



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
ESCUELA DE ODONTOLOGIA

CÉLULAS MADRES Y SUS APLICACIONES EN IMPLANTOLOGÍA, UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

RENÉ ARMANDO GÓMEZ MALDONADO
ANDRÉS FRANCISCO NÚÑEZ FAÚNDEZ

Tesis presentada a la Facultad de Odontología de la Universidad FinisTerrae para
optar el título de Cirujano Dentista

Profesor guía: Edgardo Fuentes Anabalón.

Santiago, Chile

2016

AGRADECIMIENTOS

Presentamos nuestros agradecimientos a la Facultad de Odontología de la Universidad FinisTerae por entregarnos las herramientas necesarias para competir y enfrentar los obstáculos transcurridos en los años de carrera, pero por sobre todo, por la formación como futuros cirujanos dentistas.

René Armando Gómez Maldonado:

A Dios y a cada uno de mis ancestros que me acompañan en mi día a día, corpórea y espiritualmente, en especial a mis padres, hermana, y abuelos, sin olvidar a mis tíos y primos. Son parte fundamental de mis logros académicos y personales.

A Daniela, mi compañera de vida, y mi hijo Santiago, impulsores en mi vida, los amo.

A Paulina, Patricia, Giselle, Dr. Juan Briones, Dr. Gonzalo Sepúlveda y Dra. María Teresa Pérez por su apoyo y por contribuir en mi formación profesional y personal.

A cada uno de ustedes infinitas gracias.

Andrés Francisco Núñez Faúndez:

A mis padres, Cecilia y Patricio, que sin su apoyo incondicional, paciencia y amor no hubiera sido capaz de terminar esta etapa. A mis hermanos, por sobre todo Patricio, que en el momento más difícil nunca dejó de creer en mí, me otorgó la seguridad, convicción y convencimiento de que soy capaz de cumplir mis metas.

A todas y cada una de las personas que fueron parte de este proceso, las cuales despreocupadamente me entregaron tanto de lo cual me siento afortunado.

Y finalmente a Dios y a los que ya nos están, que en todo momento me estuvieron acompañando.

Finalmente agradecemos a nuestro docente guía, Dr. Edgardo Fuentes Anabalón, por su orientación, colaboración y apoyo, en esta ardua carrera, por estimular nuestro anhelo de saber y para terminar con éxito este trabajo de investigación.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	4
1.1 Células madres e implantología.	4
1.2 Células madres derivadas de tejido adiposo.	6
1.3 Células madres, superficie implantaria, osteointegración.	7
1.4 Uso de células madres y reparación e inflamación tisular.	12
2. DISEÑO TEÓRICO	14
2.1.1 Objetivo general.	14
2.1.2 Objetivos específicos.	14
3. DISEÑO METODOLÓGICO	15
3.1. Material y Método.	15
3.1.1 Diseño de investigación.	15
3.1.2 Universo y muestra.	15
3.1.3 Recolección de datos, análisis e interpretación.	15
4. CRONOGRAMA (Carta Gantt).	17
CONCLUSION	18
BIBLIOGRAFÍA	19
ABREVIATURAS	25

RESUMEN

Introducción: La ingeniería tisular ha emergido como una técnica alternativa para la reparación y restauración de la función de tejidos enfermos o dañados, y éste es un tema de investigación que va creciendo rápidamente^{1,2}. La ingeniería tisular combina los atributos de la ingeniería bioquímica y biomaterial, con el objetivo de crear órganos bioartificiales^{1,3}. Los biomateriales también son parte importante dentro de la ingeniería tisular, principalmente materiales implantables y agentes biológicos¹. Es así, como la comprensión y la evolución de mediadores moleculares y agentes biológicos ha aumentado en la última década, de modo significativo en periodoncia y en implantología oral¹. La reconstrucción de defectos maxilofaciales en tejidos duros y blandos son un reto, por lo que nuevas aplicaciones clínicas de la ingeniería tisular^{1,7} son importantes en el campo de cirugía oral, implantología oral y periodoncia. Dentro de estas nuevas aplicaciones, las células madres son parte fundamental del desarrollo de la ingeniería tisular¹. Las células madres son células que se caracterizan por su capacidad de auto-renovarse, y de diferenciarse a distintos tipos celulares. A la fecha, las células madres han sido clasificadas en cuatro tipos, las totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y las unipotenciales. Las totipotenciales corresponden al único tipo de células madres del cuerpo humano que pueden dar lugar a todo el organismo a través de la diferenciación. Las pluripotenciales son aquellas que pueden diferenciarse en células que representan las tres capas germinales, endodermo, mesodermo y ectodermo. Las multipotenciales son aquellas que pueden reproducir un linaje celular más restringido, y las unipotenciales, con la capacidad de diferenciarse en un solo tipo de célula o tejido⁸. Sobre la base de las aplicaciones regenerativas las células madres pueden ser clasificadas como células madres embrionarias (CES), células madres progenitoras específicas de tejido (TSPSC), células madres mesenquimáticas (MSC), células madres del cordón umbilical (UCSC), células madres de la médula ósea (BMSC) y células madres pluripotenciales inducidas (iPSC)⁸. Las células madres mesenquimáticas del cordón umbilical humano forman parte de una

opción prometedora para la regeneración de tejidos¹. Incluso se han investigado células madres mesenquimáticas de la pulpa dental, las que han sido utilizadas por su rápida proliferación y capacidad de formar tejido óseo ex vivo y tejido óseo compacto in vivo, por lo cual los estudios están en búsqueda de los factores que desencadenan la diferenciación osteogénica de las células madres de la pulpa para su uso en la ingeniería tisular de tejido óseo. Se suma a lo anterior, que el uso de células madres podría proporcionar efectos positivos en la osteointegración de implantes orales^{1,3}.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura existente, acerca del uso de células madres en implantología oral y su relación con los procesos de regeneración, superficie del implante y la osteointegración.

