



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

CÉLULAS MADRES MESENQUIMALES Y ODONTOLOGÍA, REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

CAROLINA MACARENA VOSS VALENZUELA
MARÍA JESÚS ZÁRATE PIFFARDI

Revisión de la Literatura presentada a la Facultad de Odontología de la
Universidad Finis Terrae, para optar al grado de Licenciado en Odontología.
Título Profesional: Cirujano Dentista.

Profesor guía: Dr. Edgardo Fuentes Anabalón

Santiago, Chile
2016

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a nuestras familias por el apoyo incondicional y la confianza entregada a lo largo de nuestra carrera.

A nuestro docente guía, el Dr. Edgardo Fuentes por la ayuda otorgada y el apoyo en la realización de este proyecto.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Ítem	Página
INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	
Células Madre	
1. Células madre en la historia.....	3
2. Definición.....	4
3. Clasificación de células madre.....	4
4. Células Madre Embrionarias	6
5. Células Madre Adultas.....	7
6. Células Madre Hematopoyéticas (CMH).....	8
7. Células Madre Mesenquimales (CMM).....	8
8. Características CMM.....	9
9. Fuentes y técnicas de obtención CMM.....	10
Terapias en base a células madres en Medicina	
10. Desarrollo.....	12
11. Aplicaciones y alcances.....	13
12. Ventajas y desventajas.....	14
Terapias en base a células madres en Odontología	
13. Desarrollo.....	15
14. Obtención y aislación.....	15
15. Almacenaje.....	16
16. Aplicaciones y alcances.....	23
17. Regeneración tejido óseo.....	24
18. Sustitutos óseos.....	25
OBJETIVOS	
1. Objetivo General.....	33
2. Objetivos Específicos.....	33
MATERIAL Y MÉTODO	
1. Estrategia de Búsqueda.....	34
2. Criterios de Elegibilidad.....	34
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	38

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, las llamadas células madre mesenquimales o células estromales mesenquimales pluripotentes (CMM) se han convertido en uno de los tipos de células más estudiadas en el campo de la terapia celular y la medicina regenerativa. La facilidad de su aislamiento, y su potencial multilineaje asociado a su capacidad de secretar una amplia gama de proteínas, explica el gran número de artículos publicados dedicados a estas células. (1)

Hoy en la actualidad no se tiene clara la relación de las células madres mesenquimales en la odontología.(2) En el campo de la ingeniería de tejidos existe la necesidad de células madre adultas de alta calidad de una fuente fácilmente accesible. Dentro del cuerpo humano ha sido identificada una amplia variedad de nichos de células madre, no sólo en la médula ósea, tejido adiposo, y el cordón umbilical, sino también en los dientes. (3)

En el último tiempo las células madres mesenquimales han sido aisladas desde dientes humanos y sus tejidos adyacentes, estableciendo así diferentes poblaciones de células madre, por ejemplo, las células madre de la pulpa dental, de los dientes deciduos, de la papila apical, del folículo dental, y del ligamento periodontal. (2,3)

Debido al aislamiento sencillo y relativamente fácil de terceros molares extraídos, las células madre dentales se han convertido en una atractiva fuente de células madre mesenquimales. (2)

Para llegar a una adecuada aplicación de este tipo de células es necesario tener un conocimiento profundo de la naturaleza de las mismas, mediante su caracterización, antes de cualquier aplicación clínica. (4)

Considerando lo expuesto esta revisión bibliográfica tiene por objetivo identificar, analizar, valorar e interpretar el cuerpo de conocimientos disponibles sobre células madres mesenquimales y su relación en odontología.

MARCO TEÓRICO

Células Madre

1. Células Madre en la historia

El cirujano y ganador de premio Nobel, Alexis Carrel, realizó experimentos con trasplante y reparación de órganos, llevando avances al campo de la cirugía y cultivos celulares. En enero de 1912 puso parte del corazón de un embrión de pollo en medio de cultivo con nutrientes, dando como resultado que cada 48 horas el tejido doblaba su tamaño, sobreviviendo así durante 34 años, este antecedente mostró nuevas alternativas hacia la medicina regenerativa. (5)

Sin embargo, fue hasta 1960 cuando Ernest McCulloch y James Till estudiaron los efectos de la radiación en la hematopoyesis de la médula ósea, realizaron una serie de experimentos que involucraron la inyección de células de médula ósea en ratones irradiados, observando que pequeños nódulos habían crecido en los bazo de los ratones, en proporción al número de células de médula ósea inyectadas.(5)

A finales del siglo veinte el científico alemán Ernst Haeckel y su equipo de investigación acuñaron por primera vez el término *stem cell* (*Célula madre*), como un concepto para definir a las células primordiales que se diferencian en diversos tipos de células y en organismos multicelulares. (5) El término entró en contexto científico cuando los histoembriólogos Theodor Boveri y Valentín Haeckel, describieron las características hereditarias de las células germinales y su pluripotencialidad, así como su autorrenovación. (5)

En 1998, la revista *Science* publicó que el profesor Thomson de la Universidad de Wisconsin había desarrollado la primera línea de células madre embrionarias humanas derivadas exitosamente de la masa celular interna de un blastocisto producido por fertilización *in vitro*. “Esta línea celular debe ser usada

en el desarrollo biológico humano, descubrimiento farmacológico y en la medicina de transplante” (5)

2. Definición

Las células madre son células no especializadas que se encuentran en los organismos multicelulares y poseen la capacidad de diferenciarse en distintas células del cuerpo. (6)

El mecanismo de reproducción de estas células es mediante la división celular, mitosis, en donde se da lugar a dos células hijas, una de las cuales tiene las mismas cualidades que la madre, permitiendo así la autorrenovación, y la segunda célula hija tiene la capacidad de diferenciarse, siempre y cuando las condiciones sean las adecuadas. (7)

Las células madre son comúnmente denominadas como células clonogénicas que exhiben renovación a largo plazo de sí mismas y tienen la capacidad de diferenciación multilineaje.(8) Poseen distinción en su potencialidad de plasticidad, capacidad de las células madre para dar lugar a diferentes tipos de células especializadas.(8) Estas células madres se pueden subdividir en células madre embrionarias y células madre postnatales, las que corresponden a las Células madres mesenquimáticas (CMM) y hematopoyéticas. (8)

3 Clasificación Células Madre

a) Según su potencial de diferenciación

- *Totipotentes:*

Potencial que tienen estas células de generar un embrión completo (tejido embrionario y extraembrionario). Corresponde a las células más primitivas, producto inmediato de la fecundación con capacidad de diferenciarse hacia todos los tejidos que forman los órganos de un organismo. (9,10)

- *Pluripotentes:*

Pueden generar células de las tres capas germinales; ectodermo, mesodermo y endodermo. (10) Es importante destacar que para que una célula madre pueda considerarse como pluripotente tiene que cumplir las siguientes condiciones: una única célula debe ser capaz de diferenciarse a progenitores especializados procedentes de cualquier capa embrionaria; demostrar la funcionalidad *in vitro* e *in vivo* de las células en las que se ha diferenciado; y que se produzca un asentamiento claro y persistente de éstas en el tejido blanco. (9,10)

- *Multipotentes:*

Pueden dar origen a precursores relacionados solamente con una de las tres capas embrionarias; por ejemplo, células madre que dan origen a tejidos derivados exclusivamente del endodermo como tejido pancreático o pulmonar. (9,10)

- *Oligopotentes:*

Al igual que las anteriores, tiene la capacidad de desarrollar un conjunto de tipos celulares, pero mucho más reducido. (10)

- *Unipotentes:*

Se diferencian en un único tipo celular. (10) solo pueden generar células diferenciadas a lo largo de una sola línea celular, tal como su nombre lo dice. (9)

b) Según el tejido donde se asientan

Es de suma importancia comprender el concepto de *nichos*, pues se trata de los elementos que rodean a las células cuando se encuentran en su estado nativo, así como la matriz extracelular y las moléculas solubles que se hallan cercanas. Existen nichos en las siguientes localizaciones: médula ósea, piel, tejido adiposo, cordón umbilical, folículo piloso, intestinos, sistema nervioso y dientes. (10)

c) Según su origen:

Células Madre Embrionarias:

Se derivaron originalmente de la masa celular interna del embrión al estado de blastocisto, esto es, dependiendo de la especie, cuatro a siete días después de la fecundación (11) Estas son pluripotentes, ya que pueden generar todos los tipos celulares del cuerpo, ectodermo, mesodermo, endodermo. (12)(Figura 1)

De esta forma, los embriones preimplantacionales constituyen el material de partida de elección para el aislamiento de las células madre embrionarias, convirtiéndose en el principal foco de controversia para la aplicación de esta tecnología en humanos. (12)

Otras dos formas de aislar células madre embrionarias es a través de las células madre germinales, las cuales se desarrollan en los tejidos gonadales del embrión y que dan lugar posteriormente a los gametos y a través de las células de carcinoma, las cuales provienen de tumores complejos denominados teratocarcinomas, que derivan de gónadas adultas (12)

Aunque las células madre embrionarias han despertado mucho interés, su aplicación práctica en la ingeniería tisular y en la terapia celular es limitada debido al alto riesgo de tumorigenicidad y cuestiones éticas y legales asociadas con su origen embrionario.(8)

