



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CÉLULAS TRONCALES PARA LA REGENERACIÓN
PERIODONTAL: REVISIÓN DE LA LITERATURA.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ZABDI ADRIANA GALINDO SÁNCHEZ

TUTORA: Mtra. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA
ASESORA: Dra. LAURA ESTHER VARGAS ULLOA

MÉXICO, Cd. Mx.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente;

No temas ni desmayes, porque Jehová tu Dios

estará contigo en donde quiera que vayas.

Josué 1:9 RCV



Primeramente a Dios.

A mis padres

Elizabeth Sánchez Merino e Isaac Galindo Gómez por apoyarme a lo largo de este camino, alentándome a cada día lograr mis sueños, dándome fuerza en momentos de debilidad, pues solamente ustedes saben lo difícil que fue este logro para mí. Les estoy eternamente agradecida por ser mi guía, mi seguridad, mis consejeros, mis primeros pacientes, y por el esfuerzo hecho para darme las herramientas necesarias para poder llegar hasta aquí. Todos mis logros son suyos también. Los amo con todo mi corazón.

A mi abuelita

Teresa Gómez Y Rosales. Abu Te, gracias por haberme dado tanto amor, por haberme cuidado con tanta paciencia y cariño y siempre estar presente en los momentos más difíciles a lo largo de este camino, usted ha sido un pilar muy importante en mi vida, le dedico este trabajo con todo mi corazón y cariño.

A mi hermana

Rebeca Elizabeth Galindo Sánchez por ser mi compañera de vida, aconsejarme e impulsarme para siempre seguir adelante así como transmitirme un poco de tus conocimientos. Te regalo este trabajo y nunca olvides lo agradecida que estoy por tenerte a mi lado.

A mis amigos

Elizabeth y Jhony por ser mis primeros amigos en esta carrera, nunca olvidare nuestros momentos juntos, cada risa, engje, la primera clínica, y el apoyo que siempre me dieron, gracias por cada consejo dado. Los quiero.

Nelly quien pensaría que podríamos llegar a ser amigas. Y unas de las mejores, en serio mil gracias por siempre escucharme y aconsejarme, por siempre levantar mi ánimo y enseñarme a ver el lado positivo a cada momento sucedido. Te quiero peshosha.



Jessi, Alan, Abraham, Lalo gracias por hacer de los días un momento bonito de recordar, sonriendo y sufriendo juntos. Ustedes hicieron de esta etapa la mejor de mi vida. Los quiero.

Espero que siempre sigamos juntos.

A ti

Romeo por acompañarme en los momentos de estrés, tristeza, soledad y felicidad. Gracias por llegar a mi vida.

A mi tutora

Mtra. Rosa Isela Lupercio Luna por su ayuda en el desarrollo de este tema y ser parte de los profesores que me brindaron tantos conocimientos.

Al grupo Interdisciplinario de ingeniería de tejidos y medicina regenerativa.

En especial a la Dra. Laura Esther Vargas Ulloa. Dra. Margarita Victoria García Garduño. Dra. Juana Paulina Ramírez Ortega por su apoyo en la elaboración de este trabajo, brindándome sus conocimientos.

A la UNAM

Gracias a la máxima casa de estudios por darme la oportunidad de ser "Orgullosamente UNAM", brindándome las herramientas para superarme cada día.

Es un honor pertenecer a tu comunidad.

"Por mi raza hablara el espíritu."

J. V



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO	8
CAPÍTULO 1. TEJIDOS PERIODONTALES.....	9
1.1 Desarrollo embrionario.....	10
1.2 Características clínicas, aspectos anatómicos y funcionalidad de los tejidos periodontales.....	12
1.2.1 Hueso alveolar	12
1.2.2 Cemento radicular	13
1.2.3 Ligamento Periodontal.....	16
1.2.4 Encía.....	20
CAPÍTULO 2. ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	23
2.1 Etiología de la enfermedad periodontal.	23
2.1.1 Microorganismos relacionados con enfermedades periodontales.	24
2.2 Clasificación de las enfermedades periodontales	25
2.2.1 Periodontitis crónica	25
2.2.1.1 Características generales.....	26
2.2.1.2 Clasificación.....	26
2.2.1.3 Tratamiento.....	27
2.2.2 Periodontitis Agresiva.....	27
2.2.2.1 Características generales.....	28
2.2.2.2 Clasificación.....	28
2.2.2.3 Tratamiento.....	30
CAPÍTULO 3 . CÉLULAS TRONCALES.....	31
3.1 Ingeniería tisular y regeneración periodontal	31
3.2 Triada de elementos necesaria para la regeneración periodontal.....	32
3.2.1 Andamios	33
3.2.1.1 Características de los andamios.....	33
3.2.1.2 Clasificación de los andamios	34
3.2.1.3 Formas de administración de los andamios.....	38
3.2.2 Moléculas señalizadoras/ Factores de crecimiento.....	43
3.2.3 Células Madre.	47
3.2.3.1 Características generales de las células madre	48



