberados por enjuagues o cremas en la cavidad oral¹. Estos nanodispositivos tienen la capacidad de controlar todas las superficies supragingival y subgingival de los dientes y metabolizar la materia orgánica atrapada, desbridando el cálculo dental. Los dentífricos nanorrobóticos son preprogramados para identificar y eliminar selectivamente las bacterias patógenas residentes en la boca, en particular el *Streptococo mutans*², y a la vez respetar las otras 500 bacterias inofensivas y la microflora. Estos robots son dispositivos puramente mecánicos que se desactivan si el paciente lo ingiere. Con este tipo de higiene oral diario, económico y eficaz, la halitosis, la caries dental y la enfermedad gingival disminuirán su prevalencia³.

Sustituto de hueso

La nanotecnología puede emular perfectamente la arquitectura de nuestros huesos¹². Se están desarrollando diferentes injertos óseos aloplásticos con nanopartículas de hidroxiapatita (NHA) como sustitutos de hueso. La característica principal de los nanocristales de hidroxiapatita es su particular microestructura laxa con nanoporos que permite un máximo grado de biocompatibilidad, osteoconductividad, propiedades mecánicas superiores y mayor adhesión y activación celular¹⁴.

El nanohueso, en comparación con los injertos de hidroxiapatita convencionales, desarrolla una osteogénesis más rápida y se pueden utilizar en los defectos óseos de gran tamaño^{14,15}.

Composites

La mayor contribución de la nanotecnología al campo de la odontología restauradora ha sido la introducción de los innovadores composites de nanorrelleno o nanocomposites. Han incorporado en la resina compuesta partículas de nanorrelleno de dimensiones entre 0,005 y 0,01 micras mejorando mucho las propiedades de estos materiales comparados con los compuestos de micro y macrorrelleno. Los nanocomposites debido a la homogeneidad y el alto porcentaje de relleno, aseguran una interfaz estable y completa con el tejido duro mineralizado de la preparación y permitir un buen sellado marginal.

Otras importantes características de los composites de nanorrelleno es la reducción de la contracción de polimerización y la expansión térmica, la mejor capacidad de pulido, resistencia al desgaste y las mejores propiedades ópticas, lo que resulta un color más fisiológico y similar al diente natural^{10,15}.

NANODISPOSITIVOS

Después de analizar los campos de aplicación de la nanotecnología en la odontología es fundamental introducir el concepto de nanodispositivos biológicos, también llamados nanosistemas, que permiten el desarrollo de novedosos y fascinantes avances en el diagnóstico y tratamiento médico^{16,17}.

Un nanosistema es una nanopartícula que colocada en el interior de una célula es capaz de emitir una señal cuando se produce un cambio en su funcionamiento y morfología. Los nanodispositivos se utilizan para una amplia variedad de aplicaciones: la detección localizada y temprana de los cambios genéticos y proteicos celulares, como acarreadores de una gran variedad de medicamentos en sitios y células específicas, como agentes de contraste a través de imágenes por resonancia magnética y por fin en la ablación fototérmica de los tumores¹⁶. Los nanosistemas más utilizados en medicina se definen en la tabla a continuación (Tabla)^{17,18}.

CÁNCER ORAL

Gracias a los avances tecnológicos del siglo XXI, la nanomedicina ha dejado de ser ciencia-ficción para convertir, sus ambiciosas promesas, en sólida realidad, aumentando la esperanza de vida y la salud de muchos pacientes enfermos¹⁶.

Los principales campos de aplicación de la nanobiotecnología son: el nanodiagnóstico, la medicina regenerativa y la liberación controlada de fármacos, mejorando las técnicas terapéuticas convencionales^{6,7,16}. La nanomedicina tiene el potencial de permitir la detección temprana y la prevención, así como de mejorar sustancialmente el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las enfermedades bucales, en particular el cáncer oral. Con el término cáncer oral se indica un conjunto de enfermedades muy agresivas, caracterizadas por un desarrollo anormal de las células de la cavidad bucal que se dividen y crecen sin control²³.

