



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

EFICACIA DE CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE  
DEFECTOS ÓSEOS EN IMPLANTOLOGÍA ORAL: UNA REVISIÓN  
DE LA LITERATURA

Tesis para optar el título de:

SEGUNDA ESPECIALIDAD EN IMPLANTOLOGÍA ORAL

Presentado por:

CD. Raúl Josué Miranda Barrueto (0000-0001-5526-8707)

Asesor:

Mg. Esp. Gerardo Mendoza Azpur (0000-0003-0745-7321)

Lima – Perú

2020

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 09 de octubre de 2020.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Dr Miguel Lau Salazar

Integrante: Dr. Andrés de la Fuente Chávez Caldart

Integrante: D. Antonio Díaz Suyo

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

**"EFICACIA DE CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE DEFECTOS ÓSEOS EN IMPLANTOLOGÍA ORAL: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA"**

Presentada por el estudiante:

- RAÚL JOSUÉ MIRANDA BARRUETO

Para optar el Título Profesional de Especialista en Implantología Oral

Asesorado por:

- GERARDO MENDOZA AZPUR

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes en la sustentación, concluyen de manera unánime ( ) por mayoría simple ( ) calificar a:

Integrante: RAÚL JOSUÉ MIRANDA BARRUETO Nota (escrito): 17

Aprobado (x) Aprobado - Muy buena ( ) Aprobado - Sobresaliente ( ) Desaprobado ( )

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Presidente del Jurado



Miembro del Jurado



Miembro del Jurado



Asesor

## DEDICATORIA

*A Dios, por estar conmigo a cada  
paso que doy, cuidándome y  
dándome fortalezas para  
continuar. A mis padres, por ser  
mi guía y apoyo incondicional, y  
por darme fortaleza, sabiduría y  
amor cada día.*

## AGRADECIMIENTOS

*A mi asesor Dr. Gerardo Mendoza Azpur, por su apoyo y tiempo brindado durante mi investigación, orientándome y demostrándome su amistad.*

*A los doctores de la especialidad de Implantología Oral Integral de la Universidad Científica del Sur; por su aprecio, enseñanzas y experiencias transmitidas durante mi formación académica en estos años.*

*A mis compañeros de la Especialidad de Implantología Oral Integral, amigos y familiares por su ayuda, guía y aliento desde el inicio hasta el final de mi investigación.*

*A los colegas y amigos que me brindaron su apoyo y sabiduría en cada una de las etapas de mi investigación.*

*A mis padres por su apoyo incondicional, y por ser siempre un ejemplo a seguir.*

*Se agradece infinitamente la colaboración de aquellas personas que hicieron posible el desarrollo del presente estudio.*

## INDICE

Dedicatoria	
Agradecimientos	
	Pág.
Resumen	01
Abstract	02
Artículo de Revisión	03
I.    Introducción	03
II.   Objetivo general	05
III.  Objetivos específicos	05
IV.  Material y Métodos	05
V.   Temas de revisión	06
VI.  Discusión	16
VII. Conclusiones	22
VIII.  Referencias bibliográficas	23
Anexos	

## RESUMEN

El éxito de la terapia con implantes dentales requiere la presencia de contacto directo de hueso a implante después de la curación y, a largo plazo, el mantenimiento de la osteointegración con una pérdida ósea mínima a lo largo del tiempo. Sin embargo, es común encontrar situaciones clínicas desafiantes donde hay una cantidad insuficiente de hueso debido a defectos óseos alrededor de los implantes inmediatos, ancho de cresta alveolar insuficiente y defectos resultantes de lesiones periimplantarias. Si bien se han utilizado diferentes materiales de injerto ósea, durante el tratamiento de los defectos mencionados; estos se caracterizan por presentar limitaciones en su potencial regenerativo. Es así, que la medicina regenerativa, ha captado una especial atención en los últimos años; principalmente, el uso de las células madre en la formación de tejidos; así como, el uso de andamios como estructura tridimensional representan una estrategia óptima para el éxito de la terapia clínica. En consecuencia, las células madre y sus combinaciones con otros biomateriales representan una alternativa prometedora a los injertos óseos en el tratamiento de defectos óseos en implantología; por lo cual, el propósito de esta revisión abordar la literatura acerca de la eficacia de las células madre en el tratamiento de los defectos óseos en implantología, así como, sus implicancias clínicas.

**Palabras claves:** *Células Madre, Andamio, Ingeniería Tisular, Ingeniería Tisular Ósea, Injertos Óseos*

## ABSTRACT

The success of dental implant therapy requires a direct bone and implant contact after healing and the maintenance of osseointegration in the long term with few bone loss. However, it is common to find challenging clinical situations where there is an insufficient amount of bone due to bone defects around the immediate implants, insufficient alveolar crest width and defects resulting from peri-implant lesions. Although different bone graft materials have been used, during the treatment of the defects; These are characterized by presenting limitations in their regenerative potential. Thus, regenerative medicine has received special attention in recent years; mainly, the use of stem cells in the formation of tissues; as well as, the use of scaffolds as a three-dimensional structure represent an optimal strategy for the success of clinical therapy. Consequently, stem cells and their combinations with other biomaterials represent a promising alternative to bone grafts in the treatment of bone defects in implantology; Therefore, the purpose of this review addresses the literature about the efficacy of stem cells in the treatment of bone defects in implantology, as well as their clinical implications.