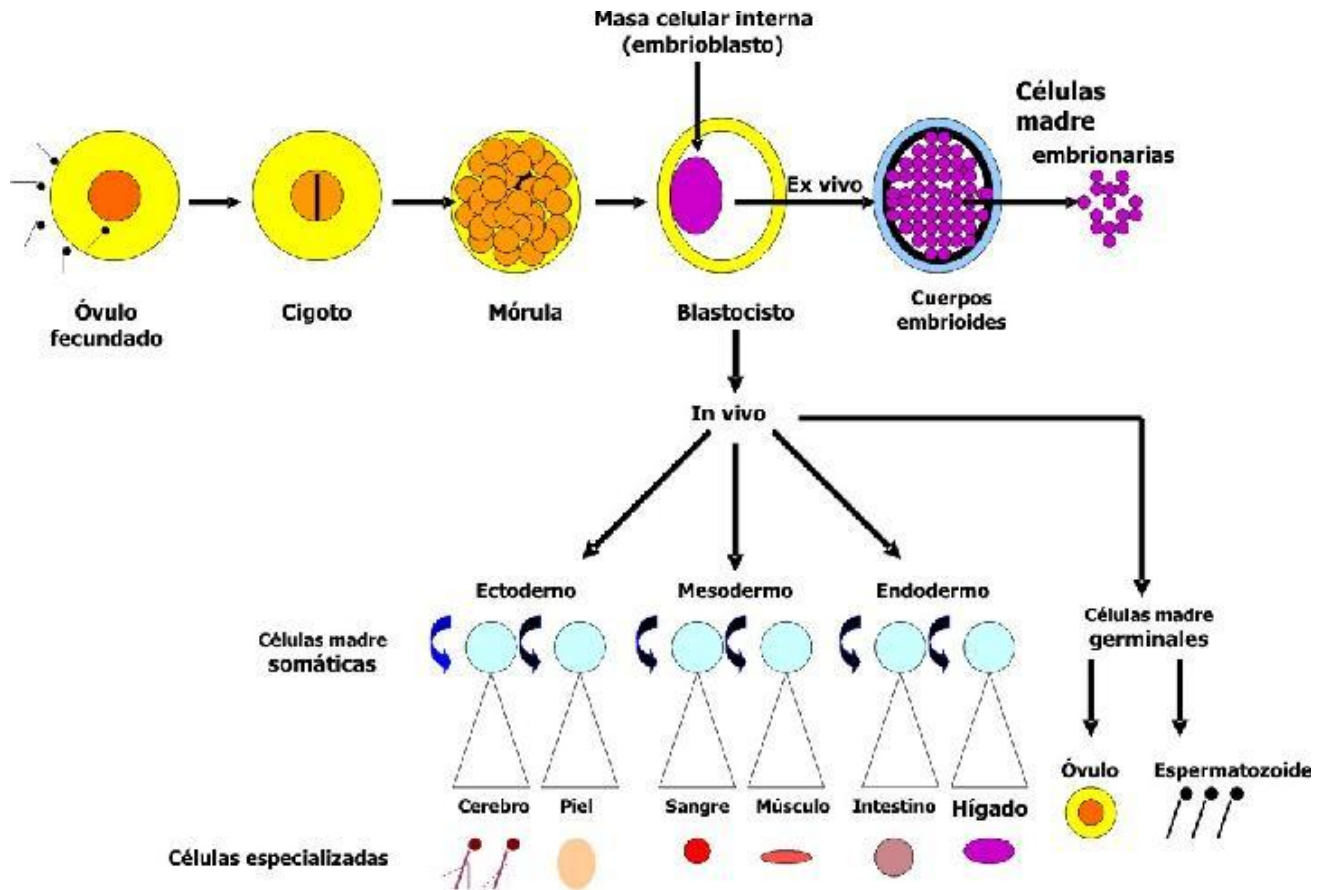


Figura 1. Desarrollo del embrión humano y tejidos fundamentales. Las células madre embrionarias (morado) provenientes de la masa interna del blastocisto. Luego los diferentes tejidos estructurales; ectodermo, mesodermo y endodermo. (13)

Células Madre Adultas:

Los organismos adultos presentan una población residente de células madre adultas que permiten su renovación periódica o su regeneración cuando se produce algún daño tisular. Se pueden encontrar en la médula ósea, sistema gastrointestinal, músculo esquelético, hígado, páncreas y pulmón. (14)

Su manipulación es más simple, pueden ser autólogas, no presentan limitantes éticas ni legales, ni tampoco se ha comprobado que produzca neoplasias.(15) Como desventaja se podría decir que es difícil obtenerlas en

grandes cantidades, poca duración en los cultivos experimentales y las células madres cosechadas pueden llevar consigo mutaciones que causen enfermedades o que pueden dañarse durante la experimentación. (15)

Las células madres adultas más estudiadas, hasta ahora, son las células madre hematopoyéticas y células madre mesenquimales; mientras que otras se cree que son precursoras directas de las células del tejido en el que se encuentran, como las células madre de la piel o las células madre gonadales (células madre germinales). (9)

- *Células Madre Hematopoyéticas (CMH)*

Las células madre hematopoyéticas tienen la capacidad de reproducirse por sí misma, de diferenciarse a células maduras de la línea hematopoyética y, por su plasticidad, también a tejidos no hematopoyéticos como músculo, hígado, vasos, tejido nervioso y piel. (16)

Son las que llevan a cabo la renovación constante de las células sanguíneas.(9) Estas aparecen en el embrión entre la tercera y cuarta semana de gestación, migran desde el saco vitelino hasta el hígado y el bazo y por último llegan a la médula ósea a través de la circulación fetal durante el segundo y tercer trimestre de gestación.(9) Estas células han sido aisladas de sangre periférica y de médula ósea; son multipotenciales, es decir tienen la capacidad de diferenciarse en dos grupos de progenitores hematopoyéticos: progenitor mieloide y progenitor linfoide, los cuales a su vez se diferencian hacia linajes de células sanguíneas especializadas. (9)

- *Células Madre Mesenquimales (CMM)*

Las células madre mesenquimales, también llamadas células madre de tejido adulto, células de estroma medular, unidades formadoras de colonias fibroblastoides, precursores estromales o células adultas progenitoras

multipotentes son células indiferenciadas capaces de diferenciarse hacia células de origen mesodérmico. (17)

-Características CMM:

Son células clonogénicas, poseen la capacidad de autorenovación, es decir son células no especializadas que se renuevan durante largos periodos de tiempo por división celular.(8) Además son capaces de realizar diferenciación celular específica en distintos tipos celulares transformándose en células especializadas tales como miocitos u osteoblastos. (16) Presentan propiedades inmunomoduladoras a través de la secreción de una serie de factores solubles y/o por el contacto directo célula-célula. (14)

La Sociedad Internacional de Terapia Celular (International Society of Cellular Therapy) en el año 2006, propuso 3 criterios para definir las CMM:

- 1) Deben ser adherentes en cultivo.(4,16)

- 2) Deben expresar los antígenos CD73, CD90 y CD105 en ausencia de antígenos hematopoyéticos como CD34 y CD45, marcadores de monocitos, macrófagos y linfocitos B. (4,16)

- 3) Deben diferenciarse in vitro en osteoblastos, adipocitos y condrocitos, bajo condiciones estándares de cultivo. (4,16)(Figura 2)

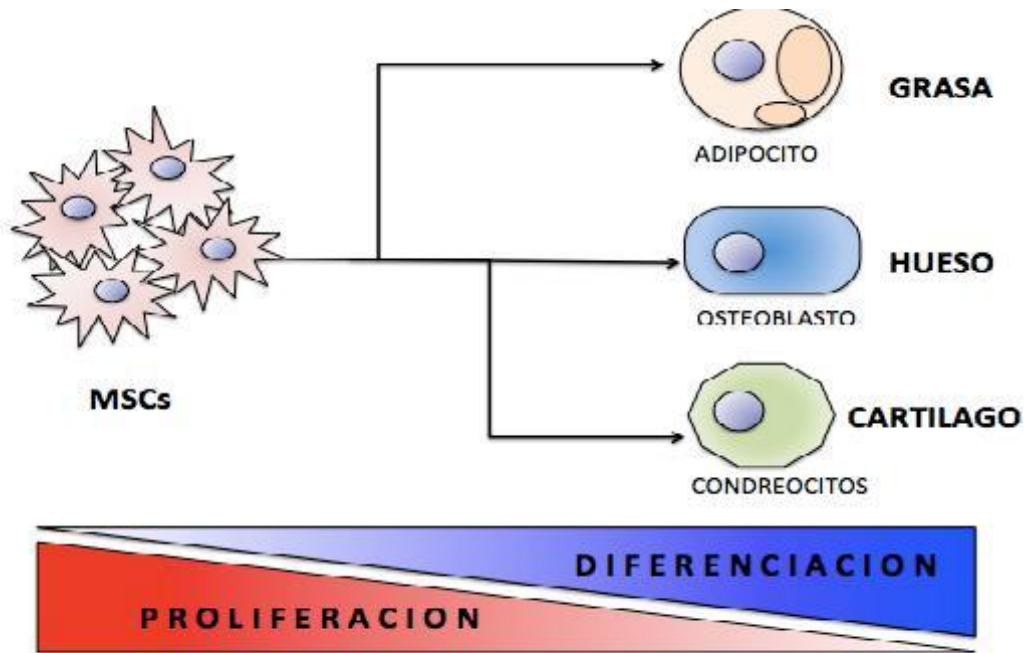


Figura 2. Diferenciación de CMM adultas a tres linajes celulares distintos. (13)