Tabla. Principales nanosistemas de uso en medicina. MODIFICADO DE: CLAVIJO DG Y COLS.18.

NANOSITEMAS	DEFINICIÓN	APLICACIONES
NANOLIPOSOMAS	Son vesículas esféricas, de 20 a 30 nanómetros de diámetro, que contienen un núcleo acuoso, rodeado por una doble capa de fosfolípidos	Acarreadores de medicamentos, agentes de contraste y radiofármacos
NANOCÁPSULAS	Son un sistema vesicular en donde la sustancia activa está encapsulada en un núcleo lipídico o acuoso y rodeada por una o múltiples capas poliméricas	Agentes de contraste para imagen in vivo, acarreadores de medicamentos
NANOEMULSIONES	Es una mezcla de dos líquidos inmiscibles, en general agua y aceite, de manera más o menos homogénea	Acarreador de medicamentos y como agentes descontaminantes de baja toxicidad
DENDRÍMEROS	Son moléculas poliméricas, esféricas, de tamaño nanoscópico y con propiedades físico-químicas similares a las biomoléculas	Vehículos para el transporte de genes y fármacos, agentes de contraste para imagen, sensores químicos y de muerte celular, detectores de cambios celulares específicos, agentes de diagnóstico y para identificar y encapsular moléculas
TECTODENDRÍMERO	Presenta un núcleo central que contiene un agente terapéutico rodeado por varios dendrímeros	Reconocimiento de las células dañadas, diagnóstico del estado patológico celular, identificación de la célula enferma, entrega y liberación del medicamento
NANOTUBOS DE CARBONO	Es una nanopartícula compuesta por una sustancia, llamada grafeno, en disposición cilíndrica	Liberación de agentes de contraste y medicamento
PUNTOS CUÁNTICOS	Nanocristales semiconductores, formados por agregados de cientos o miles de átomos de la familia II, III, IV y V de la tabla periódica, y cubiertos externamente por un solvente no polar o soluble en medios acuosos.	Diagnóstico por imagen y estudio dinámico de procesos celulares
NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS	Son constituidas por un núcleo de óxido de hierro que confiere una gran susceptibilidad magnética	Agentes de contraste en resonancia magnética y en la tomografía axial computarizada, acarreadores de medicamentos

Representa el 40% de los cánceres de cabeza y cuello, y el consumo de alcohol y el tabaquismo, constituyen los principales factores de riesgo que predisponen a esta enfermedad. El cáncer oral está precedido por lesiones premalignas (PML) como leucoplasia o eritroplasia por destacar algunas.

Más del 90% de los cánceres de la cavidad orofaríngea son del tipo denominado carcinomas escamocelulares (COCE), que tienden a diseminarse rápidamente y presentan una alta probabilidad de desarrollar metástasis^{17,23,24}. El 10% restante, consiste en tumores malignos de glándulas salivales, linfomas no Hodgkin, tumores malignos odontogénicos, melanomas o sarcomas de tejidos blandos y hueso mandibular. El COCE surge en la capa epitelial de la mucosa oral, es el sexto cáncer más común para ambos sexos²⁵, y su tasa de supervivencia a los cinco años es alrededor del 50%^{23,25,26}.

Actualmente el único método de diagnóstico eficaz para detectar esta enfermedad es la biopsia, haciendo un estudio histopatológico de la lesión^{24,26}. La alta tasa de mortalidad del COCE se atribuye a las dificultades de identificar la enfermedad en una etapa temprana²⁵, diagnosticando el cáncer oral, en la mayoría de las veces, sólo cuando es incurable. De hecho, cuando se detecta esta enfermedad con la palpación, ésta ya se ha duplicado treinta veces (109 células) para alcanzar un volumen de un centímetro cúbico.

NANODIAGNÓSTICO

Se están desarrollando nuevos métodos basados en la nanotecnología para el diagnóstico y tratamiento temprano del COCE, aumentando así la tasa de supervivencia media y la calidad de vida del paciente después del tratamiento^{17,25}.