**Key words:** *Stem cell, Scaffolds, Tissue Engineering, Bone Tissue Engineering, Bone Grafts*

## Eficacia de células madre en el tratamiento de defectos óseos en implantología Oral: Una revisión de la literatura

### Efficacy of stem cells in the treatment of bone defects in Oral implantology: A review of the literature

Miranda Barrueto RJ<sup>1</sup>, Mendoza Azpur G<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cirujano Dentista. Segunda Especialidad en Implantología Oral Integral. Universidad Científica del Sur.

<sup>2</sup>Docente de la especialidad de Periodoncia e implantes. Universidad Científica del Sur.

#### *Correspondencia:*

Raúl Miranda Barrueto

rajomiba@gmail.com

Teléfono: 985460190

## I. INTRODUCCIÓN

Los tejidos maxilofaciales y orales están conformado por una serie de huesos, cartílagos, nervios, vasculatura y tejidos blandos. Si en estas estructuras de produce algún daño, por más mínimo que sea, esto conduce a una notable deformidad. Por lo tanto, la reparación de los defectos óseos en mandíbula o maxila debido a un traumatismo, inflamación o cirugía; sigue siendo un problema clínico importante.<sup>1</sup> La terapia con implantes dentales es una modalidad de tratamiento bien aceptada entre los clínicos y los académicos para reemplazar los dientes perdidos; siendo el requisito previo para el éxito del implante, la presencia de contacto directo hueso-implante después de la curación, y el mantenimiento de la osteointegración con una pérdida ósea mínima a lo largo del tiempo. Al inicio, se sugirió que los implantes debían colocarse en crestas con adecuada cantidad y

calidad de hueso; sin embargo, con el pasar del tiempo, ha sido posible abordar situaciones clínicas desafiantes donde la cantidad de hueso es insuficiente.<sup>2-4.</sup>

Durante muchos años, los injertos óseos simples, autógenos, alógenos, xenógenos o combinaciones de los mismos han sido los pilares para el reemplazo de tejido.<sup>1</sup>

Si bien se han implementado diferentes materiales de injerto óseo en el tratamiento de los defectos óseos en implantología, los injertos autógenos tienen la capacidad única de formar hueso por osteogénesis, osteoinductividad y osteoconductividad y, por lo tanto, pueden considerarse un estándar de oro para la regeneración ósea. Sin embargo, esta ventaja se ve contrarrestada por las cantidades limitadas que pueden estar disponibles para la recolección y la necesidad de un segundo sitio quirúrgico.<sup>2</sup> Por lo tanto, una alternativa de tratamiento con terapias de ingeniería de tejidos superaría las deficiencias de los injertos autógenos.<sup>1</sup>

El desarrollo de estrategias novedosas para promover la neoformación/regeneración ósea de los defectos de tejidos orales y maxilofaciales es de interés clínico. Las células madre mesenquimales (MSC) son células progenitoras no hematopoyéticas que poseen una amplia capacidad para lograr diferenciarse en distintos linajes. En consecuencia, estas representan una alternativa prometedora a los injertos óseos en el tratamiento de los defectos óseos en implantología<sup>5,6</sup>; ya que, ofrece varios beneficios potenciales, incluyendo una disminución en la morbilidad del sitio donante y una capacidad de imitar el microambiente in vivo.<sup>1</sup> En este estudio, se presentará una revisión acerca de la eficacia de las células madre en el tratamiento de los defectos óseos en implantología, así como, sus implicancias clínicas.

## **II. OBJETIVO GENERAL**

Realizar una revisión acerca de la eficacia de las células madre en el tratamiento de los defectos óseos en implantología, así como, sus implicancias clínicas.

## **III. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Realizar una revisión acerca de la biología del hueso, regeneración y defectos óseos.
2. Describir la evidencia acerca del uso de las células madre, sus tipos y obtención; así como, sus implicancias clínicas en el tratamiento de defectos óseos en implantología oral.
3. Describir el uso de los scaffolds como soporte mecánico en la regeneración ósea; y combinado con células madre.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

La información se obtuvo a través de la búsqueda electrónica de base de datos en salud como: Elsevier por ScienceDirect; Medline (Pubmed); biblioteca electrónica virtual (SciELO y BVS) y Hinari.

La búsqueda de información científica utilizó los siguientes descriptores: MeSH: ("Stem cell" AND "Scaffolds"), "Tissue Engineering", "Bone Tissue Engineering" y "Bone Grafts". Se tomaron en cuenta los estudios en inglés que fueran publicados en los últimos 7 años. En cuanto al tipo de intervención, la atención fue centrada en estudios que abordarán la eficacia de las células madre en la ingeniería tisular ósea.

La presente revisión literaria utilizó revisiones literarias, ensayos in vitro, en animales ex vivo y reportes de caso.

## **V. TEMAS DE REVISIÓN**

### **Biología del Hueso y Regeneración**

La reparación y regeneración del tejido óseo es un proceso dinámico que comienza con la proliferación y migración de las células osteoprogenitoras; que realizan la reconstrucción del hueso a través de la diferenciación en células óseas.<sup>7</sup> Aunque la reparación del tejido óseo; y específicamente, la reparación alveolar después de la extracción dental se puede realizar mediante coágulos sanguíneos, esta reparación no está completa debido a la reabsorción fisiológica. Los estudios demuestran que las dimensiones verticales y horizontales se reducen entre un 11% y 22%; y entre un 29% y 63%; respectivamente, debido a la reabsorción alveolar después de 6 meses de la extracción dental. Esta atrofia es más intensa en la superficie bucal (aproximadamente 0,8 mm) durante los primeros 3 meses.<sup>8</sup>

Una evaluación multidimensional del hueso disponible es el factor más importante para una buena planificación del tratamiento que garantice la longevidad y la función de las prótesis soportadas por implantes.<sup>9</sup> Las deficiencias de tejidos duros y blandos en los sitios de implantes pueden deberse a una multitud de factores que abarcan procesos de reabsorción natural después de la extracción dental, traumatismos, enfermedades infecciosas como periodontitis, periimplantitis, infecciones endodónticas, crecimiento y desarrollo, expansión del suelo del seno maxilar, condiciones anatómicas, sobrecarga mecánica, tejidos blandos delgados, falta de mucosa queratinizada, mala colocación de implantes, migración de dientes, crecimiento permanente y enfermedades sistémicas.<sup>10</sup> Por lo cual, es importante desarrollar estrategias para contrarrestar los efectos negativos de estas condiciones en el tratamiento con implantes dentales.