Además de estos tres criterios, se debe tomar en cuenta dos aspectos adicionales para clasificarlas como células madre: que la célula realice procesos de autorenovación, es decir, durante la división celular solo una de las células hijas debe iniciar diferenciación celular y la otra debe ser capaz de desarrollar "plasticidad clonogénica" o diferenciación hacia tejidos de diferentes capas embrionarias como ectodermo y endodermo. (16)

-Fuentes y Técnicas de Obtención

Actualmente se han aislado células madres de distintos tejidos como médula ósea, tejido neural, músculo, piel, retina, folículos pilosos y piezas dentales.(2)

La médula ósea es la fuente tradicional y principal de obtención de CMM, está formada por una población celular heterogénea donde se encuentran fibroblastos, osteoblastos, progenitores adiposos y células madre.(13) La población de células madre presente en este tejido es variada existiendo CMH,

población lateral, células progenitoras adultas multipotentes y las CMM que corresponde entre un 0.001% a 0.01% de la población total celular. (18)

Investigaciones señalan la amplia capacidad de las CM de medula ósea para diferenciarse en distintos tejidos como hueso, cartílago, tendón, músculo, tejido adiposo y tejido de soporte para el estroma hematopoyético.(13,18)

Su aplicación clínica presenta una serie de limitaciones ya que su obtención mediante aspiración implica un procedimiento quirúrgico invasivo que puede generar inconvenientes como infección, hemorragia y dolor crónico.(13) Cabe destacar, que las células de este tejido presentan un acelerado envejecimiento con la edad y la cantidad de células obtenidas después de la extracción es relativamente baja (18)

La aislación de CM del cordón umbilical, es un procedimiento más ventajoso ya que es un tejido que es desechado, no involucra un proceso invasivo ni doloroso, tanto para la madre e hijo.(19) Presentan un alto potencial de multiplicación, en un estudio reciente se comparó la capacidad de división celular y las células del cordón umbilical fueron capaces de expandirse 20 veces en contraste con las células de la médula que lo hicieron 5 veces y el tejido adiposo 8 veces.(13) La gran desventaja descrita es que la única oportunidad para cultivarlas es al momento del nacimiento. (20)

Por otra parte las CM procedentes del tejido adiposo son consideradas un grupo de células mesenquimáticas pluripotente que presentan una alta capacidad de diferenciación de tejidos entre los que están; cartílago, hueso, tejido adiposo, músculo y tejido neuronal.(19) Presenta la ventaja de que el tejido adiposo se obtiene a través de un procedimiento quirúrgico aspirativo menos invasivo (liposucción) que el de la médula ósea,(13) además de que el acceso es sencillo y el procesamiento del tejido es fácil de realizar. La liposucción es uno de los procedimientos estéticos más realizados en el mundo y es bien aceptado por los pacientes que en su mayoría tienen un mala percepción del exceso de grasa. La cantidad de CM obtenidas es mayor debido a que es posible extraer varios

mililitros de grasa de cada paciente considerando que es uno de los tejidos más abundantes en el cuerpo. Las desventajas que presenta esta fuente de extracción es que se necesita realizar un procedimiento quirúrgico, aunque es poco invasivo se hace necesario el uso de anestesia general y como toda operación tiene riesgos en cuanto a infecciones postoperatorias.(13) Se describe que el tejido adiposo presenta altas concentraciones de monocitos/macrófagos, células productoras de citoquinas que podrían ser contraindicadas en ciertas situaciones clínicas por su potencial impacto inmunológico. (13)

Refiriéndose por último al área dental, los dientes son considerados un material de desecho cuando son perdidos por diferentes motivos (trauma, enfermedad periodontal) o extraídos por indicación ortodóntica y/o protésica. (13,21) Se han aislado CMM procedente de dientes humanos y sus tejidos adyacentes, encontrando así diferentes poblaciones de células madre, por ejemplo, las células madre de la pulpa dental, de los dientes deciduos, de la papila apical, del folículo dental, del ligamento periodontal y terceros molares extraídos. (2,3,14)

En comparación a los otros tejidos nombrados en donde existen “nichos” de CM; el diente presenta la ventaja de que el acceso es más fácil y que la extracción celular desde estas estructuras es altamente eficiente.(22) Estas células presentan una alta potencialidad de multiplicarse una vez extraídas del organismo, lo que permite considerarlas como una fuente abundante de células. (13,22)

Terapias en base a células madres en medicina

1. Desarrollo

Los avances relacionados con diferentes ramas biomédicas, como la biología celular, ha dado un notable impulso a la nueva rama de la medicina denominada medicina regenerativa.(15)

Los nuevos conocimientos adquiridos sobre las células madre y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos está relacionada con la medicina regenerativa y su aplicación clínica en enfermedades cardiovasculares, neurológicas, diabetes, alteraciones ortopédicas, enfermedades malignas, entre otras.(23)

2. Aplicaciones y alcances

Terapia celular

Las células madres han sido utilizadas inicialmente para la regeneración y reparación de tejidos destruidos o dañados, como ocurre en el caso de las enfermedades neurodegenerativas, la diabetes o la patología cardíaca; y finalmente como vehículo terapéutico de genes, por ejemplo en el caso de enfermedades monogénicas como la hemofilia o incluso como vehículo de terapias antitumorales o antiangiogénicas (9,24)

La principal aplicación es gracias a su potencial de diferenciación en el uso de la regeneración de tejidos destruidos o dañados, como terapia de reemplazo celular o medicina regenerativa.(9) En esta área se están desarrollando trabajos de investigación donde se busca reemplazar células dañadas por células funcionales que restituyan la función normal de los tejidos u órganos en enfermedades debilitantes, como: diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Parkinson y enfermedades de células sanguíneas.(24)

Las terapias celulares se han llevado a cabo en distintas áreas, (9) como:

- Terapia celular en enfermedades neurológicas
- Terapia celular en enfermedades cardiovasculares
- Terapia celular en oftalmología

- Terapia celular en traumatología
- Terapia celular en endocrinología
- Terapia celular para la reparación de tejido hepático
- Terapia celular para la reparación de riñón
- Terapia celular para la reparación de tejido pancreático

3. Ventajas y desventajas

A pesar de las recientes investigaciones sobre el potencial terapéutico de las células madres en los últimos años, sus aplicaciones clínicas en la terapia celular no han arrojado resultados concluyentes que permitan llevar a cabo la aplicación de estos nuevos enfoques terapéuticos en mediano o corto plazo.(9) Las células madres embrionarias presentan niveles bajos de expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clases I y II, y al diferenciarse, estas moléculas no alcanzan los niveles esperados de órganos adultos lo que las convierte en excelentes candidatos para el trasplante celular,(9) sin embargo, se ha reportado que las células madres embrionarias son altamente tumorigénicas. (9)

Por otra parte el trasplante con células madres adultas se encuentra limitado por problemas de rechazo, por lo cual el uso de las células madre adultas estaría limitado a trasplantes autogénicos, de esta manera no serían rechazados por el sistema inmunológico.(9) Esto representa una ventaja significativa; pues el rechazo inmunológico es una complicación seria que solamente puede ser disminuido o evitado con drogas inmunosupresoras. (9)

Terapias en base a células madres en Odontología

Las Células Madre con sus características de autorenovación, proliferación y diferenciación han demostrado ser una alternativa para el tratamiento de

alteraciones en los dientes y otras estructuras orales. (15)

En el último tiempo las células madre mesenquimales han sido aisladas dentro de dientes humanos y sus tejidos adyacentes, encontrando así diferentes poblaciones de células madre, por ejemplo, las células madre de la pulpa dental, de los dientes deciduos, de la papila apical, del folículo dental, y del ligamento periodontal. (2,3)

1. Desarrollo

Estudios con células madre enfocadas al área dental han demostrado que estas células pueden generar complejos pulpa-dentina y ligamento periodontal-cemento radicular respectivamente al ser trasplantadas subcutáneamente en ratones inmunocomprometidos (14) o pueden participar en procesos de reparación periodontal en defectos creados en roedores. (14)

2. Obtención y aislación:

Las células madre de la cavidad bucal son células que poseen la capacidad de multidiferenciación y por lo tanto pertenecen al grupo de células madre adultas capaces de formar células con carácter osteodontogénico, adipogénico y neurogénico. (15) Además ha surgido el interés de obtener CMM de los dientes debido a que son considerados un material de desecho cuando son perdidos por diferentes motivos como trauma, enfermedad periodontal o extraídos por indicación ortodóntica y/o protésica.(13,21) Sin dejar fuera que existe la posibilidad de obtener piezas dentales en diferentes momentos de la vida, como ocurre a los 6 años al perder los dientes temporales y cuando adultos jóvenes deben extraerse los terceros molares entre los 15-28 años por distintas indicaciones. (13)