Los nanosistemas se pueden utilizar para localizar e identificar a nivel celular la predisposición o el estadio inicial de una enfermedad, ofreciendo una inmediata terapia al paciente y aumentando así las posibilidades de curación. Idealizando el diagnóstico in vivo la nanomáquina se introduce en el cuerpo humano para identificar y cuantificar la presencia de un determinado patógeno o de células cancerígenas⁶. Sin embargo, utilizar un nanodispositivo para hacer un diagnóstico in vivo conlleva una serie de problemas: el material del nanosistema tiene que ser biocompatible con el cuerpo humano⁶, el nanodispositivo requiere una sofisticada estructura para asegurar su eficacia y minimizar los posibles efectos secundarios y por último el dispositivo para viajar por los líquidos corporales necesita lograr un movimiento no recíproco, algo muy difícil de reproducir en tamaño nanométrico. A causa de estas limitaciones logísticas, actualmente es más simple y común realizar el diagnóstico in vitro que ofrece la posibilidad, en breve tiempo, de analizar a escala molecular muestras muy reducidas de fluidos corporales o de tejidos, detectando con alta sensibilidad la presencia temprana de una enfermedad, identificando y cuantificando moléculas tóxicas, células tumorales, defectos genéticos o patologías infecciosas.

Nanosistemas de imagen

El nanodiagnóstico se puede clasificar en dos principales categorías: los nanosistemas de imagen y los nanobiosensores⁶. Los nanosistemas se pueden utilizar como agentes de contraste in vivo para la identificación de células lesionadas o tumores. Los puntos cuánticos (quantum dots), son nanopartículas semiconductoras con características ópticas excepcionales^{17,27}. Si se reducen los puntos cuánticos a parti-

culas de tamaño entre 1 y 10 nm se produce una modificación de su estructura electrónica que le confiere una alta fluorescencia, extremadamente útil para producir imágenes de alta calidad en el diagnóstico de enfermedades como el cáncer^{6,27}. Estos marcadores biológicos son mucho más brillantes que los convencionales y sólo necesitan una fuente de luz de excitación. Los puntos cuánticos tienen una estructura muy compleja y sofisticada; su superficie es recubierta por polímeros, generalmente es polietilenglicol, que tienen la función de barrera protectora frente a los ataques de los macrófagos, alcanzando así la zona afectada sin problemas. Los puntos cuánticos en su capa superficial presentan varios biorreceptores con afinidad selectiva hacia ciertas proteínas o moléculas específicas. Cada tipo de cáncer, en la membrana de sus células dañadas, presenta receptores característicos que lo identifican, como los receptores de ácido fólico o la hormona luteinizante, que atraen los puntos cuánticos, permitiendo así la identificación del tumor mediante iluminación con luz ultravioleta. Hasta ahora los experimentos in vivo de estas nanopartículas se han realizado exclusivamente en animales, son necesarios estudios sobre seres humanos, sobre todo para evaluar los posibles efectos tóxicos y la modalidad de eliminación de las partículas desde el organismo. Otros nanosistemas utilizados como alternativa a los agentes de contraste tradicionales son las nanopartículas metálicas. Los marcadores de partículas de oro reflejan la luz en el infrarrojo cercano (700-900 nm), y con la tomografía de coherencia óptica (optical coherence tomography, OCT) se pueden obtener mapas tridimensionales de la zona donde se han acumulado, obteniendo imágenes de alta calidad incluso de los tejidos más transparentes.

Entre las nanopartículas metálicas existen también las magnéticas como las de óxidos de hierro. Gracias a sus propiedades magnéticas, con un imán externo se pueden transportar con facilidad en el sitio lesionado y ser utilizados como marcadores para aumentar el contraste de la resonancia magnética^{6,25}.