## Células Madre

Las células madre se caracterizan por su autorenovación continua y capacidades de diferenciación multipotencial.<sup>11</sup> Por lo tanto, se considera que una célula madre es capaz de propagarse generando células madre hijas con potencial de diferenciarse y comprometerse en la maduración de múltiples linajes; dando lugar a células especializadas. Las células madre son aisladas de una amplia variedad de tejidos y categorizadas de acuerdo con su respectivo desarrollo potencial.<sup>12</sup>

Las células madre se pueden dividir en tres categorías: Células madre embrionarias, adultas, somáticas o postnatales.<sup>12</sup> Las células madre embrionarias son células pluripotentes derivadas del embrión de mamífero con la capacidad de proliferar ampliamente y diferenciarse en células con características de las tres capas germinales embrionarias (mesodermo, endodermo y ectodermo). Estas células pueden derivar en casi todos los tipos de células; sin embargo, no derivan en tejido embrionario. Se han realizado diversos esfuerzos por reprogramar genéticamente las células embrionarias humanas, pero genera preocupaciones éticas. Estos esfuerzos han dado como resultado las células madre pluripotentes inducidas (iPS) que son funcionalmente similares a las células madre embrionarias. Sin embargo, las manipulaciones genéticas fundamentales para la generación de células iPS pueden alterar sus características de crecimiento y desarrollo, lo que dificulta la previsibilidad de su comportamiento y, como tal, limita su uso en fines de regeneración de tejidos. Sin embargo, las células madre embrionarias como las iPS tienen propiedades tumorigénicas; lo cual, plantea un desafío para su uso en terapias regenerativas.<sup>12,13</sup>

Desde que se descubrieron las células madre mesenquimales (MSC); han demostrado una gran capacidad para reponer la pérdida de células y favorecer la reparación de los tejidos. Asimismo, actúan como responsables para mantener la homeostasis tisular y tienen gran capacidad de diferenciación en otros linajes celulares más allá de sus tejidos de origen; además, son fácilmente accesibles, inmunocompatibles y no están asociadas a problemas éticos.<sup>12,13</sup> Debido a su amplia distribución en muchos tejidos adultos, incluidos los de origen dental, las MSC se han convertido en un objetivo atractivo para su uso en la regeneración periodontal.<sup>12</sup>

El concepto de regeneración en el campo médico, aunque no es nuevo, ha avanzado significativamente después del descubrimiento de las células madre y en los últimos tiempos ha encontrado su aplicación en odontología después de la identificación de las células madre dentales.<sup>14,15</sup> Varios investigadores han reportado variedades de células madre dentales como: células madre postnatales de pulpa dental humana (DPSCs), células de dientes deciduos exfoliados (SHED), células madre de papila apical (SCAP), células madre del ligamento periodontal (PDLSCs).<sup>11</sup>

Las células madre de pulpa dental (DPSC) fueron las primeras células madre adultas identificadas a partir de tejidos dentales.<sup>15</sup> Las células obtenidas de terceros molares adultos mostraron ser altamente proliferativas y capaces de experimentar diferenciación osteogénica y condrogénica. Además, poseen capacidad adipogénica, aunque de manera reducida. Suelen ser positivos para los

marcadores MSC, tales como: CD44, CD73, CD90, CD105, Stro1 y CD146, pero son negativos para CD34, CD45 y CD14. Cuando se trasplantan a ratones hospedadores, las DPSC pueden diferenciarse en células similares a odontoblastos y formar una estructura similar a la dentina, mientras que las células madre mesenquimáticas de la médula ósea forman una estructura laminar de hueso distinta en la misma condición.<sup>16-19</sup>

Las poblaciones similares a células madre mesenquimales derivadas de tejido dental se encuentran entre muchas otras células madre aisladas y caracterizadas que residen en tejidos especializados. A excepción del esmalte dental; el cual, carece de ameloblastos y de otros elementos celulares después del desarrollo del diente; por otro lado, la dentina y el periodonto mantienen su capacidad regenerativa o reparadora. La literatura científica indica que esta cualidad podría darse debido a la presencia de celular progenitoras multipotentes. Sin embargo, es probable que las células progenitoras derivadas del tejido dental estén más comprometidas o restringidas en su potencia celular en comparación con las MSC derivadas de médula ósea porque los tejidos dentales no experimentan una remodelación continua, al igual que, los tejidos óseos. Además, la mesénquima dental se denomina 'ectomesénquima' debido a su interacción anterior con la cresta neural. Por lo tanto, se postula que estas células madre dentales derivadas del ectomesénquima poseen características similares a las de las células de la cresta neural.<sup>20,21</sup>

Inicialmente, las MSC dentales se aislaron del tejido pulpar humano y, tras su caracterización, se denominaron células madre postnatales de la pulpa dental