Se considera que una de las cirugías orales más frecuente en todo el mundo es la extracción de terceros molares.(13) Existe una serie de condiciones clínicas para que la indicación de extracción sea una práctica frecuente, la

mayoría de ellas relacionadas con la posibilidad de que su permanencia a futuro genere patologías como caries, enfermedad periodontal, pericoronaritis, quistes (paradental o radicular), queratoquistes, ameloblastomas, ulceraciones de la mucosa adyacente y complicaciones nerviosa por compresión del paquete vasculonervioso, entre otras.(13) El procedimiento de extracción de terceros molares es relativamente sencillo ya que involucra una cirugía ambulatoria, solo bajo anestesia local. Adicionalmente, los terceros molares son las últimas piezas dentarias permanentes en erupcionar por lo que se encuentran en un estado más temprano del desarrollo si lo comparamos con la médula ósea. (13)

Los tejidos dentales son tejidos especializados de origen ectomesenquimático, debido a la interacción que hay entre las células mesenquimáticas y las células de la cresta neural durante la formación del diente. El tejido dentario no presenta una tasa de recambio a través de la vida (a diferencia del tejido óseo) pero si posee un limitado potencial de reparación postnatal, al parecer mantenida por un grupo de células madre pulpaes que tienen el potencial de diferenciarse en odontoblastos permitiendo el depósito de dentina terciaria frente a agresiones físicas, químicas y/o biológicas. (13)

3. Almacenaje

Las células madre adultas se pueden obtener de individuos en cualquier etapa de la vida y, por lo tanto, pueden proporcionar una fuente de células para trasplantes autólogos.(20,25) Estos procedimientos requieren el almacenamiento de células madre, que se logra mediante la crioconservación en nitrógeno líquido. (20)

Las células madre pueden sobrevivir a estas bajas temperaturas siempre y cuando estén dispersas en crioprotectores. (20) Las células madre del ligamento periodontal humano (PDLSC) se han recuperado con éxito después de la crioconservación durante seis meses; Aunque el número de colonias fue menor que para los PDLSC frescos, la tasa de proliferación fue similar.(20) De manera similar, las células madre aisladas de los terceros molares humanos y

crioconservadas durante al menos un mes conservaron la expresión del marcador STRO-1 y el potencial de proliferación en neurogénicos, adipogénicas, osteogénicas, odontogénicas, miogénicas y condrogénicas en medios inductivos. (20,25)

La crioconservación de los dientes intactos proporciona otro método de almacenamiento potencial que puede permitir la extracción posterior de células madre que demuestren un comportamiento similar a las células madre extraídas de dientes frescos. (20,26)

Los estudios realizados se han centrado en los principales grupos de células madre de la cavidad bucal para la obtención de CMM, identificando seis grupos: (15)

- CMM de la pulpa dental: (CMPD)

La pulpa dental es un tejido conjuntivo laxo de origen mesenquimático, altamente especializado que se encuentra rodeado por un tejido rígido mineralizado y que está ricamente vascularizado e innervado.(13) Histológicamente está compuesto por una matriz extracelular (sustancia fundamental y fibras) y por células, dentro de las cuales encontramos odontoblastos, fibroblastos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos y células madre mesenquimáticas indiferenciadas. (13,27)

Las CMPD fueron aisladas por primera vez en el año 2000, siendo la primera fuente de CMM obtenidas a partir de un diente. Se caracterizan por tener una alta tasa de proliferación y un gran número de unidades formadoras de colonia productoras de nódulos mineralizados. (13,28).

Esta fuente de células tiene la ventaja de presentar un fácil acceso, baja morbilidad y ser altamente eficientes una vez extraídas, además de presentar interacción con los biomateriales, característica deseable al momento de ser utilizada con los andamiajes en los procedimientos de regeneración. (13)

Las CMPD tienen la potencialidad de diferenciarse *in vitro* a condrocitos,

adipocitos, osteoblastos/osteocitos, miocitos, células neuronales y cardiomiocitos.(13) Presentan además un gran potencial osteogénico comparado con las CM de la médula ósea y células periostales, lo que experimentalmente se ha comprobado a través de la actividad de fosfatasa alcalina (ALP) después de 3 semanas de incubación con medio osteogénico. (13) Se ha visto que la diferenciación osteogénica *in vitro* genera células progenitoras osteoblásticas y osteoblastos maduros con producción de LAB (living autologous fibrous bone tissues), e *in vivo* a diferencia de lo anterior, se forma tejido óseo calcificado con sus respectivos canales de Havers y osteocitos (13).

Una característica importante de las CMPD es su potencial de diferenciación osteoblástica.(13) Investigaciones señalan que estas células al ser inducidas *in vitro* se diferencian en células con fenotipo osteoblástico adoptando una morfología polarizada y caracterizada por el depósito de nódulos mineralizantes.(13) En el año 2009 se realizó el primer estudio clínico de reconstrucción de hueso alveolar a partir de CMPD, confirmando así su capacidad para regenerar tejido óseo *in vivo*. (13)

Además, se han realizado trasplantes *ex vivo* de CMPD en conjunto con hidroxiapatita y fosfato tricálcico, logrando la formación ectópica de complejos tipo pulpa-dentina en ratones inmunocomprometidos.(13) Los complejos tipo pulpa-dentina involucran la formación de una matriz mineralizada tubular rodeada de una línea de odontoblastos, tejido colágeno perpendicular a la superficie mineralizada y tejido fibroso con vasos sanguíneos, con una disposición muy similar al encontrado en complejos pulpo-dentinario humanos. (13)

Experimentos realizados en animales sugieren que las CMPD pueden ofrecer una fuente de células para la reparación y/o regeneración de corazón, músculo, cerebro y dientes. (13,22)

CMPD de dientes temporales (SHED)

Las células madre que se obtienen de la pulpa de dientes deciduos manipuladas enzimáticamente y sometidas a factores tisulares de crecimiento son

capaces de diferenciarse en células nerviosas, adipocitos y odontogénicas. (15)

Estas células se denominaron células madre de dientes deciduos exfoliados humanos y exhibieron una alta plasticidad, ya que podían diferenciarse. Estas células in vivo pueden inducir la formación de hueso o dentina. (20)

CMPD de dientes permanentes

La pulpa de dientes permanentes se caracteriza por su potencialidad de regenerar el complejo pulpo/dentina y a su vez de expresar marcadores óseos como las sialoproteínas óseas y fosfatasas alcalinas, entre otros. La fuente principal de células madre adultas de dientes permanentes son los terceros molares. (15)

Se ha demostrado que la pulpa dental adulta contiene precursores capaces de formar odontoblastos bajo señales apropiadas.(20) Los progenitores de la pulpa dental aun no han sido claramente identificados, pero algunos datos sugieren que los pericitos, que son capaces de diferenciarse en los osteoblastos, también podrían diferenciarse en odontoblastos.(20)

- CMM del Ligamento periodontal (PDLSC)

Las CM encontradas en los espacios periodontales se caracterizan por su cercanía a los vasos sanguíneos. Muchos estudios aseguran que el ligamento periodontal posee poblaciones celulares que pueden diferenciarse hacia cementoblastos como hacia osteoblastos. (15)

Los análisis in vivo con CM presentes en espacios periodontales realizados en ratas inmunocomprometidas, mostraron la actividad de estas células en la regeneración del hueso alveolar al formar una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se produjo una asociación íntima al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado. (13,15)

El ligamento periodontal es un tejido conectivo especializado ubicado entre

el diente y el hueso alveolar, caracterizado por presentar una alta capacidad de renovación, remodelación y reparación. Está formado por una población heterogénea de células que incluye fibroblastos, cementoblastos, osteoblastos, células endoteliales, células epiteliales y células madre mesenquimáticas. (13,29) Las CMM han sido aisladas de ligamento periodontal adulto, en nichos cercanos o incluso en contacto a vasos sanguíneos sugiriendo un posible origen en los pericitos.(13) Investigaciones recientes han demostrado que PDLSC humanas tienen la potencialidad de diferenciarse *in vitro* a linajes osteogénicos, adipogénicos y condrogénicos y de regeneración tisular periodontal *in vivo*.(13,15) Presentan morfología tipo fibroblasto y expresan antígenos que han sido identificados en precursores del estroma de medula ósea (CD90 CD29 CD44 CD166 CD105 CD13).(13) Cuando estas células son diferenciadas a fenotipo osteogénico/odontogénico se caracterizan por presentar cuerpos celulares polarizados y acumulación de nódulos mineralizados. (13)

En trasplantes *in vivo* las PDLSC incorporadas sobre andamiajes de hidroxiapatita con trifosfato de calcio (HA/TCP) son capaces de generar cemento y estructuras tipo ligamento periodontal incluyendo la formación de fibras de Sharpey que fisiológicamente son las que unen el hueso con el cemento. (13,30)

Estudios en ratas inmunocomprometidas señalan que al trasplantar PDLSC en zonas con defectos periodontales, permiten la regeneración de los tejidos tipo ligamento periodontal en estrecha relación con hueso trabecular formado inmediatamente a la zona de formación de tejidos periodontales, sugiriendo que estas células estarían relacionadas con la regeneración del hueso alveolar.(13,15)

- Células madre de la mucosa bucal.