Nanobiosensores

Tras analizar los nanosistemas de imagen es el momento de concentrar nuestra atención en los nanobiosensores. El nanobiosensor es una herramienta de tamaño nanométrico que permite medir los parámetros biológicos y químicos en un organismo en tiempo real. Este dispositivo se compone de un agente biológico (por ejemplo, una enzima, un anticuerpo, una proteína, una cadena de ácidos nucleicos, una célula o un tejido) que identifica una sustancia específica y un transductor capaz de convertir la respuesta bioquímica en una señal eléctrica cuantificable por un detector (que puede ser óptico, térmico o magnético)^{6,17,27}. El nanobiosensor presenta algunas ventajas frente a las técnicas de análisis de laboratorio convencionales, que suelen ser laboriosas y exigen mucho tiempo de espera. Las características de los biosensores son: la alta sensibilidad y selectividad para detectar todos los tipos de sustancias químicas y biológicas, sin la necesidad de un marcador fluorescente o radioactivo (a diferencia de cualquier

análisis biológico o clínico que requiere siempre un marcador); las mediciones son en tiempo real y de forma directa^{6,27}, gracias al íntimo contacto entre sus componentes, el biosensor proporciona análisis cualitativo-cuantitativo y también la posibilidad de evaluar el mecanismo fundamental de la interacción; requiere una cantidad de muestra pequeña (de microlitros a nanolitros), lo que significa menos molestias para el paciente⁶ y por fin siendo miniaturizables y de fácil introducción en el interior del cuerpo humano permite ser utilizado en domicilio o en la consulta^{6,17}.

LAB ON CHIP (LOC)

Gracias al descubrimiento del biosensor ha sido desarrollado el Lab on a chip (laboratorio en un chip), denominado frecuentemente LOC. Este último es un dispositivo miniaturizado y desechable, capaz de diagnosticar en tiempo real una patología específica con una pequeña muestra de fluidos corporales²⁰. El profesor John Mc Devitt de la Universidad de Rice, (Houston, EEUU) está desarrollando un LOC de las dimensiones de una tarjeta de crédito que puede detectar el cáncer oral con el 97% de sensibilidad y 93% de especificidad, dentro de 15 minutos²⁵. Con un cepillo se recoge una muestra de células de la mucosa yugal o de la lengua y se pone en contacto con el chip que se inserta en un analizador (Figura 2). En esta máquina la muestra entra en contacto con varios nanosensores que reaccionan sólo con tipos específicos de células enfermas y son iluminados por diodos emisores de luz (LED). Se pueden distinguir si las células son sanas o enfermas por la forma en la que brillan en respuesta a los LED. El empleo de este dispositivo aporta las siguientes ventajas: rapidez en el análisis, reducido volumen de la biopsia, portátil, desechable y de fácil manejo por parte de personal no especializado. Esto implica que los análisis podrían hacerse a domicilio reemplazando en un futuro cercano las analíticas convencionales de laboratorio que son caras y lentas. Este tipo de diagnóstico está en fase de desarrollo^{6,25}.

DIAGNÓSTICO SALIVAR

Con el desarrollo de la nanotecnología, el médico también será capaz de realizar el diagnóstico salivar. La saliva es un

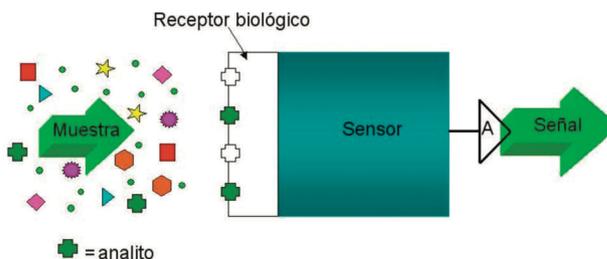


Figura 2. Mecanismo de funcionamiento de un LOC.