3.2.3.2	<i>Clasificación de las células madre.....</i>	49
3.2.3.2.1	<i>Según su origen.....</i>	49
3.2.3.2.2	<i>Según su potencial de diferenciación.....</i>	51
3.3	<i>Tipos de células madre utilizadas en la Regeneración Periodontal</i>	52
3.3.1	<i>Células troncales de Médula Ósea (BMSSCs)</i>	53
3.3.2	<i>Células troncales hematopoyéticas (HSC)</i>	59
3.3.3	<i>Células troncales del tejido adiposo (ASCs).....</i>	62
3.4	<i>Células madre en la cavidad oral.....</i>	65
3.4.1	<i>Células madre en pulpa de dientes permanentes (DPSC cells)...</i>	66
3.4.2	<i>Células madre en pulpa de dientes temporales (SHED Cells).....</i>	67
3.4.3	<i>Células de la mucosa bucal.....</i>	67
3.4.4	<i>Células madre presentes en espacios periodontales (PDLSC)....</i>	68
3.4.5	<i>Células madre del folículo dental (DFOCs).....</i>	75
3.4.6	<i>Células madre de la papila apical (SACP).....</i>	79
3.5	<i>Conservación de las células madre.....</i>	81
3.5.1	<i>Bancos de células madre.....</i>	81
3.5.2	<i>Banco de células madre dentales.....</i>	81
3.6	<i>Aspectos legales.....</i>	84
	CONCLUSIONES.....	85
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
	GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	93

INTRODUCCIÓN

La caries dental y la enfermedad periodontal son las enfermedades más frecuentes en la población mexicana, siendo la periodontitis la segunda enfermedad más frecuente en la cavidad oral. Ésta es una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes, causada por microorganismos específicos, que provocan la destrucción progresiva e irreversible del ligamento periodontal y del hueso alveolar, que en la mayoría de los casos termina con la pérdida de las estructuras de soporte y por ende de los dientes. Por lo que ha sido objeto de estudio entre los periodoncistas, para lograr la completa restauración de los tejidos periodontales.

De esta manera la regeneración periodontal se ha apoyado en el empleo de nuevos planteamientos basados en el conocimiento de la biología celular y molecular a través del empleo de células madre (stem cell), células inmaduras e indiferenciadas que han demostrado la capacidad de dividirse, multiplicarse y diferenciarse en células y tejidos, para reemplazar a células afectadas en organismos adultos. La cual apoya su manipulación en conjunto con factores de crecimiento y andamios que permiten la adecuada señalización para su diferenciación y replicación celular que inducen la regeneración periodontal.

Por tal motivo, en esta revisión bibliográfica, se describen a varias células madre (CM) que se han empleado para la regeneración de las estructuras de soporte periodontal, por medio de reporte de casos clínicos. Además de transcribir la técnica empleada en cada ejemplo, a través de la documentación en la mayoría de los casos con evidencia radiográfica antes y después del empleo de CM. Así como descripción de las características necesarias de los andamios y moléculas señalizadoras necesarias para la diferenciación celular.

OBJETIVO

Describir las células troncales empleadas para la regeneración periodontal a través de la revisión de la literatura.

CAPÍTULO 1. TEJIDOS PERIODONTALES

El periodonto está conformado por los tejidos que rodean y alojan a los dientes en la mandíbula y maxilar, donde su principal función es la de resistir y distribuir las fuerzas de la masticación, además de insertar al diente en el alvéolo, mantener la integridad de la superficie separando el medio ambiente externo e interno, protección de influencias nocivas y adaptación a los cambios estructurales a través del remodelado y regeneración. Éste está constituido por dos tejidos blandos: encía y ligamento periodontal y dos tejidos duros: cemento radicular y hueso alveolar (figura 1).¹