La mucosa oral está compuesta de epitelio escamoso estratificado y tejido conjuntivo subyacente que consiste en la lámina propia, que es una zona de tejido bien vascularizado, y la submucosa, que puede contener glándulas salivales menores, tejido adiposo, neurovascular y linfático dependiendo del sitio.(15) Hasta la fecha, se han identificado células madre adultas en la mucosa oral, siendo el

progenitor epitelial oral de células madre, una subpoblación de pequeños queratinocitos orales. Aunque estas células parecen ser células madre unipotenciales, sorprenden al poseer clonogenicidad y la capacidad de regenerar un injerto de mucosa oral altamente estratificado y bien organizado ex vivo, lo que sugiere que pueden ser útiles para injerto intraoral. (15,31)

Los queratocitos CM de la mucosa bucal también han sido aislados y cultivados, expresando totipotencialidad y además la capacidad de reparar defectos de lesiones cutáneas de baja inmunogenicidad. (15)

La abundancia clínica y rápida expansión ex vivo proporcionan una gran ventaja como una fuente de células madre para aplicaciones clínicas potenciales.(31)

- Células madre de la papila apical (SCAP)

La papila apical corresponde al tejido blando situado en los ápices de los dientes permanentes. Las células madre de la papila apical son las precursoras de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, mientras que las células madre de la pulpa son probablemente las precursoras de los odontoblastos encargados de formar dentina reparativa. (15)

Estudios recientes afirman que se han aislado células madre de la papila apical humana (SCAP) y su potencial para diferenciarse en odontoblastos se comparó con el de las células madre del ligamento periodontal (PDLSC).(13) SCAP exhiben una tasa de proliferación más alta y parece más eficaz que PDLSC para la formación de dientes.(20) Es importante destacar que SCAP son fácilmente accesibles ya que pueden aislarse de terceros molares humanos.(20)

- Células madre del folículo dental (DFSC)

El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea al órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación.(15) Las células madre del folículo dental han sido aisladas de folículos dentales de

terceros molares que muestran una morfología típica de fibroblasto in vitro, se demostró que después de la inducción su diferenciación es osteogénica. (15)

Estas células pueden mantenerse en cultivo durante al menos 15 pasajes. DFSC pueden diferenciarse en cementoblastos in vitro y son capaces de formar cemento in vivo.(20) Las células inmortalizadas de folículos dentales son capaces de volver a crear un nuevo ligamento periodontal (PDL) después de la implantación in vivo.(20)

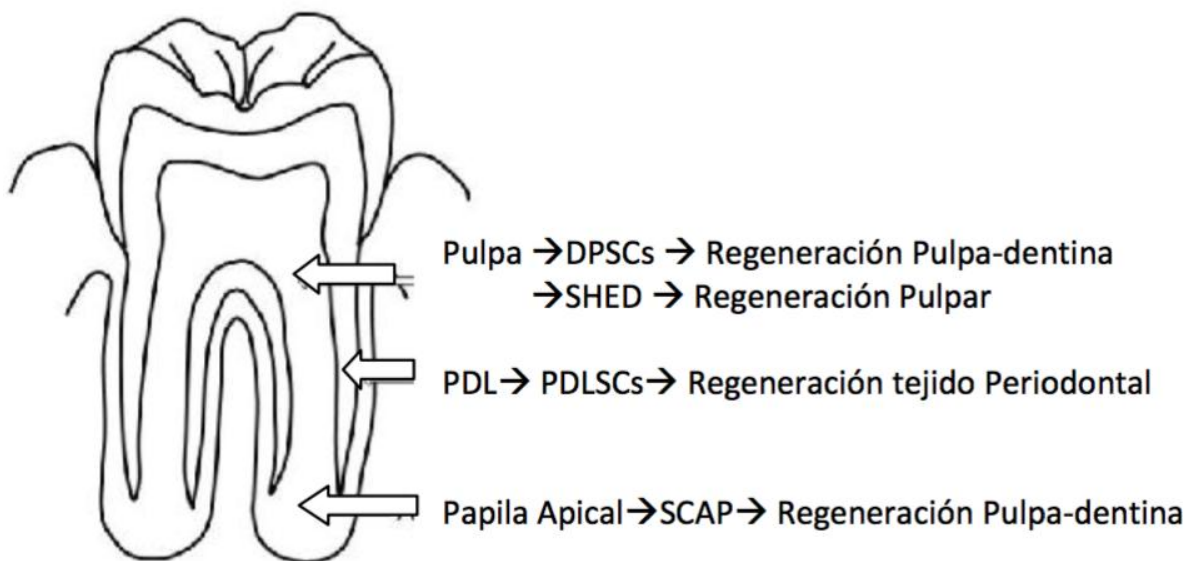


Figura 3: Fuentes de células madre en una pieza dentaria. Imagen muestra 4 zonas de obtención de células madre en la pieza dentaria; pulpa dental (CMPD), dientes temporal exfoliados, papila apical radicular y ligamento periodontal (CMLP). (32)

Hasta la fecha, la fuente más favorable para la obtención de células madre de ligamento periodontal y pulpa son los terceros molares incluidos o dientes extraídos por ortodoncia.(33) Esto debido a que son piezas dentarias frecuentemente extraídas, sin patología pulpar y/o periodontal y desechadas por los odontólogos. (13,33)

4. Aplicaciones y alcances

Estas CMM obtenidas de tejidos dentales y adyacentes son capaces de estimular la formación de hueso, por lo que tienen una posible aplicación en regeneración ósea craneofacial.(14) Estos y otros datos experimentales, resaltan el potencial de las células madre para lograr la regeneración de tejidos dentarios humanos in vivo debido a su potencialidad progenitora capaz de responder a estímulos diferenciadores específicos. (14)

Regeneración de dentina:

La dentina es un tejido mineralizado que presenta una gran similitud con el hueso, aunque esta posee un limitado potencial de reparación postnatal. Se comprobó la efectividad de las células madre de la pulpa para autorenovarse y diferenciarse en diferentes líneas celulares.(15) Las células madre de la pulpa fueron obtenidas de dentina ectópica asociada al tejido pulpar in vivo de ratones inmunocomprometidos, donde se observó la formación de tejido similar a la dentina. (15)

Otras investigaciones de células pulpares de porcino in vitro fueron estimuladas mediante proteína morfogenéticamente ósea 2 (BMP2), confirmándose la diferenciación de estas células en odontoblastos, lo cual generó la formación de dentina. (13,15)

En relación con el campo de la endodoncia, se mencionan dos estrategias para la regeneración de dentina, (15) estas son:

- a. Terapia in vivo donde proteínas óseas morfogenéticas (BMP) son directamente aplicadas en la exposición pulpar.
- b. Terapia ex vivo que consiste en el aislamiento de células madre desde el tejido pulpar, su diferenciación en odontoblastos y finalmente transplantado autológicamente.

Regeneración del ligamento periodontal:

Se han realizado estudios experimentales donde se han aislado células madre del ligamento periodontal de dientes humanos, observando diferenciación en células como adipocitos, cementoblastos y fibroblastos. (13,15)

La periodontitis juvenil puede llevar a la pérdida dentaria, de la función y afectar la estética del paciente.(15) La investigación llevada a cabo en zonas afectadas por la enfermedad, logró neoformación ósea en dichas áreas a través de la implantación de CM, generando así nuevas expectativas para el tratamiento de la periodontitis. (15)

Regeneración de dientes

Se ha podido observar que las células madre adultas adecuadamente estimuladas podrían dar origen a un diente con su tejido óseo circundante, esta inducción se realizó mediante estímulos de genes como MSX y PAX-9 sumado a factores de crecimiento.(15) Además quedó demostrado que los tejidos presentes en el diente en estadio de brote, pueden ser usados para crear la totalidad de la corona dental. (15)

Los avances actuales en la identificación y caracterización de células madre dentales y las estrategias de la ingeniería tisular dentaria, sugieren que en la próxima década la bioingeniería se acercará a la creación de tejidos dentales, y se demostrará que puede proveer un tratamiento seguro y que justifique el costo/beneficio. (15)

Regeneración de tejido óseo:

En el ámbito de la odontología los defectos y deformidades que afectan al tejido óseo se producen como resultado de malformaciones congénitas, trauma, enfermedad periodontal o procedimientos quirúrgicos en el caso de resecciones de tumores.(13)

Varios estudios han demostrado la efectividad de las CM en la reparación ósea en modelos animales;(15) en un futuro las CM serán capaces de producir

tejido óseo del complejo craneofacial para reparar defectos óseos producidos por enfermedades degenerativas, que pueden ser una alternativa para tratar las deficiencias mandibulares, trastornos de la articulación temporomandibular (ATM) y la fisura del paladar y labio leporino. (13,15)

Sustitutos óseos utilizados

Existen diferentes técnicas reparativas para la regeneración de hueso a nivel oral que combinan tres mecanismos esenciales, la osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción. (13,34)