biofluido rico de potenciales biomarcadores como proteínas, enzimas y el ARNm, útiles para diagnosticar muchos tipos de enfermedades. El Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial (NIDCR) está desarrollando un dispositivo dotado

de biosensores altamente especializados que permite identificar una determinada enfermedad gracias a los biomarcadores contenidos en la saliva^{28,29}. A diferencia de la analítica de la sangre, el diagnóstico salivar tiene algunas ventajas: es un método de diagnóstico no invasivo e indoloro, particularmente útil en pacientes especiales como los recién nacidos, ancianos, personas discapacitadas y hemofílicos; el riesgo de contaminación y la exposición del personal sanitario a patógenos es muy bajo. La saliva además es un fluido de fácil accesibilidad y es necesaria una muestra muy pequeña. Tomar una muestra de saliva es relativamente simple y no requiere particulares habilidades técnicas y es extremadamente útil en enfermedades que requieren una vigilancia continua gracias a su fácil e inmediato uso²⁸. La técnica de recolección no invasiva reduce drásticamente la ansiedad y el malestar del paciente²⁸, y el diagnóstico salivar es altamente sensible y de bajo coste económico. Los biomarcadores salivales son útiles para el diagnóstico clínico y en el pronóstico de una gran variedad de cánceres (oral, de páncreas, de mama, de pulmón, y del hígado). Los biomarcadores que identifican el cáncer oral son: la interleucina-8 (IL-8), el factor alfa de necrosis tumoral, y la transferrina salival.

El COCE se puede diagnosticar a través de los siguientes biomarcadores tumorales: Cyfra 21-1, el Ag polipéptido del tejido, Ca 125, y el "salivary zinc finger protein 510 peptide"^{17,28}. Estos nanobiosensores permiten a los médicos, hacer diagnósticos también de enfermedades sistémicas, como el Alzheimer, la epilepsia, el SIDA, la diabetes y la osteoporosis^{20,28}.

Casi cualquier cosa que se pueda analizar en la sangre se puede medir también en la saliva. Este biofluido se ha utilizado de forma fiable para detectar el VIH 1 y 2, así como hepatitis viral A, B y C^{28,29}. También se puede utilizar para valorar si los conductores indisciplinados han tomado drogas como la marihuana y cocaína y el nivel de alcohol³⁰. El fluido oral es un medio perfecto para controlar la salud y las enfermedades de un paciente y sus aplicaciones y oportunidades futuras son enormes^{17,30,31}.

FÁRMACOS

Tras el análisis de las diferentes técnicas de nano-diagnóstico, enfocamos nuestra atención en la liberación controlada de fármacos. Los medicamentos tradicionales, y en particular los fármacos anticancerígenos, presentan algunas desventajas: son generalmente administrados por vía oral o intravenosa, y presentan una serie de inconvenientes derivados del escaso control que se ejerce sobre los niveles del fármaco administrado; el medicamento tiene que ser administrado continuamente, porque su principio activo resulta ineficiente a causa de su corta vida en la sangre, con la molestia que esto supone para el paciente; por fin los fármacos, debidos a la baja especificidad, conllevan efectos secundarios en los tejidos y células sanas.

La nanotecnología se ha propuesto como una posible solución para resolver estos problemas, desarrollando, como acarreadores de medicamentos, nuevos nanosistemas. El principio

activo es encapsulado en el núcleo de los nanodispositivos biológicos, que identifica la zona dañada, y libera el fármaco como respuesta a un cierto estímulo. Los nanosistemas atraviesan los poros y las membranas de las células lesionadas y liberan el principio activo encapsulado a una velocidad apropiada para que sea efectivo o mediante una variación de ciertas condiciones de la célula como el pH o la temperatura, o mediante el control de la velocidad de degradación del material encapsulado³². La nanomedicina permite que la liberación del fármaco sea mínimamente invasiva y que la efectividad del medicamento sea incrementada mediante el control preciso de la dosis. Se reducen los efectos secundarios y la toxicidad y mejora su eficacia al aumentarse la estabilidad del compuesto^{31,33}. Además, la reformulación de un medicamento con un tamaño de partícula inferior mejora la biodisponibilidad, la estabilidad, la absorción y la concentración terapéutica del fármaco en el tejido diana^{5,18,32}.