(DPSC). Posteriormente, se aislaron y caracterizaron tres tipos más de poblaciones similares a las del MSC dental: células madre de dientes caducifolios exfoliados (SHED); células madre del ligamento periodontal (PDLSC); y células madre de la papila apical (SCAP). La literatura de estudios recientes; menciona la identificación de poblaciones de células progenitoras que derivan del tejido dental, folículo dental y la encía. Diferenciándose éstas, en aspectos de su tasa de crecimiento, perfiles de expresión de genes y capacidad de diferenciación celular.<sup>12,20,21</sup>

La capacidad de las células progenitoras que derivan del ligamento periodontal, ha cobrado un particular interés; debido a que, la presencia de variedad de tipos de células dentro del ligamento periodontal deduce que este tejido presenta células progenitoras que permiten mantener la homeostasis tisular y regenerar los tejidos del periodonto.<sup>22</sup> La evidencia demuestra que el ligamento periodontal contiene poblaciones de células que pueden diferenciarse en cementoblastos y osteoblastos; que tiene la capacidad de actuar como células madre postnatales, son auto renovables y pueden dar lugar a tejidos dentales y no dentales. Cuando las PDLSC han sido evaluadas en distintos modelos animales (roedores inmunocomprometidos, etc) en defectos dentales o craneofaciales han demostrado poder regenerar una estructura similar al cemento y contribuir a la regeneración periodontal.<sup>12,22</sup>

En un estudio inicial, cuando se hizo un reimplante autólogo de raíces dentales extraídas y revestidas con células PDL en cerdos pequeños; se dio la formación de tejido conectivo bastante similar a PDL, e incluso, asemejando a la orientación de los haces de fibras, dentro de las cuatro semanas posterior a la implantación.<sup>23</sup> Se

hizo una nueva evaluación a las doce semanas, obteniéndose que las superficies de la raíz estaban totalmente cubiertas por tejido conectivo que se asemeja al ligamento periodontal cuyos haces de fibras se unían al hueso alveolar y a la raíz penetrando de la misma manera que las fibras de Sharpey. En estudios posteriores, las células cultivadas reimplantadas del periodonto implantadas en la furca experimental y los defectos interdientales en una variedad de modelos animales dieron como resultado la formación de cemento y hueso nuevos, y una nueva unión.<sup>15,16,20</sup>

Más recientemente, las láminas de células del ligamento periodontal han surgido como un enfoque alternativo novedoso para la ingeniería del tejido periodontal, ya que, el manejo técnico de la población celular implantada evita la interrupción de las proteínas críticas de la superficie celular, como los canales iónicos, los receptores del factor de crecimiento y las proteínas que unen célula con célula. Las investigaciones que se han realizado en la fase preclínica hacen mención que la regeneración del periodonto implica la formación de ligamento periodontal, hueso nuevo y cemento transcurrida las ocho semanas; en tres de los cinco sitios de prueba; cuando se implantan láminas de células del ligamento periodontal autólogo en defectos intraóseos y dehiscencia en perros. Los trasplantes alogénicos de láminas de células del ligamento periodontal en cerdos en miniatura han demostrado la regeneración del tejido periodontal de una manera no diferente a la observada en los trasplantes autólogos sin evidencia de rechazo de las células alogénicas.<sup>12</sup>

En un estudio más ambicioso, las células de raíz papila apical (SCAP) junto a vástago con PDLSCs y Gelfoam® se han estudiado en un intento de generar una raíz funcional/periodontal complejo capaz de soportar una corona de porcelana en cerdos en miniatura. Al extraer el incisivo inferior, se procedió a limpiar el sitio a fin de garantizar el retiro de todos los tejidos del ligamento periodontal; posteriormente, el implante recubierto con células se insertó en la cavidad de la extracción y se realizó la sutura. Transcurrido los tres meses, se realizó un segundo procedimiento quirúrgico y se reinsertó una corona de porcelana que se asemeja a un incisivo de cerdo y se llevó a cementación en un sitio preformado del implante. A las cuatro semanas posteriores, después de que se instaló la corona; se realizó una tomografía computarizada y se llevó a cabo un análisis histológico que confirmó la regeneración de la raíz/periodonto con una resistencia a la compresión que fue significativamente mayor comparados a los defectos que no recibieron células madre. Este estudio de prueba demostró la eficacia del uso de células madre para imitar una reconstrucción biofisiológica de raíz/periodonto.<sup>24</sup>

A pesar del consenso general observado en estudios preclínicos en animales que evalúan el potencial de PDLSC en la terapia regenerativa periodontal, hasta la fecha solo se han realizado dos estudios clínicos en humanos. Los resultados obtenidos son alentadores, demostrando una eficacia potencial y seguridad de implantar células autólogas que muestran beneficios clínicos del tratamiento. Sin embargo, quedan desafíos importantes por abordar antes de que dichos tratamientos se apliquen como estándar en un entorno clínico.<sup>12,20</sup>

## Scaffolds en la regeneración ósea

La ingeniería del tejido óseo es un proceso complejo y dinámico que se inicia con la migración y de células osteoprogenitoras seguido de su proliferación, diferenciación, formación con el depósito de la matriz y remodelación del hueso. Los grandes avances sugieren el uso de scaffolds que proporcionan un soporte mecánico durante la reparación y regeneración del hueso dañado.<sup>25</sup>

Los scaffolds se utilizan para administrar biomoléculas que pueden facilitar la ingeniería del tejido óseo. Las biomoléculas integradas son proteínas y factores de crecimiento; que ayudan a controlar la osteogénesis, la regeneración del tejido óseo permitiendo la diferenciación de células madre a linajes óseos. Por lo tanto, incorporando diferentes factores de crecimiento y otras biomoléculas son de especial interés para la ingeniería del tejido óseo, reduciendo el tiempo de curación de la herida y ayudando a la recuperación del tejido óseo.<sup>25</sup>