Metodología: Este trabajo es un diseño de estudio observacional, de tipo analítico, denominado revisión bibliográfica.

El presente trabajo corresponde a una revisión bibliográfica, cuya búsqueda de artículos se realizó en PubMed, siguiendo los criterios de inclusión descritos y utilizando palabras claves y combinaciones entre ellas: stem cells, mesenchymal stem cells, bone regeneration, dental implants, oral surgery, tissue engineering, dental implantology, biomaterials, osseointegration. Los artículos evaluados corresponden a aquellos publicados en inglés a partir del año 2011. Se evaluó la influencia y los efectos del uso de células madres en procedimientos de implantología oral, su repercusión en la regeneración ósea y la relación existente con la superficie implantaria y la osteointegración implantaria.

Conclusiones: Los estudios considerados en esta revisión, muestran que el uso de células madres en implantología mejora la regeneración en un corto plazo, esto debido a los atributos que poseen las células madres para diferenciarse en células semejantes a los osteoblastos.

El tejido adiposo es una opción útil y factible para la extracción de células madres, debido a la gran cantidad de células que se pueden obtener, además de tratarse de un procedimiento poco invasivo. A esto se suma que las células obtenidas de

tejido adiposo poseen las mismas propiedades biológicas, características y potencial de diferenciación en comparación a las células madres aisladas de médula ósea.

Mientras que varios factores pueden afectar a la respuesta biológica frente a la implantación, el manejo del diseño de la superficie del implante, considerando una micro y nano rugosidad forma parte fundamental en el proceso de osteointegración, debido a que facilita la maduración, diferenciación, proliferación y adhesión de las células madres. A esto se suma que a través del manejo de la superficie del implante, se le pueden otorgar a este, características antimicrobianas.

El uso de las células madres también mejora la regeneración ósea en la superficie de los implantes de titanio.

La utilización de células madres también es una opción beneficiosa debido a que actúa como modulador inflamatorio e inmunitario, obteniendo resultados positivos en investigaciones médicas. Lo anterior, abre una opción para ampliar la investigación dentro del área de la implantología oral, considerando que la acción de factores inflamatorios e inmunitarios generan una interfaz tejido-implante, lo cual incide en la vida útil del material.

INTRODUCCIÓN

La ingeniería tisular ha emergido como una técnica alternativa para la reparación y restauración de la función de tejidos enfermos o dañados, siendo un tema de investigación de interés creciente^{1,2}. La ingeniería tisular describe la producción de los tejidos orgánicos utilizando técnicas de proliferación celular, que puede combinarse con un material y/o factores de crecimiento³. La ingeniería tisular combina los atributos de la ingeniería bioquímica y biomaterial, con el objetivo de crear órganos bioartificiales^{1,3}.

Los biomateriales también son parte importante dentro de la ingeniería tisular, principalmente, materiales implantables y agentes biológicos. Los biomateriales implantables, pueden adoptar numerosas formas y sus aplicaciones son parte de una relevante fuente de innovación e investigación, como nuevos materiales óseos, nuevos tipos de titanio o cerámica, diseño y superficie de implantes, adyuvantes quirúrgicos, como por ejemplo concentrados de plaquetas¹. Es así, como la comprensión y la evolución de mediadores moleculares y agentes biológicos ha aumentado en la última década, principalmente en periodoncia y en implantología oral¹.

Considerando el uso de biomateriales en el área de la implantología oral, el tipo de implante utilizado y la superficie de este, juegan un rol importante. Los estudios muestran que el diseño de la superficie del implante puede contribuir a la osteointegración o fracaso-éxito de los implantes dentales⁴. Las superficies rugosas otorgan al implante la capacidad de imitar el tejido óseo obteniéndose una respuesta biológica positiva⁴, por lo que son comúnmente utilizadas en los implantes de titanio, ya que esta característica permite obtener mayor capacidad de osteointegración en comparación con una superficie lisa. Sin embargo, a mayor rugosidad aumenta a su vez la adhesión bacteriana y la facilidad para la formación de biofilm sobre el implante⁵. Existen estudios que establecen la estrategia de otorgar a los implantes orales capacidad antibacteriana a largo plazo, con el fin de combatir una posible infección en relación al implante, esto sin alterar la biocitocompatibilidad⁵.

Los materiales de recubrimiento desempeñan un papel importante en la provisión de un entorno en el que la capacidad de formación de hueso sea mejorado y, a su vez, se establece una mejor integración entre el implante y el tejido óseo⁶. La reconstrucción de defectos maxilofaciales en tejidos duros y blandos son un reto, por lo que nuevas aplicaciones clínicas de la ingeniería tisular^{1,7} son importantes en el campo de cirugía oral, implantología oral y periodoncia. Dentro de estas nuevas aplicaciones, las células madres son parte fundamental del desarrollo de la ingeniería tisular¹.

Las células madres son células que se caracterizan principalmente por su capacidad de auto-renovarse, y de diferenciarse a distintos tipos celulares. A la fecha, las células madres han sido clasificadas en cuatro tipos las totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y las unipotenciales. Las totipotenciales corresponden al único tipo de células madres del cuerpo humano que pueden dar lugar a todo el organismo a través de la diferenciación. Las pluripotenciales son aquellas que pueden diferenciarse en células que representan las tres capas germinales, endodermo, mesodermo y ectodermo. Las multipotenciales son aquellas que pueden reproducir un linaje celular más restringido, y las unipotenciales, con la capacidad de diferenciarse en un solo tipo de célula o tejido⁸.

Sobre la base de las aplicaciones regenerativas, las células madres pueden ser clasificadas como células madres embrionarias (CES), células madres progenitoras específicas de tejido (TSPSC), células madres mesenquimáticas (MSC), células madres del cordón umbilical (UCSC), células madres de la médula ósea (BMSC) y células madres pluripotenciales inducidas (iPSC)⁸.