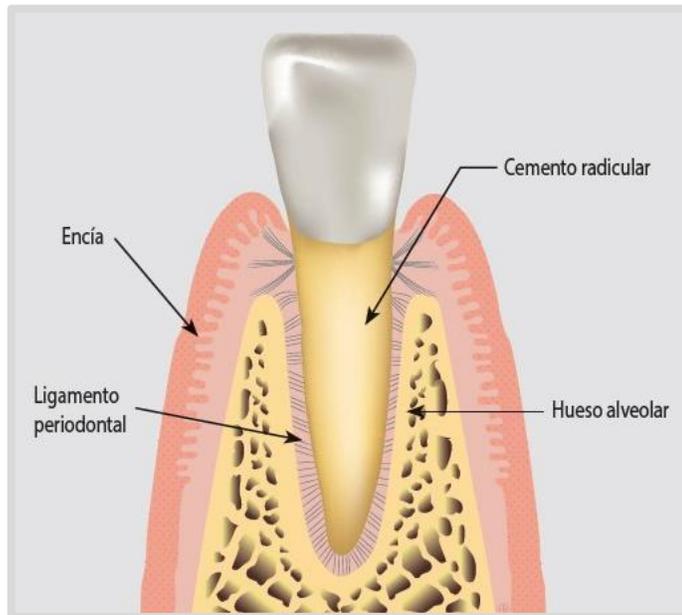


Figura 1 Esquema que muestra los componentes del periodonto.



1.1 *Desarrollo embrionario*

El origen embrionario del germen dentario se desarrolla a partir del ectodermo del primer arco faríngeo y del ectomesénquima de la cresta neural. La cual se da después de iniciar la interacción epitelio-ectomesénquima, para producir los estadios de brote, de casquete, de campana y folículo dental, que tienen como resultado la formación del diente y los tejidos periodontales. El desarrollo de los tejidos periodontales comienza en la fase embrionaria, cuando células de la cresta neural migran al interior del primer arco faríngeo. En este momento se crea una banda ectomesenquimal, que dará origen a la lámina dental, quien tendrá un papel importante en el desarrollo de los dientes. En el estadio de casquete se forma una afluencia de células ectomesenquimáticas que derivarán en la formación del órgano dental (OD), papila dental (PD) y el folículo dental (FD) del cual se originarán los tejidos periodontales.² El OD dará origen al esmalte, la PD generará la dentina y el tejido pulpar, mientras que el FD será el órgano formador del aparato de inserción (cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar).

El desarrollo de la raíz y los tejidos periodontales es posterior al desarrollo de la corona. La confluencia entre las células del epitelio interno y externo del órgano del esmalte forma una doble capa, que se denomina vaina epitelial de Hertwig y que determina la aparición de la raíz del diente, la cual una vez iniciada, empieza a formar también el ligamento periodontal proveniente del tejido mesénquimal del saco dentario al romperse la vaina epitelial de Hertwig para formar los restos epiteliales de Malassez, dando lugar al espacio donde se generará el ligamento periodontal, cuya formación definitiva termina cuando el diente entra en oclusión con su antagonista (figura 2).³