Se utiliza una amplia variedad de scaffolds sintéticos (aloplásticos) como cerámicas y polímeros. Las cerámicas son minerales cristalinos, inorgánicos, no metálicos que se mantienen unidos por enlaces iónicos y generalmente se densifican mediante sinterización; siendo la hidroxiapatita y el fosfato  $\beta$ -tricálcico (TCP) actualmente las que más se usan clínicamente para la regeneración de defectos óseos.<sup>7</sup>

Diversos scaffolds de polímeros sintéticos exhiben diferentes características estructurales, mecánicas y de degradación; propiedades que lo hacen adecuado para la ingeniería de tejidos óseos. Entre los materiales de polímeros sintéticos tenemos: policaprolactona (PCL), ácido poliláctico (PLLA), ácido poliglicólico (PGA)

y ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA); los cuales han sido aprobados por la FDA para su aplicación.<sup>25-27</sup>

Dentro de los requisitos que deben cumplir los scaffolds se mencionan: biocompatibilidad, el tamaño de los poros y la biorresorbilidad. Su diseño y fabricación, tiene como reto, la creación de scaffolds porosos que incluya biomoléculas dirigidas, propiedades mecánicas y la bioadsorción para una implementación exitosa en la ingeniería de tejidos óseos. Si bien es difícil imitar la naturaleza, los recientes descubrimientos científicos y tecnológicos muestran potencial para lograr scaffolds óseos que estimulen la biología local y sistémica.<sup>25</sup>

### **Aplicación de células madre (Stem Cells) en el tratamiento de defectos óseos en implantología oral.**

La terapia con implantes dentales es una modalidad de tratamiento bien aceptada, entre los clínicos y académicos para reemplazar los dientes perdidos. El requisito previo para el éxito del implante es, la presencia de contacto directo hueso-implante.<sup>2</sup> Los desarrollos en el tiempo han permitido abordar con éxito situaciones clínicas más desafiantes donde la cantidad insuficiente de hueso está presente.<sup>3,28</sup>

En el campo médico y dental, se aplica ampliamente la terapia de ingeniería de tejidos para regenerar el tejido dañado. En dirección de cumplir con este objetivo, se aplican estrategias que se basan en una tríada que está integrada por células que tienen un gran potencial regenerativo (células madre), moléculas de señalización (factores de crecimiento) y una matriz biocompatible que funciona como andamio.<sup>3</sup>

Los tejidos perdidos por traumatismo o enfermedad presentan un importante reto. La regeneración periodontal requiere consideración de muchos factores que paralelamente al desarrollo periodontal, incluyen el uso de células progenitoras óptimas; moléculas de señalización y andamios de matriz.<sup>12</sup>

Los procedimientos quirúrgicos de regeneración ósea, como la regeneración ósea guiada o levantamiento del seno maxilar, están bien establecidos, pero son interesantes los métodos que no requieren la recolección de hueso autógeno, pero que aseguran la suficiente formación de hueso en un corto período de tiempo. Utilizando la ingeniería de tejidos, diferentes estudios recientes han aplicado las células madre en la regeneración ósea en implantología oral. Las células madre se ha utilizado en la regeneración alveolar, el aumento del seno maxilar, la periimplantitis y la regeneración ósea o la distracción alveolar, en estudios en humanos y animales. Los resultados de estos estudios histomorfométricos en animales han demostrado que las células madre mejora la regeneración ósea en un período de tiempo más corto que los biomateriales solos.<sup>29</sup>

Dependiendo el tipo de célula madre a extraer; se procederá a una forma de obtención. Diversos estudios han obtenido resultados alentadores ya que se logró desarrollar y manifestar células óseas. Se buscó una alternativa en la cual se pudiera regenerar con «hueso inyectable»; esta fue desarrollada por unos investigadores y se realizó a través de la unión de células madre mesenquimales de la cresta iliaca y el plasma rico en plaquetas. Demostró ser una técnica segura al 100%, ya que fue inyectada en una zona donde se precisaba regeneración ósea,

previa colocación del implante y se cubrió con la membrana de colágeno. En otro estudio, para la regeneración del tejido óseo, se utilizaron el pegamento de fibrina, el hemostático, células madre mesenquimales obtenidas de perros y plasma rico en plaquetas. Un diente extraído fue utilizado como control y otros dos dientes fueron usados como variables. Se esperó por un mes la cicatrización. En la variable de fibrina con células madre, se observó un incremento en cuanto al contacto hueso-implante. Además, se observó una migración de estas células a la estructura proliferando y favoreciendo la angiogénesis.<sup>30</sup>

## VI. DISCUSIÓN

La aplicación de la ingeniería del tejido óseo para la reconstrucción de defectos en implantología oral ha demostrado efectividad ante la evaluación radiográfica, clínica e histomorfométrica<sup>12,29,31</sup>; sin embargo, la mayoría de estos estudios son en modelos in vitro o preclínicos in vivo; por lo cual, se requieren estudios controlados bien diseñados en seres humanos para confirmar su efectividad clínica en la regeneración ósea.<sup>32</sup>

Las ventajas de los modelos de animales incluyen la capacidad de crear condiciones experimentales estandarizadas en ambos lados de los huesos alveolares; es decir, tener ambos experimentos y grupos de control dentro del mismo animal (lo que limita la variación entre animales y el número de animales requerido) y usar tamaños clínicamente relevantes de defectos e implantes dentales estándar.<sup>33</sup> Si bien, se puede inferir que una respuesta positiva después de aplicar los protocolos de ingeniería de tejido para el tratamiento de defectos óseos asociados con implantes en modelos animales mayores; podría esperarse el

mismo resultado en humanos; sin embargo, cabe tener en cuenta, que en el contexto de defectos experimentales, estos son creados quirúrgicamente de manera uniforme; no presentándose de la misma manera en escenarios clínicos; lo cual, conduce a la sobreestimación del rendimiento clínico de este tipo de terapia.<sup>34</sup>