En el tratamiento del cáncer los fármacos antineoplásicos, utilizados en la quimioterapia y radioterapia, presentan características muy diferentes respecto a los nanosistemas: el principal problema es su naturaleza hidrófoba que impide la correcta circulación del principio activo por la sangre; por esta razón es necesario aumentar la dosis administrada al paciente (tienen baja biodisponibilidad)⁵. Los fármacos antineoplásicos, además, son inespecíficos, es decir son incapaces de diferenciar una célula sana de una célula cancerosa, provocando en muchos casos daños secundarios en tejidos sanos.

Una solución a estos problemas es la introducción de los nanodispositivos inteligentes, que tienen la capacidad de encapsular el principio activo y así protegerlo de la degradación enzimática, reconocer una célula dañada en etapa temprana e identificar la causa del cáncer¹⁸ y administrar el medicamento exclusivamente en la célula cancerosa. Además, pueden indicar el nivel de droga en las células¹⁸ y reportar la tasa de células cancerosas destruidas.

Con los avances en medicina genética se han identificado las proteínas específicas producidas por las células cancerosas de tal manera que un nanosistema en particular pueda reconocer la proteína e identificar la célula tumoral. Los nanosistemas pueden atravesar las membranas de la célula tumoral sin problemas gracias a un proceso de vehicularización de forma pasiva o activa. En las células cancerígenas los vasos sanguíneos que la rodean son muy desorganizados, dejando huecos donde los nanosistemas, gracias a su tamaño nanométrico, penetran con facilidad, llegando a la diana de acción. El efecto de vehicularización pasiva que se produce, es llamado aumento de penetración y retención (EPR, Enhance Permeation Retention)^{5,23}. Otro modo de transporte de los nanosistemas es la funcionalización o vehiculización activa que consiste en la posibilidad de incorporar a la estructura superficial del nanosistema los ligandos con el objetivo de que se unan de forma específica al receptor de la célula dañada, lo que limita, en cierto modo, su unión a sitios inespecíficos como las células sanas^{5,6,18}.

AGENTES TERAPÉUTICOS

Las nanopartículas se pueden usar como agentes terapéuticos para vencer muchas enfermedades, incluyendo el cáncer oral. Beneficiar de las nanopartículas contra el cáncer pueden evitar los graves efectos secundarios de los medicamentos actualmente utilizados en la quimioterapia y radioterapia²³. Las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro identifican y se unen a las células dañadas y, con la aplicación de un imán externo²², se puede calentar el tumor provocando la apoptosis de las células cancerígenas por hipertermia, sin afectar los tejidos sanos alrededor³⁴. Esta terapia está en fase de desarrollo^{6,22}.

POTENCIALES PELIGROS

Después haber analizado los innumerables beneficios que la nanotecnología puede producir en la medicina oral y en la odontología, surge una pregunta, ¿hay desventajas? ¿Las nanopartículas son peligrosas para la salud humana?

La literatura científica sobre los riesgos toxicológicos de las nanopartículas utilizadas en la medicina es escasa y poco clara^{30,35}. Reducir el tamaño de cualquier sustancia en partículas finas de unos pocos nanómetros, cambia drásticamente la estructura de sus componentes y su comportamiento químico, aumentando la reactividad del producto que puede causar una potencial toxicidad después de su exposición³⁶. Incluso la reducción de tamaño de los materiales que son considerados de baja toxicidad o biocompatibles para el cuerpo humano pueden causar daños³⁶. Las nanopartículas de metal se acumulan en los órganos, en particular en el hígado²⁵ y debido a un proceso de oxidación en el interior de las células de los bronquios pueden causar daños en los pulmones^{33,36,37}.

Es indispensable profundizar en la investigación sobre este tema para determinar con certeza si las nanopartículas pueden causar o no daños en los órganos en los seres humanos³⁷.

CONCLUSIONES

Los avances de los últimos años de la tecnología a escala nanométrica están revolucionando el mundo de la Odontología.