La osteogénesis corresponde a la síntesis de hueso nuevo a partir de células derivadas del injerto o del huésped.(34) Requiere células capaces de generar hueso como los osteoblastos, que derivan de células osteoprogenitoras,(35) la osteoinducción es un proceso que estimula la osteogénesis, por el que las células madres mesenquimales son reclutadas en la zona receptora y a su alrededor para diferenciarse en condroblastos y osteoblastos.(34) La diferenciación y el reclutamiento son modulados por factores de crecimiento derivados de la matriz del injerto, cuya actividad es estimulada al extraer el mineral óseo, es decir es la capacidad de un material para estimular y activar las células osteoprogenitoras del tejido circundante,(34) y la osteoconducción es un proceso por el cual el material provee un ambiente, estructura o material físico apropiado para la aposición de hueso nuevo.(34) Se desencadena un crecimiento tridimensional de capilares, tejido perivascular, y células madres mesenquimales, desde la zona receptora del huésped hacia el injerto. Este andamiaje permite la formación de hueso nuevo mediante un patrón previsible, determinado por la biología del injerto y el entorno mecánico de la interfase huésped-injerto, en otras palabras describe la facilitación y orientación de los vasos sanguíneos por parte de un andamiaje para la formación de nuevos sistemas de Havers en el hueso. (13,34)

Otro concepto importante corresponde a la osteointegración, que se refiere

a la unión final entre el hueso del hospedero y material de injerto, y que se aplica principalmente a los implantes.(34) Todos estos mecanismos en su conjunto permiten explicar el complejo proceso de regeneración ósea (13,34).

Con la finalidad de lograr alguno de los procesos nombrados anteriormente, los injertos óseos han sido objeto de estudios durante más de cuatro décadas. Entre las diferentes opciones se pueden citar:

Injertos autólogos o autógenos

Estos injertos actúan a través de los tres mecanismos biológicos: osteogénesis, osteoconducción y osteoinducción.(13) Corresponden a hueso obtenido del propio paciente, el cual puede ser hueso esponjoso, corticales vascularizadas o corticales no vascularizadas y dependiendo del tipo pueden tener distintas propiedades. El mejor material de relleno es el hueso autólogo corticoesponjoso o particulado de esponjoso que puede formar hueso nuevo por mecanismo de osteogénesis, osteoconducción y tiene escasa capacidad antigénica.(34) Se obtienen de sitios intraorales como el mentón, tuberosidad del maxilar, rama ascendente y son utilizados en pequeños defectos. También se pueden obtener de sitios extraorales como la cresta ilíaca, tibia o calota cuando se requiere una mayor cantidad. La elección de cada abordaje dependerá del tipo, tamaño y forma de la cavidad ósea, la experiencia clínica y preferencia del profesional.(34)

El hueso autógeno esponjoso es el que tiene mayor capacidad osteogénica y los injertos corticales son los que proporcionan mayor estabilidad.(34) Sin embargo, la obtención de autoinjertos óseos requiere un procedimiento quirúrgico en el sitio donante con el consiguiente riesgo de morbilidad postoperatoria, infección, dolor, hemorragia, debilidad muscular, lesión neurológica, entre otras. También aumenta considerablemente el tiempo quirúrgico y en algunos casos la cantidad de injerto extraído puede ser insuficiente. También la “papilla de hueso”,

que se recoge en un filtro durante una osteoplastia/osteotomía realizada simultáneamente, puede ser colocada en el defecto óseo.(34)

Los injertos de tejidos autólogos son considerados el “Gold standar” en la reparación de defectos óseos debido a sus propiedades osteoconductoras y osteoinductivas. (13,35)

En la actualidad se ha implementado la utilización de terapia en base a células madres mesenquimales como autoinjertos en patologías que se ve afectada la integridad ósea del complejo maxilofacial, obteniendo resultados prometedores. (36)

Hoy en día muchos estudios han demostrado la efectividad de las células madre en reparación ósea sobre modelos animales, donde estas son reproducidas en laboratorio, cargadas y transplantadas localmente al sitio del defecto óseo.(36)

En enero del 2008, se aplicó el trasplante de células madres hematopoyéticas adultas autólogas, movilizadas a la sangre periférica con factor estimulador de colonias de granulocitos, en el tratamiento de los defectos óseos periodontales en una paciente de 26 años de edad con historia de periodontitis agresiva, la evolución fue satisfactoria, posteriormente se ha realizado el tratamiento en 9 pacientes.(36)

Las investigaciones con células madres se considera una de las líneas de investigación más atractivas para modular la reparación y regeneración de tejidos del área maxilofacial. La modulación de la inducción tisular por este tipo de señales en un futuro, contribuirá a la regeneración de tejidos orales.(36)

Patologías como el cáncer, infecciones, traumatismos, deformaciones esqueléticas se tratan con injertos autógenos o materiales aloplásticos; sin embargo, estos injertos tienen algunas limitaciones.(36)

En un ensayo clínico realizado en Barcelona, se evaluaron dos pacientes con osteonecrosis de la cabeza femoral.(36) Un equipo multidisciplinario realizó el

implante de células madres pluripotentes adultas obtenidas a partir de médula ósea y tejido adiposo para ayudar en la rehabilitación funcional y estética del aparato estomatognático de pacientes con insuficiencia ósea máxilo-mandibular, obteniendo buenos resultados.

Otro estudio clínico fue realizado con la finalidad de investigar el uso de hueso obtenido mediante ingeniería de tejidos, células madres mesenquimales, plasma rico en plaquetas y fosfato tricálcico beta como materiales de injerto para el aumento del piso del seno maxilar con colocación simultánea de implantes; se obtuvieron buenos resultados en cuanto al aumento de la altura ósea y la estabilidad de los implantes.(36)

Injertos homólogos, alogénicos o aloinjertos

Se trata de un material procesado para ser incorporado a sujetos de la misma especie, pero genéticamente diferentes. Se pueden clasificar según su procesamiento en: (35,37)

- Aloinjertos congelados
- Aloinjerto iofilizado (secado en frío)
- Aloinjerto iofilizado y desmineralizado
- Hueso irradiado

Aunque este material se promoció como osteoinductor, por los resultados obtenidos a través de estudios experimentales en tejidos extraóseos, se consideran más que todo ser biocompatibles y osteoconductores.(35)

El hueso alogénico mezclado con matriz ósea desmineralizada produce 224% más hueso que el hueso alogénico intramembranoso solo, donde la matriz podría aumentar la capacidad de las células para producir hueso e inducir la diferenciación de precursores osteogénicos indiferenciados. (37)

El hueso alogénico al ser tratado con pasteurizado, autoclave o congelado, genera distintas cualidades. Diversos autores señalan que la mayoría de los aloinjertos pasteurizados y congelados se reabsorben e incorporan completamente luego de cuatro semanas.(37) Por otro lado las partículas tratadas en autoclave se encuentran aún intactas y sin reabsorción en este periodo de tiempo.(37) El grosor osteoide y número de osteoblastos no varían considerablemente entre el hueso congelado y pasteurizado, pero son significativamente mayores en relación al hueso del autoclave. (37)

Las ventajas del aloinjerto incluyen su disponibilidad en cantidades importantes, diferentes formas y tamaños, no se sacrifican estructuras del huésped y no hay morbilidad del sitio donante, reducción del tiempo quirúrgico y la cantidad de anestesia.(35) Por otro lado las desventajas se relacionan con la calidad del tejido óseo regenerado, que no siempre es previsible, menor capacidad osteoconductiva y osteoinductiva, necesitan un procesado para eliminar su capacidad antigénica, posible transmisión de enfermedades del tejido donante. (35,37)

Injertos heterólogos o xenoinjertos

Son biomateriales que se procesan a partir de especies no humanas, es decir provienen de especie animal, son de origen natural, y contienen los minerales naturales del hueso.(37) Se ha informado que la porosidad y la superficie de estos materiales resulta en una mejor respuesta osteogénica. Por ejemplo, hueso bovino y derivados del coral (Ostrix, Osteogen, Bio-Oss, Interpore). (35,37)

El principal material utilizado es la hidroxiapatita de origen bovino, hueso bovino inorgánico desproteinizado (Bio-Oss, Osteohealth Suiza). Este ha sido estudiado y se ha comprobado que ofrece verdaderas ventajas en zonas de alta demanda estética, ya que sirve como apoyo para el tejido blando.(35,37) Otros estudios a largo plazo mostraron que la colocación de Bio-Oss en un alveolo post

extracción impide la contracción marginal del reborde que ocurre luego de la exodoncia dentaria.(35,37) Las propiedades del Bio-Oss son similares a las del hueso humano, la estructura porosa del mismo ofrece espacio para las células sanguíneas y el depósito de nuevo hueso.(35) La microestructura de la superficie del Bio-Oss soporta la adhesión de los osteoblastos que son los responsables de la formación del hueso.(35)

En relación a las ventajas de este tipo de injerto se puede destacar su biocompatibilidad, posee 36.7% de contacto íntimo con el hueso de la superficie cercana, presenta compatibilidad y efectividad bien documentada,(35) es un material osteoconductor, actúa como malla o andamio y favorece la formación de hueso nuevo.(37) Por otro lado las desventajas resultan en una resistencia mecánica baja, se debe colocar en ausencia de infección local y en lecho de hueso esponjoso bien vascularizado, El rechazo inmunológico es problema común y latente. (35,37)

Injertos aloplásticos o sintéticos

Corresponden a injertos provenientes de materiales que son fabricados sintéticamente. Se encuentran en diversas formas, tamaños y texturas. Al ser sintéticos permiten predecir mejor las reacciones biológicas óseas dependiendo así de las técnicas de fabricación, la cristalinidad, porosidad y grado de reabsorción. (35,37)

Pueden ser cerámicos, siendo los más comunes, por ejemplo el fosfato de calcio sintético (hidroxiapatita y fosfato tricálcico); Polímeros como Bioplan, HTR; vidrio cerámico bioactivo, el cual es un compuesto de sales de calcio y fosfato, y sales de sodio y silicio (Biogass, Perioglass, Biogran). El principal mecanismo de acción de estos materiales es la osteoconducción (35,37).