Las MSC pueden crecer pasivamente, su osteoinductividad es la capacidad de convertir las células pluripotentes en linaje celular formador de hueso; la cual, es inducida por factores de crecimiento que apoyan a estas células mesenquimales para diferenciarse en condroblastos y osteoblastos<sup>34</sup>; por ello, se han utilizado en la regeneración alveolar, aumento del seno maxilar, la periimplantitis y la regeneración ósea o la distracción alveolar, en estudios en humanos y animales. Los resultados de los estudios histomorfométricos en animales han demostrado que las células madre mejora la regeneración ósea en un período de tiempo más corto que los biomateriales solos.<sup>29</sup> Asimismo, el uso de estas células solas se traduce en un 15% menos de hueso comparada cuando es colocada con andamios (scaffolds).<sup>34</sup> Los modelos preclínicos in vivo que involucran animales pequeños son plataformas necesarias para la detección del potencial de biomateriales en la mejora de la formación de hueso. Ningún modelo individual puede recrear completamente lo anatómico, entorno fisiológico, biomecánico y funcional de la boca y mandíbula humana. La selección del modelo incluyendo el tamaño del defecto y los tiempos de observación se realiza con cuidado, teniendo en cuenta el mecanismo de acción y la macroconfiguración y/o propiedades físicas del biomaterial óseo; así como, las posibles indicaciones clínicas.<sup>2,35</sup>

Los informes sobre el uso de MSC indiferenciadas derivadas de la médula ósea para el tratamiento de los defectos periimplantarios de tres paredes arrojaron resultados contradictorios.<sup>2</sup> Según Xu, *et al.* ( 2015 ) la MSC derivada de la médula ósea aumentó significativamente la formación de hueso nuevo y los valores del contacto hueso-implante en un 35,74% comparado con el fosfato beta - tricálcico ( $\beta$ TCP) solo que obtuvo un 19,10%; hallándose una diferencia estadísticamente entre el aumento de nuevo hueso, entre ambos grupos. Por el contrario, en otros estudios, derivadas de médula ósea, las MSC no pudieron mejorar los resultados tomográficos (relleno de hueso, densidad ósea y hueso trabecular) y los parámetros histológicos (contacto hueso implante, densidad ósea y tasa de mineralización) en defectos periimplantarios.<sup>36</sup> Asimismo; Wang, *et al* (2011) encontró que MSC derivadas de la médula ósea osteodiferenciadas superaron su andamiaje en cuanto a la tasa de aposición de mineralización en 0,14 mm/día. Del mismo modo, las células mononucleares derivadas de la médula ósea osteodiferenciadas promovieron un relleno óseo superior dentro de las roscas del implante de un 35.47% en comparación con el portador de colágeno solo con un 9.96%; aunque no tuvieron efectos sobre los valores del contacto implante-hueso y la altura ósea.<sup>37</sup>

Cuando se utilizan biomateriales con las células madre incluyen proteína morfogenética-2 (BMP-2) del hueso<sup>2,37</sup>, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)<sup>37</sup>, el crecimiento derivado de plaquetas factor (PDGF)<sup>36</sup>, factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia, plasma rico en plaquetas (PRP)<sup>38</sup>, y fibrina rica en plaquetas (PRF)<sup>39</sup>. La proteína morfogenética ósea (BMP-2) ejerció un efecto aditivo sobre la regeneración ósea en los defectos periimplantarios tratados con MSC. Precisamente, el uso complementario de 100 ng/ml de BMP - 2 promovió una

mayor tasa de aposición de mineralización en los defectos periimplantarios tratados con MSC derivada de la médula ósea con valor promedio de 1,58 mm/día frente a 1,28 mm/día.<sup>2</sup> También se ha probado una combinación de MSC y concentrados de plaquetas (PRP) para el tratamiento de defectos óseos periimplantarios. En un gran estudio en animales, el PRP mejoró significativamente los valores del contacto hueso implante en los defectos periimplantarios tratados con MSC derivada de la médula ósea, del 42% al 53%. Contrariamente a esto; Yun et al. (2014) en su estudio, informan que, aunque el uso de PRP como material complementario ayudó a aumentar la deposición de hueso más maduro en los defectos periimplantarios tratados con MSC derivada de la médula ósea, no se logró un mayor incremento de la densidad ósea y los valores del contacto hueso-implante.<sup>38</sup>

A pesar de reportes en ensayos clínicos sobre células madre en aplicaciones terapéuticas, solo se han realizado en animales. A nivel mundial. Japón destaca por su cantidad de estudios in vivo y en la actualidad tiene como objetivo demostrar que puede haber una regeneración ósea después de la colocación de las DPSCs. En la India, la investigación esta direccionada hacia el trasplante de células madre pulpares. En China, utilizaron las SHEDs y las DPSCs en la revitalización de los órganos dentarios y la regeneración periodontal respectivamente. Brasil, tiene como objetivo el uso de las SHEDs para pacientes con labio y hendidura del paladar para la ingeniería de tejido de hueso alveolar. Las DPSCs serían fuentes esenciales en la terapia de las células si se obtienen resultados óptimos para la regeneración odontológica.<sup>15,16,20,35</sup>