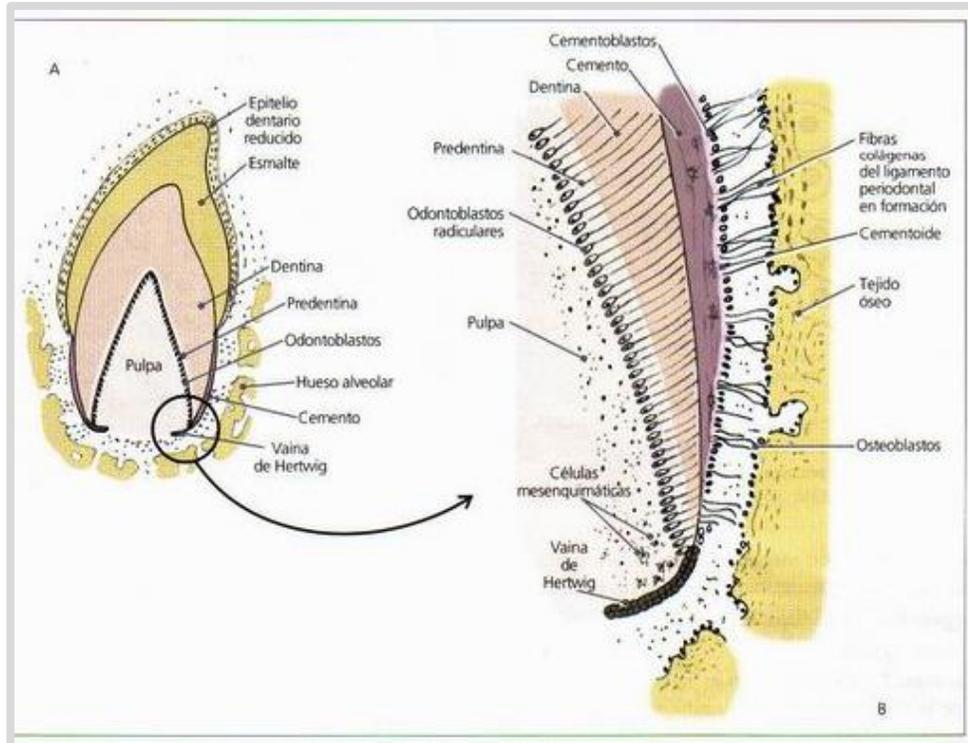


Figura 2 Esquema A: Formación radicular, estadio del folículo dental B: Vaina epitelial de Hertwig y cementogénesis.

Durante la formación de la raíz, las células de la PD se diferencian en odontoblastos para formar dentina radicular, y la vaina epitelial de Hertwig secreta en la superficie de la dentina una matriz homogénea mineralizada de proteínas llamada capa hialina de Hopewell-Smith. En donde las células ectomesenquimáticas del FD migran a esta capa hialina y se diferencian en cementoblastos, de esta manera el desarrollo apical de la raíz seguirá con la aposición de cemento. Y la llegada de los fibroblastos a esta capa hialina dará origen a las fibras de Sharpey, unas fibras de colágeno que se entrelazan en el cemento. A continuación, los osteoblastos del FD depositan hueso alveolar en todo el espacio del alvéolo del diente. Y finalmente, la inserción de las fibras de Sharpey en la zona del hueso alveolar completa el desarrollo del periodonto.²

1.2 Características clínicas, aspectos anatómicos y funcionalidad de los tejidos periodontales

1.2.1 Hueso alveolar

Forma la pared ósea de los alvéolos, ubicada a 2 mm de la unión cemento esmalte y a lo largo de la raíz, para terminar en el ápice de los dientes, formado conjuntamente durante el desarrollo y erupción de los dientes, y reabsorbido gradualmente cuando los dientes se pierden. Presenta perforaciones a través de las cuales corren vasos sanguíneos, linfáticos, y fibras nerviosas hacia el ligamento periodontal. La porción de hueso alveolar que cubre directamente el alvéolo se denomina hueso fasciculado y en él se insertan las fibras del ligamento periodontal.¹

Figura 3



Figura 3 Esquema del hueso alveolar, trabéculado óseo⁴

Composición:

La parte orgánica del hueso alveolar está constituida en un 95 % por componente fibrilar, en donde predomina colágeno tipo I y III y el 5%

restante está formado por un componente no fibrilar de proteína no colagenosa y moléculas reguladoras.

Las células que se encuentran en él son osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.¹ Figura 4

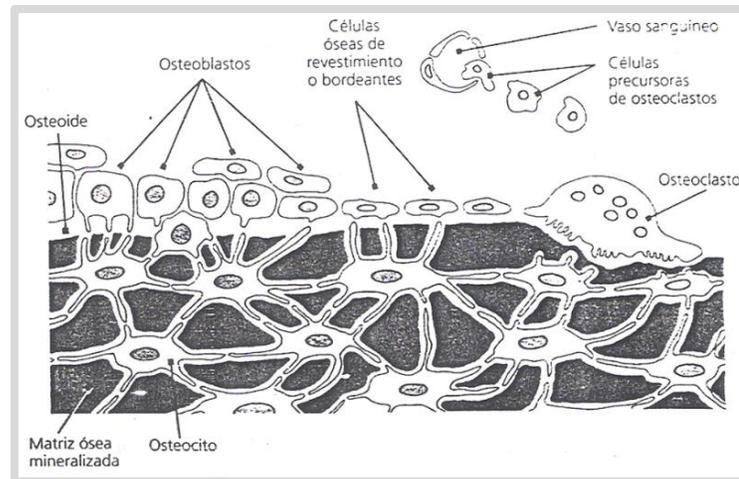


Figura 4 Esquema de las células del hueso alveolar.³

1.2.2 *Cemento radicular*

Es la delgada capa de tejido conectivo mineralizado especializado, avascular, carente de inervación, que cubre la dentina de las raíces de los dientes, de color amarillento y de superficie mate, menos duro que la dentina, cuyo grosor aumenta con la edad siendo mayor en la zona apical que cervical, teniendo un espesor de 0.05 a 0.6 mm.¹ Figura 5