Los dos grandes grupos de células madres con potencial aplicación en la ingeniería tisular son las células madres embrionarias pluripotenciales y los linajes de células madres multipotentes derivadas de adulto. Las células madres mesenquimáticas (MSC) son un tipo de células madres derivadas de adulto que en la cavidad oral da origen a tejidos de linaje mesodérmico, como dentina, hueso y ligamento periodontal. Ex vivo, estas células pueden diferenciarse en

odontoblastos, osteoblastos, células endoteliales, diente, músculo, adipocitos, condrocitos y neuronas⁹.

Las células madres mesenquimáticas del cordón umbilical humano forman parte de una opción prometedora para la regeneración de tejidos¹. Incluso se han investigado células madres mesenquimáticas de la pulpa dental, las que han sido utilizadas por su rápida proliferación y capacidad de formar tejido óseo ex vivo y tejido óseo compacto in vivo, por lo cual los estudios están en búsqueda de los factores que desencadenan la diferenciación osteogénica de las células madres de la pulpa para su uso en la ingeniería tisular de tejido óseo. Se suma a lo anterior, que el uso de células madres podría proporcionar efectos positivos en la osteointegración de implantes orales inmediatos, principalmente para defectos óseos donde la regeneración espontánea no es viable^{1,3}.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura existente, acerca del uso de células madres en implantología oral y su relación con los procesos de regeneración, superficie del implante y la osteointegración.

1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1 Células madres e implantología.

El mal funcionamiento o pérdida de órganos o tejidos son un problema común actualmente en salud. Un nuevo campo de la ciencia biomédica, conocido como ingeniería tisular, aplica los principios de la biología y de la ingeniería para recrear la función de tejidos y órganos perdidos³. Sobre la base de los principios de la biología celular diferentes tipos de tejidos pueden ser cultivados in vitro, tales como el tejido óseo, la mucosa oral, la dentina, la pulpa dental, entre otros. La ingeniería tisular permite la producción de tejidos orgánicos a través de técnicas de proliferación celular in vivo o ex vivo³.

En la actualidad hay un gran interés en el desarrollo de técnicas para la manipulación de las células madres presentes en órganos y tejidos, con el fin de desarrollar tratamientos clínicos para la reparación de órganos y tejidos dañados³. Las células madres son células embrionarias que se caracterizan por su pluripotencialidad, debido a que son capaces de formar tejidos de las distintas capas germinales embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo)¹⁰. Las células madres mesenquimáticas son un tipo de células madres adultas que dan origen a células de origen mesodérmico, tales como dentina, hueso y ligamento periodontal⁹. Las células madres mesenquimáticas han demostrado el potencial para diferenciarse en células semejantes a osteoblastos¹¹, y se ha verificado su eficacia en procedimientos de regeneración ósea¹².

Estudios recientes asociados a implantología oral han usado células madres mesenquimáticas para evaluar su participación en la optimización de la regeneración ósea¹⁰. Las células mesenquimales han sido utilizadas para la regeneración alveolar, el aumento del seno maxilar, regeneración ósea periimplantaria o distracción alveolar, tanto en estudios en humanos como animales¹³.

Se han publicado diversos estudios que han demostrado los resultados positivos obtenidos al utilizar células madres mesenquimáticas para una óptima

regeneración ósea. Uno de éstos es, el trabajo de Yamada y colaboradores¹³. En los resultados publicados en este estudio realizado en animales, se obtuvieron hallazgos de regeneración ósea con presencia de osteocitos activos alrededor del implante, sin síntomas de rechazo.

Resultados derivados de estudios animales muestran que las células madres mesenquimáticas mejoran la regeneración ósea en un corto período de tiempo en comparación a sólo la utilización de biomateriales¹⁴. Los mismos resultados fueron obtenidos en estudios clínicos realizados con humanos, donde también se demostró una mayor regeneración ósea cuando se utilizaron células madres mesenquimáticas¹⁴.

Estos procedimientos han sido posibles debido a los avances de la ingeniería tisular. Para ello se utilizan scaffolds (Sc) o andamios, los cuales son estructuras cuya misión es otorgar a las células madres un ambiente óptimo requerido para dar soporte y que éstas puedan adherirse, proliferar, migrar y diferenciarse hasta que las células madres junto con las células del huésped comiencen a secretar y formar su propio medio ambiente, todo esto en las tres dimensiones del espacio. Ello hace que los Sc presenten un rol fundamental en el éxito de la supervivencia de las células madres trasplantadas¹⁵. Los Sc pueden estar compuestos de diversos materiales: naturales, sintéticos, matrices extracelulares, hidrogeles o biocerámicos, donde cada material ofrece diferentes compuestos químicos, composición, estructura, perfil de degradación y posibilidad de modificación¹⁵. Los componentes utilizados como Sc en diversos estudios corresponden a xenoinjertos, hidroxipatita o fibrina¹⁰.

La producción de tejido óseo a través de la ingeniería tisular requiere de células madres y una matriz extracelular (ECM) o Sc. Para la regeneración de tejidos óseos se requiere de un gran número de células madres y factores bioactivos para atraer células osteoprogenitoras a la región del defecto. En los últimos años, las células madres mesenquimáticas aisladas de la médula ósea (BMSC), han sido utilizadas en la medicina regenerativa⁷. Sin embargo, la utilización de BMSC, está restringida debido a los complicados procedimientos de recuperación celular y las

limitaciones clínicas asociadas^{7,11}. Estudios recientes, muestran que una fuente de células diferente, con iguales funciones beneficiosas, que no presentan las dificultades expuestas, son las derivadas del tejido adiposo⁷.