Kaigler D, *et al* (2013) realizó un ensayo controlado, aleatorizado y en fase I/II, en el cual, evaluaron la reparación de tejidos con células para la reconstrucción de

defectos óseos craneofaciales. Participaron un total de veinticuatro pacientes que necesitaban reconstrucción localizada a nivel de mandíbula. Se distribuyeron a los pacientes en dos grupos para recibir terapia de regeneración ósea guiada (GBR) y terapia TRC. Se colocaron implantes dentales y se cargaron funcionalmente; posteriormente, se evaluaron durante un año; obteniéndose una aceleración de la regeneración del hueso alveolar a nivel clínico, radiográfico, tomográfico e histológico en comparación con la terapia de regeneración ósea guiada. El análisis a las seis semanas demostró que la fracción de volumen óseo para el grupo con GBR fue de  $13 \pm 6\%$ , comparado con los  $28 \pm 8\%$  para los tratados con TRC. De manera similar, en las comparaciones de las medidas de densidad mineral ósea (DMO) entre los grupos tratados con GBR y TRC, la reparación ósea en el grupo TRC tuvo una DMO más del doble ( $195,0 \pm 63,3$  mg/cc) que el hueso regenerado en el grupo GBR ( $85 \pm 46,3$  mg/cc;  $p = 0,1$ ).<sup>40</sup> De igual manera, en un estudio del mismo autor, que se realizó dos años después, se evaluó la reconstrucción de deficiencias óseas del seno maxilar con trasplante de células autólogas enriquecidas con células madre. Después de cuatro meses de tratamiento, se realizaron diversos análisis para evaluar el hueso nuevo. Los análisis radiográficos no mostraron diferencias en el volumen óseo total ganado entre los grupos de tratamiento; sin embargo, la densidad del hueso modificado fue mayor en los pacientes que recibieron células madre. Las biopsias obtenidas del núcleo óseo evidencian que la terapia con células madre proporciona un mayor beneficio en las deficiencias más severas; produciendo una mejor calidad de huesos que los pacientes del grupo control; como lo demuestra la mayor fracción del volumen óseo obtenido (BVF: 0,5 versus 0,4 = 0.04). La evaluación de la relación entre el grado de enriquecimiento de células madre CD90 + y BVF mostró que cuanto mayor es

la composición de CD90 de las células trasplantadas, mayor es la BVF del hueso regenerado ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,05$ ).<sup>41</sup>

El concepto de terapia con células madre proporciona un enfoque prometedor para diseñar nuevas terapias para la restauración funcional; esto debido, debido a su capacidad de diferenciarse en varios linajes, su privilegio inmune y su estabilidad genética en cultivos a largo plazo.<sup>42</sup> Tiene como objetivo producir andamios 3D artificiales que contienen células implantadas apropiadas directamente in vivo para estimular y para dirigir la formación de los nuevos tejidos; siendo estos de materiales biocompatibles, fácilmente esterilizables y de buenas propiedades mecánicas.<sup>43</sup>

## VII. CONCLUSIONES

Los tejidos perdidos por traumatismo o enfermedad representan un importante reto durante la terapia con implantes dentales; siendo un desafío abordar con éxito, aquellas situaciones clínicas donde la cantidad de hueso es insuficiente. En la última década, las investigaciones sobre ingeniería del tejido óseo han inspirado la innovación de nuevos materiales; siendo este tipo de terapia la opción ideal para regenerar la función perdida o tejido dañado. Las células madre son eficaces por su alto potencial regenerativo; sin embargo, desarrollar nuevas combinaciones de materiales junto con factores de crecimiento y una matriz biocompatible que sirve como andamio (scaffolds) garantiza la integridad mecánica y la interconectividad para una regeneración ósea con mayor soporte estructural y en un tiempo más corto.

Se sugiere que se realicen ensayos clínicos controlados a largo plazo para poder evaluar histomorfometría, y ver la calidad de hueso en estudio en animales.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ward BB, Brown SE, Krebsbach PH. Bioengineering strategies for regeneration of craniofacial bone: a review of emerging technologies. *Oral Dis* 2010;16(8):709-16.
2. Misawa, M., Huynh-Ba, G., Villar, G. M., Villar, C. Efficacy of stem cells on the healing of peri-implant defects: systematic review of preclinical studies. *Clin Exp Dent Res* 2016; 2(1): 18 – 34.
3. Vignoletti F., Sanz M. Immediate implants at fresh extraction sockets: from myth to reality. *Periodontol* 2000, 2014; 66(1): 132 – 52.
4. Benic G.I., Hämmerle C. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol.* 2000, 2014; 66 (1): 13 – 40.
5. Pejčić A., Kojović D., Mirković D., Minić I. Stem cells for periodontal regeneration. *Balkan J. Med. Genet.* 2013; 16(1): 7–12.
6. Nishimura M., Takase K., Suehiro F., Murata H. Candidates cell sources to regenerate alveolar bone from oral tissue. *Int. J. Dentistry* 2012, 1–5.
7. Huan Y, *et al.* Recent advances in nano scaffolds for bone repair. *Bone Res.* 2016; 4:1-10.
8. Santos PL, Gulinelli JL, Telles Cda S, *et al.* Bone substitutes for peri-implant defects of postextraction implants. *Int J Biomater.*;2013: 1-7.
9. Mittal Y, Jindal G, Garg S. Bone manipulation procedures in dental implants. *Indian J Dent.* 2016;7(2):86–94.
10. Hämmerle C, Tarnow D. The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. *J Clin Periodontol.* 2018;45(20): 267–77.