Las aplicaciones de la nanotecnología en la ciencia de la salud son muy amplias: se están desarrollando técnicas diagnósticas y terapéuticas altamente eficientes y sensibles, abriendo las puertas a un tipo de medicina que podemos definir "personalizada", dibujada a medida para cada paciente. Los nanosistemas son una alternativa prometedora y efectiva para la cura de todas las patologías bucales, en especial la del cáncer oral.

Es importante implementar la creación de una base de datos de biomarcadores de lesiones premalignas y neoplásicas de la cavidad oro-faríngea para que los biosensores de los nanodispositivos diagnósticos, puedan identificar y detectar las células cancerosas en una fase temprana y eliminarlas.

En un futuro la introducción de los sistemas nanotecnológicos, aplicados rutinariamente en los hospitales y clínicas de todo el mundo reemplazarán el diagnóstico y tratamiento convencional del cáncer oral, que como sabemos es altamente invasivo y conlleva efectos secundarios, mejorando la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad.

La nanomedicina tiene un potencial prácticamente ilimitado que puede llevar a cabo importantes beneficios de mejora de la salud. Sin embargo, actualmente la disponibilidad bibliográfica de esta área de investigación es muy reducida y es un campo en fase de desarrollo continuo que necesita una ampliación común de conocimientos e investigación. Los largos procesos de aprobación en los ministerios de la salud y casas farmacéuticas pueden significar que los beneficios para la salud solo se podrán apreciar a largo plazo, y pasarán varios años para que estas técnicas puedan ser aplicadas diariamente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cantín ML, Vilos CO, Suazo IG. Nanodontología: el futuro de la odontología basada en sistemas nanotecnológicos. *Int J Odontostomatol* 2010; 4 (2): 127-132.
2. Martínez HR, Abdala HM, Treviño E, Garza G, Pozar A, Rivera G. Aplicación de la nanotecnología en odontología: nano-odontología. *CES Odonto* 2011; 24 (2): 87-91.
3. Robert AF. Nanodentistry. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 1559-1565.
4. Briones CL, Casero EJ, Martín JAG, Domingo PSD. Nanociencia y nanotecnología. Entre la ciencia ficción del presente y la tecnología del futuro. *Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología*. Madrid: 19-41 y 140-141.
5. Rasheed SAP, Jude M, Suresh K, Dey S, Sunil S, Varghese D. Nanotechnology and Its Applications in Dentistry. *Int J Adv Health Sci* 2016; 2 (9):7-10.
6. Lechuga LM. Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud. *Capítulo 7 Cons Sup Invest Cient*. Madrid 2010; 98-112.
7. Grimaldi DC, García GA, Casadiego CA. Nanotecnología en el diagnóstico y tratamiento médico. *Univ Méd Bogotá (Colombia)* 2008; 49 (3): 388-398.
8. Maza P, Martínez MA, Otero L. Aplicación clínica de la nanotecnología en odontología. *Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá)* 2002; 34-35.
9. Kuman SR, Vijayalakshmi R. Nanotechnology in dentistry. *Ind J Dent Res* 2006; 17 (2): 62-65.
10. Sivaramakrishnan SM, Neelakantan P. Nanotechnology in dentistry - what does the future hold in store? *Dentistry* 2014; 4 (2): 198.
11. Lavenus S, Louarn G, Layrolle P. Nanotechnology and dental implants. *Int J Biomater* 2010; 2010 1-10.
12. De la Fuente HJ, Álvarez MAP, Valenzuela MCS. Uso de nuevas tecnologías en odontología. *Rev Odonto Mex* 2011; 15(3): 157-162.
13. Bressan E, Sbricoli L, Guazzo R y cols. Nanostructured surfaces of dental implants. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 1918-1931.