1.2 Células madres derivadas de tejido adiposo

El interés en el tejido adiposo como una fuente ideal de células madres mesenquimales (MSC) ha aumentado en tiempos contemporáneos. Estas células son pluripotentes y pueden diferenciarse en varios linajes celulares, tales como adipocitos, condrocitos, osteoblastos, mioblastos, hepatocitos, células de tipo neuronal, células endoteliales, y otros linajes, todo esto in vitro, ex vivo e in vivo. Las células madres derivadas de tejido adiposo (ADSC) pueden ser sometidas a una prolongada expansión ex vivo¹⁶.

Las células madres se pueden obtener en mayor cantidad del tejido adiposo subcutáneo, en comparación con procedimiento más invasivos como en el caso de células madres mesenquimáticas aisladas de la médula ósea (BMSC)^{12,17,18}. El procedimiento a través del cual se extraen células madres derivadas de tejido adiposo, generan poca incomodidad y dolor en el paciente, además de contar con una baja inmunogenicidad^{18,19}. Las ADSC tienen las mismas propiedades biológicas y características que las células madres mesenquimáticas aisladas de médula ósea, contando incluso con igual potencial de diferenciación⁷.

Por lo anteriormente expuesto, las ADSC podrían ser una alternativa más útil y factible para el uso en aplicaciones de medicina regenerativa^{7,20}. El grupo de Gardin C. y colaboradores²¹, demostraron la capacidad de generación de tejido óseo a partir de ADSC, sembradas en un Sc a base de hidroxiapatita⁷.

Ren Y. y colaboradores²², comprobaron de forma positiva el potencial de diferenciación de las ADSC inducidas por la proteína-7 morfogenética ósea humana (proteína con la capacidad de formar hueso nuevo) en células similares a osteoblastos.

Bressan E. et al.⁷, a través de un modelo de estudio animal, demostraron que las ADSC pueden adherirse y proliferar en un Sc basado en hidroxiapatita y que alrededor de cuyos Sc enriquecidos con ADSC incluidos en el defecto marginal de implantes orales, se localizaron vasos y matriz de hueso nuevo. A esto se suma la inexistencia de células inflamatorias⁷.

1.3 Células madres, superficie implantaría, osteointegración.

La osteointegración es la fijación rígida del implante en relación el hueso⁷. Para lograr la osteointegración, previamente se generan diversos procesos a nivel celular. Primero, las células tienen que adherirse y proliferan para cubrir el implante; segundo, las células deben diferenciarse en osteoblastos; luego, la matriz osteoide producida por los osteoblastos necesita generar hueso nuevo, para finalmente integrar el implante²³.

El éxito a largo plazo del implante está asegurado por la interacción biológica entre el hueso y las superficies del implante. Las propiedades de superficie de los implantes modulan significativamente la fijación de células y diversas funciones celulares, tales como proliferación celular, la morfología celular, la migración y la diferenciación, además de la química de la superficie, tales como la hidrofiliidad/hidrofobicidad, por lo que se han desarrollado y aplicado diversas técnicas de tratamiento de la superficie, para mejorar la estabilidad del implante durante la regeneración ósea junto con la osteointegración^{7,24}.

Los cambios en los materiales dentales, implantes, diseño estructural y propiedades de la superficie pueden afectar la respuesta biológica. Aunque existen múltiples propiedades importantes para la estabilidad mecánica del implante, es el diseño de la superficie de este, el que contribuye de forma imperante en la osteointegración y en la diferenciación osteoblástica^{4,24}.

Por ende, es importante considerar aquel tema que aborda la modificación de la superficie de los implantes biomédicos a través de diversos métodos, como la pulverización de plasma mejora su osteointegración y la vida útil clínica⁶. Los materiales de recubrimiento desempeñan un papel importante en la provisión de un entorno en el que la capacidad de formación de hueso sea mejorado y, a su vez, se establece una mejor integración entre el implante y el tejido óseo⁶. Los enfoques actuales que abordan principalmente la resolución de defectos óseos utilizando materiales aloplásticos (titanio, cerámica), plantean que éstas, poseen ciertas limitaciones, como la debilidad en cuanto a la osteointegración, en el caso de los implantes a largo plazo, la respuesta inflamatoria en los lugares de implantación, y el desajuste biomecánico. Estas limitantes determinaron una mayor exploración e investigación en este campo de la implantología, incluidas las características de los implantes de acuerdo a su biocompatibilidad (propiedades físico-químicas y bioactividad de superficie), en el comportamiento de los componentes celulares implicados en el proceso de osteointegración e incluso con el uso células madres²⁵.

Es así como Lucaciu O. y colaboradores²⁵, mostraron que las células madres del folículo dental pueden ser utilizadas para mejorar el proceso de regeneración ósea en las superficies de los implantes de titanio, dejando además de manifiesto el potencial de las células madres del folículo dental para diferenciarse en células de la línea del hueso y que éstas se adhieran y se diferencien en osteoblastos, específicamente en tres tipos de implantes de titanio (TiCtrl, TIHA y TiSiO₂) incluso observándose la presencia de BMP-2 (proteínas morfogénica ósea), implicada en la diferenciación de células madre en células osteoprogenitoras²⁵.

Es reconocido que las superficies rugosas son comúnmente utilizadas en los implantes de titanio, ya que esto permite obtener mayores propiedades de osteointegración en comparación con una superficie suave, debido a que las primeras pueden actuar como ambientes naturales para el crecimiento de las células y, por lo tanto, mejorar la fijación del implante²⁶.

Sin embargo, una mayor rugosidad podría tener ciertas desventajas, como por ejemplo, aumentar la adhesión bacteriana, y así formar un biofilm sobre el implante, lo cual puede conducir a eventos extremadamente costosos, desde el punto de vista económico y biológico⁵.

Existen estudios que establecen la estrategia de dotar los implantes orales con capacidad antibacteriana a largo plazo con el fin de combatir una posible infección en relación al implante, esto sin alterar la biocitocompatibilidad⁵.