11. Zhao H, Chai Y. Stem Cells in Teeth and Craniofacial Bones. *J Dent Res.* 2015;94(11):1495–501.
12. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold P. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Aust Dent J.* 2014; 59:(1): 117-30.
13. Girlovanu M, Susman S, Soritau O, Rus-Ciuca D, Melincovici C, Constantin AM, Miha CM. Stem cells - biological update and cell therapy progress. *Clujul Med.* 2015;88(3):265-71.
14. Bansal R, Jain A. Current overview on dental stem cells applications in regenerative dentistry. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(1):29–34.
15. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:13625–30.
16. Gronthos S, *et al.* Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res.* 2002; 81(8):531–5.
17. Vollkommer T, Gosau M, Felthaus O, Reichert TE, Morsczeck C, Gotz W. Genome-wide gene expression profiles of dental follicle stem cells. *Acta Odontol Scand.* 2015; 73(2):93–100.
18. Lin Z, Fateh A, Salem DM, Intini G. Periosteum: biology and applications in craniofacial bone regeneration. *J Dent Res.* 2014; 93(2):109–16.
19. Kfoury Y, Scadden DT. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche. *Cell Stem Cell.* 2015; 16(3):239–53.
20. Dave JR, Tomar GB. Dental Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells: Applications in Tissue Engineering. *Crit Rev Biomed Eng.* 2018;46(5):429-68.

21. Aydin S, Şahin F. Stem Cells Derived from Dental Tissues. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1144:123-32.
22. Isaka J, et al. Participation of periodontal ligament cells with regeneration of alveolar bone. *J Periodontol* 2001; 72(3): 314– 23.
23. Lang H, Schüller N, Arnhold S, Nolden R, Mertens T. Formation of differentiated tissues in vivo by periodontal cell populations cultured in vitro. *J Dent Res* 1995; 74(5): 1219– 25.
24. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 2006; 20(1):79.
25. Bose S, Roy m, Bandyopadhyay A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends Biotechnol.* 2012; 30(10): 546–54.
26. Knut B, *et al.* Properties of Biologic Scaffolds and Their Response to Mesenchymal Stem Cells. *J of Arthroscopic and Related Surg* 2014; 30 (3): 289-98.
27. Guo B, Lei B, Li P, Ma P. Functionalized scaffolds to enhance tissue regeneration. *Regen Biomater.* 2015; 1-11.
28. Nkenke, E., Neukam, F.W. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur. J. Oral Implantol.* 2014; 7: 203–17.
29. Viña JA, El-Alami M, Gambini J, Borrás C, Viña J, Peñarrocha MA. Application of mesenchymal stem cells in bone regenerative procedures in oral implantology. A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):60–5.
30. Stiehler M, Lind M, Mygind T, Baatrup A, Dolatshahi-Pirouz A, Li H, Foss M, Besenbacher F, Kassem M, Buner C. Morphology, proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells cultured on titanium,

- tantalum and chromium surfaces. *J Biomed Mater Res A*. 2008; 86(2): 448-58.
31. Yamada Y, *et al.* Injectable bone tissue engineering using expanded mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2013; 31(3): 572-80.
32. Shanbhag S, Pandis N, Mustafa K, Nyengaard JR, Stavropoulos A. Bone tissue engineering in oral peri-implant defects in preclinical in vivo research: A systematic review and meta-analysis. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(1):336-49.
33. Schwarz F, Sculean A, Engebretson SP, Becker J, Sager M. Animal models for peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2015; 68 (1): 168-81.
34. Stavropoulos A, Sculean A, Bosshardt DD, Buser D, Klinge B.. Preclinical in vivo models for the screening of bone biomaterials for oral/craniofacial indications: focus on small-animal models. *Periodontol 2000*. 2015; 68 (1): 55–65.
35. Guadarrama O, Guadarrama LJ, Robles N. Aplicaciones odontológicas de las células madre pulpaes de dientes temporales y permanentes. Revisión de estudios in vivo. *Revista ADM* 2018; 75 (3): 127-34.
36. Xu L, Zhang W, Lv K, Yu W, Jiang X, Zhang F. Peri-Implant Bone Regeneration Using rhPDGF-BB, BMSCs, and  $\beta$ -TCP in a Canine Model. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016;18(2):241-52.
37. Wang L, Zou D, Zhang S, Zhao J, Pan K, Huang Y. Repair of bone defects around dental implants with bone morphogenetic protein/fibroblast growth factor-loaded porous calcium phosphate cement: a pilot study in a canine model. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(2):173-81.

38. Yun JH, Han SH, Choi SH, et al. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on bone regeneration for osseointegration of dental implants: preliminary study in canine three-wall intrabony defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2014;102(5):1021-30.
39. Hao PJ, Wang ZG, Xu QC, et al. Effect of umbilical cord mesenchymal stem cell in peri-implant bone defect after immediate implant: an experiment study in beagle dogs. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(11):4131-4138.
40. Kaigler D, Pagni G, Park CH, et al. Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a randomized, controlled feasibility trial. *Cell Transplant.* 2013;22(5):767-77.
41. Kaigler D, Avila-Ortiz G, Travan S, et al. Bone Engineering of Maxillary Sinus Bone Deficiencies Using Enriched CD90+ Stem Cell Therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1206-16.
42. Ciuffi S., Zonefrati R., Brandi ML. Adipose stem cells for bone tissue repair. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2017; 14 (2): 218-26.
43. Yu J, Xia H, Ni Q. A three-dimensional porous hydroxyapatite nanocomposite scaffold with shape memory effect for bone tissue engineering. *J. Mater. Sci.* 2018; 53 (7): 4734 - 44.

## ANEXOS