14. Tomsia AP, Launey ME, Lee JS y cols. Nanotechnology approaches for better dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011; 26: 25-49.
15. Bhavikatti SK, Bhardwaj S, Prabhuji MLV. Current applications of nanotechnology in dentistry: a review. *Gen Dent* 2014; 72-77.
16. Escalante MJC. Nanotecnología, salud y bioética (entre la esperanza y el riesgo). *Capítulo 5-6 Sibi Jgpa* 2011. Oviedo 55-72.
17. Méndez BA, Muñoz CP. Nanochips y nanosensores para el diagnóstico temprano de cáncer oral: una revisión. *Univ Odontol* 2012; 31(67): 131-147.
18. Clavijo D, García G, Clavijo DM, Casadiego CA, y cols. De las nanopartículas a los nanodispositivos. *Universitas Médica*. 2005; 46 (4); 134-137.
19. Fonseca SLM. Aplicaciones médicas de los nanotubos de carbón, nanovacunas, administración de fármacos y terapias génicas. *Synthesis*. Chihuahua 2009; 1-5.
20. Barros P, Villaescusa GV. Puntos Cuánticos: nueva aportación de la nanotecnología en la investigación y medicina. *Rev Comp Cienc Vet* 2011; 5(1): 69-102.
21. Arias JI, Viota LM, Ruiz Ma. Partículas superparamagnéticas ultrapequeñas de óxido de hierro para aplicaciones biomédicas. *Ars Pharm* 2008; 49 (2): 101-111.
22. Garza M, Hinojosa M, Gonzáles V. Desarrollo de nanocompuestos superparamagnéticos de matriz biopolimérica. *Ciencia Uanl* 2009; 12 (2): 143-149.
23. Calixto G, Bernegossi J, Fonseca BS, Chorilli M. Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of oral cancer: a review. *Int J Nanomed* 2014; 9 : 3719-3735.
24. Zhi-Qi W, Kai L, Zhi-Jun H y cols. A cell targeted chemotherapeutic nanomedicine strategy for oral squamous cell carcinoma therapy. *J Nanobiotechnol* 2015; 13 (63): 1-10.
25. Virupakshappa B. Applications of nanomedicine in oral cancer. *Oral Health Dent Med* 2012; 11 (2): 62-68.
26. Chen Yong Kah J, Kiang WK, Guat Leng Lee C y cols. Early diagnosis of oral cancer based on the surface plasmon resonance of gold nanoparticles. *Inter J Nanomed* 2007; 2 (4): 785-798.
27. Kewal K. J. Applications of nanobiotechnology in clinical diagnostics. *Clin Chem* 2007; 53 (11): 2002-2009.
28. Wong DT. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 313-321.
29. Li Y, St. John MAR, Zhou X, Kim Y y cols. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Am Assoc Canc Res* 2004; 10: 8442-8450.
30. Martínez M. Nanotecnología en odontología: avances científicos-tecnológicos. Ventajas y riesgos. *Fundación Argentina de nanotecnología*. 2013.
31. Malon RSP, Sadir S, Balakrishnan M, Córcoles EP. Saliva-Based biosensors: noninvasive monitoring tool for clinical diagnostics. *Hindawi Pub Corp* 2014; 1-20.
32. Moghimi SM, Hunter AC, Clifford MJ. Nanomedicine: current status and future prospects. *Faseb* 2005; 19: 311-330.
33. De Jong WH, Borm PJA. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazard. *Inter J Nanomed* 2008; 3(2): 133-149.
34. Mornet S, Vasseur S, Grasse F, Duguet E. Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *J Mater Chem* 2004; 14: 2161-2175.
35. De Simone U, Manzo L, Profumo A, Coccini T. In vitro toxicity evaluation of engineered cadmium-coated silica nanoparticles on human pulmonary cells. *J Toxicol* 2013; 1-10.
36. De Jong WH, Roszek B, Geertsma RE. Nanotechnology in medical applications: state-of-the-art in materials and devices. *The Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)*. Bilthoven 2005; 1-46.
37. Ávalos A, Haza A, Mateo D, Morales P. Nanopartículas de plata: aplicaciones y riesgos tóxicos para la salud humana y el medio ambiente. *Rev Compluten Cien Vet* 2013; 7 (2):1-23.