Las nanopartículas de plata (Ag NP) se han utilizado hasta tiempos contemporáneos, como agente antibacteriano muy eficaz y de amplio espectro para la modificación de la superficie de dispositivos biomédicos⁵. A pesar de lo anterior, la alta movilidad y peligrosos efectos posteriores de las partículas en las células pueden limitar sus aplicaciones prácticas. Por este motivo, las Ag NP fueron inmovilizadas en la superficie del titanio mediante la manipulación a escala atómica de implantación de iones por inmersión en plasma de plata, a través, de chorro de arena, arena gruesa, y el grabado con ácido (SLA). La superficie tratada bajo ese proceso (SLA-implantación iónica por inmersión en plasma de plata) otorgó una buena actividad antibacteriana y una excelente compatibilidad con las células de mamíferos. Zhu Y. et al.⁵ evaluaron la actividad antibacteriana mediante dos bacterias que comúnmente son los patógenos presuntamente implicados en las enfermedades periimplantarias, *Fusobacteriumnucleatum* (FN) y *Staphylococcusaureus* (SA). Las nanopartículas de plata inmovilizadas no mostraron inconvenientes para las células de mamíferos que participan en el proceso de osteointegración ni tampoco evidenciaron citotoxicidad aparente en la proliferación y diferenciación de las células madres mesenquimáticas de la médula ósea de ratas, siendo esto observado durante cinco días. Además, inhiben la proliferación de las bacterias gram-positivas como SA y gram-negativas como FN. Las FN mostraron una mayor susceptibilidad a Ag NP sometida a implantación iónica por inmersión, lo que podría atribuirse a su estructura de la pared celular menos rígida. Estos resultados sugieren que a través del uso de nanopartículas de plata inmovilizadas en adecuadas condiciones, los implantes de titanio con

micro/nano estructuras jerárquicas pueden ser dotados de funciones antibacterianas y osteogénicas equilibradas⁵.

A lo anterior, se suma un nuevo método de tratamiento para el titanio estudiado por Zhu W. et al.²⁷, este método usa un arco de plasma catódico para tratar el implante de titanio, el cual consta de un proceso simple, ya que no requiere productos químicos peligrosos y se puede completar en segundos, en comparación con métodos de modificación mecánicas y químicas más complejas, generando una nanocobertura asperizada en la superficie del titanio. Demostraron un aumento en la hidrofiliidad y nanosuperficie de los implantes de titanio lo cual mejorar la adhesión de células madres mesenquimáticas derivadas de médula ósea, proliferación y diferenciación osteogénica, resultados coincidentes con los obtenidos por Boyan B, y colaboradores⁴ y los conseguido por Kopf BS. et al²⁴.

Otro estudio, realizado por Guanglong L. et al²⁸ se realizó un tratamiento de superficie del implante a través de la oxidación micro-arco (MAO), cuyo proceso permite un recubrimiento de óxido de titanio, obteniendo una superficie porosa. La MAO fue sometida a un proceso electroquímico adicional (MAO-AK), el cual permite que la capa de óxido sea reducida a una solución salina, logrando de esta forma una superficie micro/nano mejorada. Además para este estudio se utilizaron células madres mesenquimáticas aisladas de médula ósea (BMSC). Se obtuvo como resultado que a través de la utilización del método MAO-AK, una adhesión y proliferación mejorada por parte de las BMSC, así como ninguna citotoxicidad significativa, junto con positivas características osteogénicas, velocidad de formación de hueso, tasa de mineralización, calidad y cantidad de hueso nuevo, todo esto en comparación con los resultados captados a través del tratamiento con MAO, por lo que el tratamiento de las superficies con MAO-AK promueve la osteointegración en la aplicación de implantes²⁸.

Yang CH. y colaboradores²⁹, evaluaron el comportamiento de células madres mesenquimáticas derivadas de médula ósea (BMSC), junto con la implantación de iones por inmersión en plasma de oxígeno sobre la superficie del implante.

Con este método se busca crear una capa densa y delgada de óxido sobre el titanio (Ti), lo cual permite una mayor disposición de fase TiO_2 , que a su vez proporciona una mejor adhesión celular, migración celular, proliferación celular y diferenciación celular de las BMSC.

Se suma también lo expuesto por Naddeoa P. y colaboradores³⁰, quienes utilizaron células madres de la pulpa dental (DPSC), las cuales fueron sembradas en relación a un implante de superficie rugosa (Trivent) y en relación a otro de una superficie lisa revestido con una capa cerámica (TiUnite). Se comprobó que ambas superficies son igualmente compatibles y preservan la viabilidad de las DPSC, estimulando la diferenciación osteogénica y aumentando la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual es un factor de crecimiento importante en la osteointegración del implante y la formación de matriz ósea. Sin embargo, entre ambos implantes se observaron diferencias. El implante Trivent mostró una diferenciación celular un poco antes que el implante TiUnite, y a su vez, el implante TiUnite mostró promover una mayor proliferación de las células.

Dong NH, y colaboradores³¹, trabajaron con ADSC, y se realizó un recubrimiento de la superficie del implante de titanio con nanopartículas de oro, para la promoción de la regeneración ósea, obteniendo como resultados in vitro una mejora en la diferenciación osteogénica con el aumento de la expresión del ARNm de la diferenciación osteogénica de genes específicos en ADSC. A su vez, los resultados in vivo mostraron que la superficie tratada con nanopartículas de oro, tenía una influencia significativa en la formación de la interfaz ósea junto con el significativo aumento de la tasa de proliferación de ADSC. Debido a lo anterior, establecieron que el tratamiento de las superficie de implante de titanio con nanopartículas de oro, presenta potenciales efectos inhibitorios sobre osteoclastos y una estimulación sobre la diferenciación osteoblástica, induciendo así la osteointegración de los implantes a través de la formación de una interfaz ósea y el mantenimiento de la formación de hueso naciente.