Entre los materiales sintéticos, el beta fosfato tricálcico es un material altamente biocompatible, reabsorbible y osteoconductor que se utiliza

ampliamente para la reparación de defectos óseos. Permite, por sus características fisicoquímicas, mantener bien el espacio de llenado con elevado éxito en diversas áreas de la Biología, Medicina y Odontología. El beta fosfato tricálcico ha comprobado su capacidad como biomaterial en la regeneración ósea. (37)

Dentro de las ventajas de los injertos aloplásticos se puede mencionar que estos no son tóxicos con el medio ambiente, son inmunológicamente inertes, no cancerígenos y no teratogénicos. Por otro lado las desventajas de estos injertos puede ser el bajo índice de degradación. (37)

Estos materiales han sido estudiados teniendo en cuenta su histomorfometría y biología molecular obteniendo resultados óptimos. Un factor importante a considerar es mantener el injerto en su posición y evitar que los tejidos blandos interfieran en la cicatrización ósea. Durante los primeros momentos de cicatrización del material de injerto, se produce una competencia entre el tejido óseo y el blando para rellenar la cavidad y el tejido blando prolifera más rápidamente tendiendo a cerrar el defecto. (37)

El desarrollo de las membranas de regeneración ósea guiada ha demostrado su utilidad para asistir y ayudar en los injertos óseos (37). Dentro de los materiales de barrera, encontramos las membranas para osteopromoción (37).

La osteopromoción es el sellado por medios físicos de un sitio anatómico, para impedir que otros tejidos invadan el coágulo óseo e interfieran con la regeneración ósea. Este es el mecanismo por el cual actúan las membranas de regeneración tisular guiada. (37)

En la actualidad existen dos grupos de membranas para regeneración: (37)

-Reabsorbibles: Estas membranas presentan capacidad de ser reabsorbidas por el organismo. El periodo de reabsorción depende del material que las constituye,

esto es un punto crítico dado que al no ser necesaria su remoción, su función depende del tiempo que permanezcan en el organismo.(37) Se clasifican de acuerdo a su composición en: (37)

- Colágeno: Obtenido de tendón bovino purificado (colágeno tipo I), ej.: Biomed (Zimer-USA) se reabsorbe aproximadamente a las 6 o 7 semanas.
- PLA-PGA: (ácido poliláctico-ácido poli glicólico) son mas rígidas y su tiempo de reabsorción es de 6 a 8 semanas, ej.: Resolut (Goretex USA)
- Polímero líquido sintético.
- Poliglactina.
- Sulfato de calcio.

-No reabsorbibles: Son membranas constituidas por teflón (politetrafluoruro de etileno PTFE). De acuerdo al tratamiento del material pueden ser expandidas o no. Estas membranas poseen la desventaja de requerir una segunda cirugía para su remoción, que se puede acelerar en caso de exposición o infección. El periodo ideal de mantenimiento de la membrana debe ser de 6 meses, pero se puede modificar según el caso clínico en particular.(37)

OBJETIVOS

1. Objetivo General:

Identificar, analizar, valorar e interpretar el cuerpo de conocimientos disponibles sobre células madres mesenquimales y su relación en odontología.

2. Objetivos Específicos:

- Analizar en la bibliografía disponible el desarrollo de células madres mesenquimáticas en odontología.

- Analizar en la bibliografía disponible la aplicación clínica actual de células madres mesenquimales en odontología.

- Analizar en la bibliografía disponible las ventajas y desventajas en la terapia con células madres mesenquimales en odontología.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Estrategia de Búsqueda:

Esta se realizó revisando distintas bases de datos electrónicas, tales como Scielo, MedLine, PubMed y EBSCO (Base de datos de la Universidad Finis Terrae). La búsqueda se limitará a artículos en los idiomas inglés y español. Por otro lado, los modos de búsqueda utilizados fueron “Aplicar palabras relacionadas”, “Buscar también dentro del texto completo de los artículos”, y “Búsqueda de temas relacionados”.

Selección de Artículos

Se realizará una selección de acuerdo al título y resumen de cada artículo relacionado con el tema, en la que participarán tutores y alumnos. Cualquier desacuerdo respecto de la inclusión de un artículo será resuelta mediante una discusión.

2. Criterios de Elegibilidad:

a. Inclusión:

Por un lado, resultados obtenidos mediante la búsqueda de palabras claves como CÉLULAS MADRE, STEM CELLS AND DENTISTRY, STEM CELL THERAPY, MESENCHYMAL STEM CELLS AND DENTISTRY, MESENCHYMAL STEM CELLS AND DENTAL IMPLANT, MESENCHYMAL STEM CELLS AND DENTAL PULP, CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA.

Por otro lado, publicaciones realizadas desde el año 2010 en adelante.

b. Exclusión:

No se consideraron temas que no fueran pertinentes, temas repetidos en varios artículos, textos incompletos, publicaciones anteriores al año 2010 y artículos que estuvieran en idiomas distintos al español o inglés.

DISCUSIÓN

En la actualidad en medicina regenerativa está en boga la investigación de células madres y en los últimos años se ha abierto una ventana hacia el área odontológica,(2) producto de lo anterior se ha hecho necesario analizar e interpretar los conocimientos disponibles sobre el uso de células madres mesenquimales en odontología.

La obtención de CMM provenientes de médula ósea y tejido adiposo, si bien son las fuentes de adquisición más tradicionales y estudiadas.(18) Su aplicación clínica presenta una serie de limitaciones debido a que requieren procedimientos quirúrgicos invasivos que pueden generar inconvenientes como infección post operatoria, hemorragia, dolor crónico, entre otros.(18) Esto hace que sea muy atractivo el aislamiento de estas células de una fuente más accesible, fácil y menos invasiva como lo son los tejidos orales, teniendo una alta potencialidad de multiplicación y constituyendo una abundante fuente de células (22).

La revisión realizada nos muestra que los principales tejidos de obtención de CMM de origen oral corresponden al ligamento periodontal, pulpa dental (dientes deciduos y permanentes), papila apical radicular y folículo dental (2,3)

Hoy en día existen pocos estudios que indiquen cual de estos tejidos presenta mejores características para ser utilizado en terapias regenerativas, de éstos gran parte consideran a la pulpa dental como la mejor fuente de obtención, debido a que se puede adquirir mayor masa, volumen y cantidad de células.(13) Balanda C, et al,(13) sostiene que en la pulpa existe una población celular mayor con un elevado potencial de diferenciación osteogénico y abundancia de células osteoprogenitoras capaces de generar osteoblastos maduros. A diferencia de lo que ocurre con las CMM provenientes del ligamento periodontal, probablemente debido a que la pulpa presenta una población heterogénea a la que se le ha atribuido características secretoras de matriz mineralizada.(13)

Aunque la terapia con células madres mesenquimales es prometedora por su fácil obtención desde estructuras dentales y tejidos adyacentes, presenta ciertas limitaciones, tales como un costo actual elevado,(15) deben ser aisladas y almacenadas con procedimientos rigurosos para no alterar sus propiedades.(15) Aunque la falta de conocimiento existente sobre este tema genera desconcierto, algunos, estudios aseguran que en la próxima década la bioingeniería se acercará a la creación de tejidos dentales, y se demostrará que puede proveer un tratamiento seguro y que justifique el costo/beneficio. (15,36)

El principal aporte de este estudio de revisión narrativa de la literatura es dar a conocer la relación que existe entre las células madres mesenquimáticas y su aplicación en odontología, principalmente en el área de regeneración ósea.