1.4 Uso de células madres y reparación e inflamación tisular.

El éxito de las estrategias utilizadas por la ingeniería tisular depende de la capacidad para formar nuevos vasos sanguíneos con el fin de abastecer de nutrientes a los tejidos en cuestión³², lo cual controla los eventos inflamatorios ocurridos. La inflamación es el proceso a través del cual el cuerpo busca protegerse de agentes reconocidos como extraños. Dentro de estos agentes externos que promueven dicho proceso, se encuentran los biomateriales implantados².

La respuesta inflamatoria del huésped se inicia con la liberación de proteínas y la formación de una matriz compuesta de fibrina, componentes provenientes de gránulos de plaquetas (trombospondina, factor de crecimiento transformante alfa [TGF- α], factor de crecimiento transformante beta [TGF- β], el factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF], factor plaquetario 4 [PF4]), y factor de crecimiento de células endoteliales derivado de plaquetas (ECGF1). Luego de esto, los monocitos salen de los capilares, y migran a la superficie para diferenciarse en macrófagos M1.

La secreción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) impulsa una respuesta inflamatoria aguda. El siguiente evento en la respuesta del huésped a un biomaterial implantado es la inflamación crónica, que se define por la presencia de macrófagos, monocitos, linfocitos, proliferación de vasos sanguíneos, y la formación de tejido conectivo. Existen cuerpos extraños de células gigantes y de macrófagos en la interfaz tejido-implante lo cual incide en la vida del biomaterial. Se forma una cápsula fibrosa, como resultado, separando el biomaterial a partir del tejido huésped².

De acuerdo a esto, Galindo L. Et al³³. indican que las células madres mesenquimales disminuyen un amplio perfil de citoquinas en el tejido, lo que sugiere que las células madres mesenquimáticas pueden modular la inflamación

en el sitio de la lesión, que puede ser de interés para el desarrollo de un microambiente favorable y por lo tanto para reparar el tejido lesionado³³.

Otras investigaciones afirman que las células madres mesenquimáticas presentan mecanismos inmunomoduladores y antiinflamatorios en lesiones de los tejidos. Estas células han sido utilizadas terapéuticamente en ensayos clínicos^{34,35,36}. Además hay estudios que señalan que las ADSC poseen propiedades antiapoptóticas, antiinflamatorias, antioxidativas y proangiogénicas^{37,16}. Lo anterior hace reflexionar acerca de la ausencia de estudios que muestren las propiedades de las células madres resaltadas anteriormente, en el campo de la implantología oral.

Rutledge K. et al². se centraron en los eventos que enfrentan los injertos de biomateriales para su osteointegración en un microambiente inflamatorio. En este estudio se diseñó un Sc inmunomoduladorosteoinductor para aprovechar el potencial osteogénico de las células madres mesenquimales humanas (hMSC). Bajo este precepto demostraron la capacidad del resveratrol para mediar la respuesta inflamatoria a través de macrófagos y así estimular la diferenciación osteogénica de las hMSC. La promoción osteogénica provocada por el resvetrol sobre células madres mesenquimales, también fueron descritas anteriormente por Tseng PC. Et al³⁸.

2. DISEÑO TEÓRICO

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo general:

Recopilar información científica relevante existente con respecto al uso de células madres en implantología oral.

2.2.1 Objetivos específicos:

- a. Exponer información científica relevante existente con respecto al uso de células madres en implantología oral y su relación con los procesos de regeneración.
- b. Exponer información científica relevante existente con respecto al uso de células madres en implantología oral y su relación con la superficie del implante.
- c. Exponer información científica relevante existente con respecto al uso de células madres en implantología oral y su relación con la osteointegración.

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Material y Método.

3.1.1 Diseño de investigación:

Este trabajo es de un diseño de estudio observacional, de tipo analítico denominado revisión bibliográfica.

3.1.2 Universo y muestra:

El número de estudios estuvo representado por todos aquellos estudios seleccionados que cumplían con los criterios de inclusión descritos. Con la finalidad de recopilar información, evaluar e identificar los resultados con respecto al uso de células madres en implantología oral, efectuándose una revisión narrativa con búsqueda.

3.1.3 Recolección de datos, análisis e interpretación:

Se realizó la búsqueda de todos los títulos que obedecen a los límites activados y un segundo investigador verifico que las revistas tuvieran un comité de revisores que evaluaran la validez y confiabilidad de los estudios. Este segundo investigador estableció consenso en los artículos en discusión. La búsqueda de artículos se realizó en PubMed, utilizando palabras claves y combinaciones entre ellas: stem cells, mesenchymal stem cells, bone regeneration, dental implants, oral surgery, tissue engineering, dental implantology, biomaterials, osseointegration. Los artículos evaluados corresponden a aquellos publicados en inglés a partir del año 2011. Se evaluó la influencia y los efectos del uso de células madres en procedimientos de implantología oral, su repercusión en la regeneración ósea y la relación existente con la superficie del implante y la osteointegración implantaria.

Sólo se incluyeron en esta revisión aquellos estudios en los que se utilizaron células madres en procedimientos de implantología oral, y su relación con los procesos de regeneración, superficie del implante y la osteointegración. Dentro de los estudios se consideraron estudios realizados in vitro e in vivo. En estudios humanos se incluyeron ensayos clínicos, casos y controles y se incluyeron series de casos. Fueron excluidos casos clínicos. De los estudios realizados en animales, fueron incluidos los estudios controlados, excluyendo los no controlados.

El análisis crítico de la literatura se realizó mediante el cotejo de los artículos seleccionados con las guías de lectura críticas para ensayos clínicos CASPe, centrándose en la evaluación de la validez de la metodología de los artículos así como de la confiabilidad muestral que poseen.

4. CRONOGRAMA (Carta Gantt).

Actividad	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Recolección de información.	X	X	X	X	X		
Entrega anteproyecto.						X	
Desarrollo marco teórico.						X	
Impresión, empastado y entrega tesis.							X

CONCLUSIÓN

Los estudios considerados en esta revisión, muestran que el uso de células madres en implantología mejora la regeneración en un corto plazo, esto debido a los atributos que poseen las células madres para diferenciarse en células semejantes a los osteoblastos.

El tejido adiposo es una opción útil y factible para la extracción de células madres, debido a la gran cantidad de células que se pueden obtener, además de tratarse de un procedimiento poco invasivo. A esto se suma que las células obtenidas de tejido adiposo poseen las mismas propiedades biológicas, características y potencial de diferenciación en comparación a las células madres aisladas de médula ósea.

Mientras que varios factores pueden afectar a la respuesta biológica frente a la implantación, el manejo del diseño de la superficie del implante, considerando una micro y nano rugosidad forma parte fundamental en el proceso de osteointegración, debido a que facilita la maduración, diferenciación, proliferación y adhesión de las células madres. A esto se suma que a través del manejo de la superficie del implante, se le pueden otorgar a este, características antimicrobianas.

El uso de las células madres también mejora la regeneración ósea en la superficie de los implantes de titanio.

La utilización de células madres también es una opción beneficiosa debido a que actúa como modulador inflamatorio e inmunitario, obteniendo resultados positivos en investigaciones médicas. Lo anterior, abre una opción para ampliar la investigación dentro del área de la implantología oral, considerando que la acción de factores inflamatorios e inmunitarios generan una interfaz tejido-implante, lo cual incide en la vida útil del material.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sammartino G, Ehrenfest D, Shibli J, Galindo P. Tissue Engineering and Dental Implantology: Biomaterials, New Technologies, and Stem Cells. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. 2016; Article ID 5713168, 1-3.
2. Rutledge K, Cheng Q, Jabbarzadeh E. Modulation of Inflammatory Response and Induction of Bone Formation Based on Combinatorial Effects of Resveratrol. J Nanomed Nanotechnol. 2016 february; 7(1),1-26.
3. Gonçalves D, Shinkai R, Lima M, Rolim E. Cell Culture–Based Tissue Engineering as an Alternative to Bone Grafts in Implant Dentistry: A Literature Review. 2012; XXXVIII (One):538-545.
4. Boyan B, Cheng A, Olivares R, Schwartz Z. Implant Surface Design Regulates Mesenchymal Stem Cell Differentiation and Maturation.. Advances in Dental Research. 2016; 28(1) 10–17.
5. Zhu Y, Cao H, Qiao S, Wang M, Gu Y, Luo H, Meng F, Liu X, Lai H. Hierarchical micro/nanostructured titanium with balanced actions to bacterial and mammalian cells for dental implants. International Journal of Nanomedicine. 2015; 10: 6659–6674.
6. Mohammadi H, Sepantafar H. Ion-Doped Silicate Bioceramic Coating of Ti-Based Implant. Iranian Biomedical Journal. 2016; 20(4): 189-200.
7. Bressan E, Botticelli D, Sivoilella S, Bengazi F, Guazzo R, Sbricoli L, Ricci S, Ferroni L, Gardin C, Urbizo J, Zavan B. Adipose-Derived Stem Cells as a Tool for Dental Implant Osseointegration: an Experimental Study in the Dog. IJMCM Autumn. 2015; 4(4):197-208.

8. Mahla R. Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Cell Biology. 2016; Article ID 6940283, 1-24.
9. Carvalho Y, Argôlo-Neto N, Ambrósio C, De Oliveira L, Da Rocha A, Da Silva J, De Carvalho M, Alves F. Isolation, expansion and differentiation of cellular progenitors obtained from dental pulp of agouti (*Dasyprocta prymnolopha* Wagler, 1831), *Pesq. Vet. Bras.* junho 2015; 35(6):590-598.
10. Viña JA, El-Alami M, Gambini J, Borrás C, Viña J, Peñarrocha M. Application of mesenchymal stem cells in bone regenerative procedures in oral implantology. A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014; 6(1):e60-5.
11. Wen Y, Jiang B, Cui J, et al. Superior osteogenic capacity of different mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116:e324-32.
12. Tobita M, Mizuno H. Adipose-derived stem cells and periodontal tissue engineering. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013; 28:e487-93.
13. Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Ueda M, Nagasaka T. Promising cell-based therapy for bone regeneration using stem cells from deciduous teeth, dental pulp, and bone marrow. *Cell Transplant.* 2011; 20:1003-13.
14. Rickert D, Sauerbier S, Nagursky H, Menne D, Vissink A, Raghoobar GM. Maxillary sinus floor elevation with bovine bone mineral combined with either autogenous bone or autogenous stem cells: a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2011; 22:251-8.

15. Yildirim S, Fu Y, Kim K, Zhou H, Lee H, Li A, Kim G, Wang S, Mao JJ. Tooth regeneration: a revolution in stomatology and evolution in regenerative medicine. *International Journal Of Oral Science*. 2011; 3:107-116.
16. Tremolada C, Colombo C, Ventura C. Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems® Technology Development. *Curr Stem Cell Rep*. 2016; 2:304–312.
17. Casadei A, Epis R, Ferroni L, et al. Adipose tissue regeneration: a state of the art. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012:462543, 1-12.
18. Lo Furno D, Mannino G, Cardile V, Parenti R, Giuffrida R. Potential Therapeutic Applications of Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Dev*. 2016 Aug 12; 1-48.
19. Nicoletti GF, De Francesco F, D'Andrea F, et al. Methods and procedures in adipose stem cells: state of the art and perspective for translation medicine. *J Cell Physiol* 2015; 230:489-95.
20. Lee J, Lee KS, Kim CL, Byeon JS, Gu NY, Cho IS, Cha SH. Adipose-Derived Stem Cell Delivery for Adipose Tissue Engineering: Current Status and Potential Applications in a Tissue Engineering Chamber Model. *J Vet Sci*. 2016 Jul 25; 1-8.
21. Gardin C, Bressan E, Ferroni L. In vitro concurrent endothelial and osteogenic commitment of adipose-derived stem cells and their genetical analyses through comparative genomic hybridization array: novel strategies to increase the successful engraftment of tissue-engineered bone grafts. *Stem Cells Dev*. 2012; 21:767-77.