En la reconstrucción ósea de alteraciones del complejo maxilofacial producto de traumas, quistes, cáncer, entre otros, se utilizan diversos injertos entre los cuales el *Gold standar* corresponde a los autólogos.(36) Estas CMM pueden ser utilizadas como autoinjertos apoyando en la reparación y regeneración de tejidos del sistema estomatognático.(36) La modulación de la inducción tisular por este tipo de señales en un futuro, podrían contribuir a la regeneración de tejidos orales.(36)

CONCLUSIONES

Las células madre constituyen la unidad natural de generación durante la embriogénesis y regeneración en la vida adulta,(15) la creciente evidencia ha demostrado que la región oral y maxilofacial es una rica fuente de células madre adultas.(15) Muchos tejidos intraorales, como los dientes decíduos y terceros molares, no sólo son fácilmente accesibles desde la cavidad oral, sino que también pueden obtenerse a menudo como una muestra biológica que es desechada. Por lo tanto, los profesionales dentales deben reconocer la promesa del campo emergente de la odontología regenerativa y la posibilidad de obtener células madre durante los tratamientos dentales convencionales que pueden ser depositados para el uso terapéutico autólogo en el futuro. Sin embargo son necesarios mas estudios para establecer practicas basadas en la evidencia para poder así educar a los dentistas y pacientes respecto al uso de CM en terapias regenerativas autólogas. (31)

Hasta el momento el impedimento más grande es el alto costo para la realización masiva de esta terapia y la falta de conocimiento científico que potencie su utilización.(38)

En el sistema estomatognático también han sido usadas con muy buenos resultados al lograr la regeneración ósea en zonas afectadas por periodontitis(10) y en defectos óseos maxilares post cirugía.(10) Estas investigaciones prometen ser la base para la odontología del mañana, por lo cual la comunidad científica debe conocer los fundamentos de esta medicina que surge y sorprende por sus resultados prometedores. (10)

BIBLIOGRAFÍA

1. Botelho de Souza L, Tathiane Maistro Malta T, Haddad S, Covas D. Mesenchymal stem cells and pericytes: to what extent are they related? Stem Cells and Development, Mary Ann Liebert, Inc. 2016.
2. Ratajczak J, Bronckaers A, Dillen Y, Gervois P, Vanganswinkel T, B. Driesen, Wolfs R, Lambrichts I, Hilkens P. The Neurovascular Properties of Dental Stem Cells and Their Importance in Dental Tissue Engineering. Hindawi Publishing Corporation, Stem Cells International , 2016 Aug.
3. Matsuura Y, Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Kondo R, Takahashi A, Ueda N, Oshiro W, Tsukiyama Y, Kiyoshi K. Therapeutic interactions between mesenchymal stem cells for healing medication-related osteonecrosis of the jaw. Stem Cell Research & Therapy. 2016; 7:119.
4. Riaño N, Vera J, Aislamiento, caracterización y potencial de diferenciación de células madre mesenquimales caninas derivadas de tejido adiposo. Rev Fac Med Vet Zoot. 2014:115-133.
5. Mata M, Vázquez G, Sánchez V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatol Reprod Hum 2013; 27 (3): 194-199.
6. Funayama N. The stem cell system in demosponges: suggested involvement of two types of cells: archeocytes (active stem cells) and choanocytes (food-entrapping flagellated cells. Dev Genes Evol. 2013; 223:23–38.
7. Inaba M, Yamashita Y. Asymmetric Stem Cell Division: Precision for Robustness. Cell Stem Cell. 2012; 461-469.

8. Gong T, Heng B, Chin Man Lo E, Zhang C. Current Advance and Future Prospects of Tissue Engineering Approach to Dentin/Pulp Regenerative Therapy. *Stem Cells International* Review Article. 2016; Feb.
9. Valero P, Nailet A, Chacín M, Añez R, Toledo A, Pacheco M, Mujica E, Mujica A, Bermúdez V. Células madre: fundamentos y experiencias de terapia celular. *Diabetes Internacional*. Vol. III. 2011; 1.
10. Dager S, Salas L, Pérez U, Cosme Y, Pérez A. Ventajas y usos de las células madre en estomatología. *MEDISAN* [Internet]. 2014 Sep [citado 2016 Nov 29]; 18(9): 1282-1292. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900014&lng=es)
11. Luzzani C, Miriuka S. Pluripotent Stem Cells as a Robust Source of Mesenchymal Stem Cells, *Stem Cell. Rev and Rep*. Springer Science+Business Media New York 2016.
12. Arias M, Felmer R. Biology of embryonic stem cells (ES cells) in different species: potential applications in biomedicine. *Arch Med Vet*. 2009; 41, 185-195.
13. Balanda C. Aislamiento de células madre a partir de tejidos dentales y su capacidad de diferenciación osteogénica. [Internet]. Santiago, Chile: Universidad de Chile – Facultad de Odontología; 2013.
14. Magallanes M, Carmona B, Álvarez M. Aislamiento y caracterización parcial de células madre de pulpa dental. *Revista Odontológica Mexicana*, 2010, Vol(1).
15. Betancourt Gamboa Kenia, Barciela Calderón Julio, Guerra Menéndez Julio, Cabrera Carballo Nereyda. Uso de células madre en el complejo bucofacial.

AMC [Internet]. 2012 Oct [citado 2016 Nov 29] ; 16(5): 651-661.
Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000500015&lng=es.

16. Macías C, Del Valle L, Hernández P, Ballester J. Phenotypical and functional features of the mesenchymal and endothelial stem cells. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2010; 26 (4) 256-275.
17. Yulong T, Sang Z, Hong Y, Huang F, Fu H, Tao X. Isolation and characterization of putative mesenchymal stem cells from mammalian gut. *Springer Science, Business Media*. 2016; jan,12.
18. Razzouk S, Schoor R. Mesenchymal Stem Cells and Their Challenges for Bone Regeneration and Osseointegration. *J Periodontol* 2012;83:547-550.
19. Chao Y, Wu H, Chan C, Tsai C, Peng C, Wu K. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J of Biomed and Biotechnol*:2012;1-5
20. Razzouk S, Schoor R. Mesenchymal Stem Cells and Their Challenges for Bone Regeneration and Osseointegration. *J Periodontol* 2012;83:547-550.
21. Sedgley CM, Botero TM. Dental stems cell and their source. *Dent Clin North Am*. 2012;56(3):549-61.
22. Chen F, Sun H, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials*. 2012; 33:6320-6344.
23. Lavaut K, Hernández P. Contribution of current genetics to development of cellular reprogramming. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y*

Hemoterapia. 2010; 26(4)293-305.

24. Mata M, Vázquez G, Sánchez V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Perinatol Reprod Hum* 2013; 27 (3): 194-199.
25. Mimeault M, Surinder K. Great promise of tissue-resident adult stem/progenitor cells in transplantation and cancer therapies. *Adv Exp Med Biol*. 2012;741: 171–186.
26. Chen YK¹, Huang AH, Chan AW, Shieh TY, Lin LM. Human dental pulp stem cells derived from different cryopreservation methods of human dental pulp tissues of diseased teeth. *J Oral Pathol Med*. 2011 Nov;40(10):793-800.
27. Rodriguez F, Bueno C, Insausti C, Meseguer L, Ramírez MC, Blanquer M, Marín N, Martínez S, Moraleda JM. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues. *International Endodontic Journal*, 2011; 44, 800–806.
28. DeMarco F, Conde M, Cavalcanti B, Casagrande L, Sakau V, Nör J. Dental Pulp Tissue Engineering. *Braz Dent J* 2011; 22(1):3-13.
29. Nomura Y, Ishikawa M, Yashiro Y, Sanggarnjanavanich S, Yamaguchi T, Arai C, Noda K, Takano Y, Nakamura Y, Hanada N (2012). Human periodontal ligament Wbroblasts are the optimal cell source for induced pluripotent stem cells. *Histochem Cell* 137 (6):719–732.
30. Ibarretxe G, Grende O, Aurrekoetxea M, García-Murga V, Etxaniz J, Unda F. Neural Crest Stem Cells from dental tissues: A new hope of dental and neural regeneration. *Stem Cells Int*:1-12.
31. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources. *Journal of Prosthodontic Research* 56

(2012) 151–165

32. (Ranganathan K, Lakshminarayanan V. Stem Cell of the dental pulp. Indian J Dent Res [serial online] 2012;23:558 available from: <http://www.ijdr.in.sci-hub.cc/text.asp?2012/23/4/558/104977>
33. Mori G, Brunetti G, Oranger A, Carbone C, Ballini, Lo Mazio L, Colucci S, Mori C, Grassi F, Grano M. Dental pulp stem cells: osteogenic differentiation and gene expression. Ann N Y Acad Sci 2011;0077-8923.
34. Tortolini P, Rubio S. Diferentes alternativas de rellenos óseos. Av Periodon Implantol. 2012; 24, 3: 133-138.
35. Pagni G, Kaigler D, Rasperini G, Avila-Ortiz G, Bartel R, Giannobile WV (2012). Bone repair cells for craniofacial regeneration, Adv Drug Deliv Rev 64(12):1310-9.
36. Torres L, Torres M, Álvarez F, Díaz R, León A. Autotransplantation of adult stem cells in an osseous defect of the mandibular branch per dentigerous cyst. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2011;15(4):89-101. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400010&lng=es.
37. De la Peña FJ, Miranda A. Alternativas de reconstrucción de los defectos óseos mandibulares. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial. 2016;12 (3): 99-106.
38. Tatullo M, Marrelli M, Paduano F. The Regenerative Medicine in Oral and Maxillofacial Surgery: The Most Important Innovations in the Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells. Int. J. Med. Sci. 2015, Vol. 12