22. Ren Y, Han C, Wang J, Jia Y, Kong L, Eerdun T, Wu L, Jiang D. hBMP-7 induces the differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells into osteoblast-like cells. *Genet Mol Res*. 2016 Jul 25; 15(3); 1-10.

23. Banik BL, Riley TR, Platt CJ and Brown JL. Human Mesenchymal Stem Cell Morphology and Migration on Microtextured Titanium. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2016; 4:41.

24. Kopf BS, Ruch S, Berner S, Spencer ND, Maniura-Weber K. 2015. The role of nanostructures and hydrophilicity in osseointegration: In-vitro protein-adsorption and blood-interaction studies. *J Biomed Mater Res Part A* 2015: 103A:2661–2672.

25. Lucaciu O, Sorițău O, Gheban D, Ciuca D, Virtic O, Vulpoi A, Dirzu N, Câmpian R, Băciuț G, Popa C, Simon S, Berce P, Băciuț M, Crisan B. Dental follicle stem cells in bone regeneration on titanium implants. Lucaciu et al. *BMC Biotechnology*. 2015; 15(114): 1-18.

26. Albertini M, Fernandez-Yague M, Lázaro P, Herrero-Climent M, Rios-Santos J, Bullon P, Gill F. Advances in surfaces and osseointegration in implantology. *Biomimetic surfaces*. . *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 May; 20(3): e316–e325.

27. Zhu W, Teel G, O'Brien C, Zhuang T, Keidar M, Zhang L. Enhanced human bone marrow mesenchymal stem cell functions on cathodic arc plasma-treated titanium. *International Journal of Nanomedicine*. 2015:10 7385–7396.

28. Guanglong L, Huiliang C, Wenjie Z, Xun D, Guangzheng Y, Yuqin Q, Xuanyong L, Xinquan J. Enhanced osseointegration of hierarchical

micro/nano-topographic titanium fabricated by micro-arc oxidation and electrochemical treatment. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016 Jan 20; 1-63.

29. Yang C-H, Li Y-C, Tsai W-F, Ai C-F, Huang H-H. Oxygen plasma immersion ion implantation treatment enhances the human bone marrow mesenchymal stem cells responses to titanium surface for dental implant application. *Clin. Oral Impl. Res.* 2015; 26: 166–175.
30. Naddeo P, Laino L, La Nocea M, Piattelli A, De Rosa A, Iezzi G, Laino G, Paino F, Papaccio G, Tirino V. Surface biocompatibility of differently textured titanium implants with mesenchymal stem cells. *Dental Materials*. March 2015; 31(3): 235–243.
31. Dong NH, Wan K, Hak RL, Sang JL, Donghyun L, Soong HU, Jung HL, Yi HW, Lijie GZ, Deok WL, Il K. Titanium dental implants surface-immobilized with gold nanoparticles as osteoinductive agents for rapid osseointegration. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2016; 469:129–137.
32. Harris GM, Rutledge K, Cheng Q, Blanchette J, Jabbarzadeh E. Strategies to direct angiogenesis within scaffolds for bone tissue engineering. *Curr Pharm Des.* 2013; 19:3456–3465.
33. Galindo L, Filippo T, Semedo P, Ariza C, Moreira C, Camara N, Porcionatto M. Mesenchymal Stem Cell Therapy Modulates the Inflammatory Response in Experimental Traumatic Brain Injury *Neurology Research International*. 2011; 2011:1-9.
34. Singer NG, Caplan A. Mesenchymal Stem Cells: Mechanisms of Inflammation *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. February 2011; 6: 457-478.

35. Wei X, Yang X, Han Z, Qu F, Shao L, Shi Y. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013; 34: 747–754.
36. Zhang R, Liu Y, Yan K, Chen L, Chen X, Li P, Chen F, Jiang X. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2013; 10:106.
37. Chen Y, Sun C, Lin Y, Chang L, Chen Y, Tsai T, Chung S, Chua S, Kao Y, Yen C, Shao P, Chang K, Leu S, Yip H. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Protects Kidneys against Ischemia Reperfusion Injury through Suppressing Oxidative Stress and Inflammatory Reaction. *Journal of Translational Medicine*. 2011; 9:51.
38. Tseng PC, Hou SM, Chen RJ, Peng HW, Hsieh CF, Kuo ML, Yen ML. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis. *J Bone Miner Res*. 2011 Oct; 26(10):2552-63.

ABREVIATURAS

- Células madres mesenquimáticas: MSC
- Células madres mesenquimáticas aisladas de médula ósea: BMSC
- Células madres mesenquimáticas aisladas de médula ósea humana: hBMMSC
- Matriz extracelular: ECM
- Células madres derivadas de tejido óseo: ADSC
- Nanopartículas de plata: Ag NP
- Scaffolds: Sc
- *Fusobacteriumnucleatum*: FN
- *Staphylococcusaureus*: SA
- Células madres embrionarias: CES
- Células madres progenitoras específicas de tejido: TSPSC
- Células madres del cordón umbilical: UCSC
- Células madres pluripotenciales inducidas: iPSC
- Células madre de la pulpa dental: DPSC
- Células madres mesenquimales humanas: hMSC
- Matriz extracelular: ECM
- Titanio: Ti