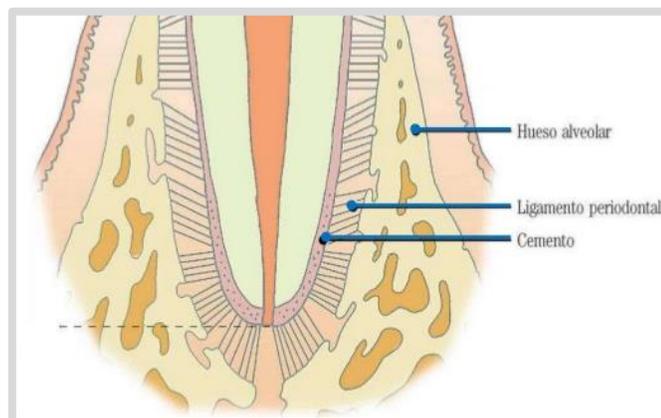


Figura 5 Esquema de la localización del cemento radicular.⁵

Funciones

Al formar una interface entre el ligamento periodontal y la dentina, tiene como funciones:

- Proporcionar el anclaje de los dientes al hueso alveolar a través de las fibras de Sharpey.
- Servir como una capa protectora para la dentina.
- Mantener la integridad de la raíz.
- Ayudar a mantener al diente en su posición funcional debido a su continua aposición.
- Participar en la reparación y regeneración periodontal.

Estas funciones se pueden perder cuando es afectado por la enfermedad periodontal y si se encuentra expuesto al medio externo oral.¹

Composición

Contiene un 65% de material inorgánico, cuyo componente principal es la hidroxiapatita, 23% de material orgánico en donde el colágeno más predominante es el tipo I constituyendo más del 90%, y 12% restante es agua.

En él se pueden encontrar los siguientes tipos celulares: cementoblastos, cementocitos, fibroblastos y cementoclastos

Clasificación del cemento

Existen varios tipos de cemento, que difieren en su origen, localización y función, así como en su desarrollo.

Cemento acelular con fibras extrínsecas: conocido como primario, no contiene células en su interior y es el primero en formarse, cubre la dentina radicular de los tercios medio y cervical.

Cemento celular con fibras intrínsecas: contiene cementocitos en su interior, se encuentra en el tercio medio y apical de la raíz, ya que su formación es subsecuente a la del cemento acelular, tiene un papel adaptativo en respuesta al desgaste y movimientos dentarios, por lo que está asociado a con la reparación y regeneración de los tejidos periodontales.¹

Cemento acelular afibrilar: es un cemento que no tiene células ni fibras depositado sobre el esmalte y la dentina traslapando al cemento cervical.¹

Figura 6

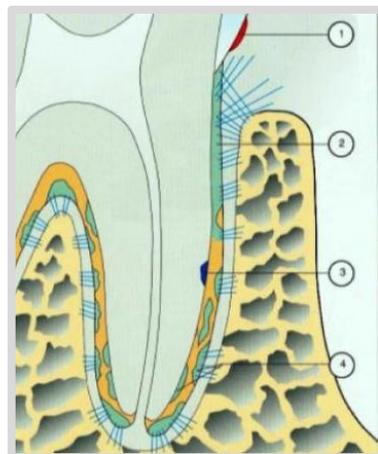


Figura 6 Esquema de los tipos de cements: 1: Cemento afibrilar acelular, 2: Cemento acelular con fibras extrínsecas, 3: Cemento celular con fibras intrínsecas. Imagen modificada.⁶

1.2.3 Ligamento Periodontal

Es un tejido conectivo especializado, muy fibroso y vascularizado, altamente celular que rodea las raíces de los dientes, ubicado entre el cemento radicular y el hueso alveolar que forma la pared del alvéolo a una distancia de 1- 1.5 mm apical a la unión cemento- esmalte, con un grosor de 0.15 mm a 0.4 mm que disminuye conforme la edad. Es más estrecho en el tercio medio radicular y más ancho en los tercios apical y cervical dándole forma de reloj de arena.¹ Figura 7

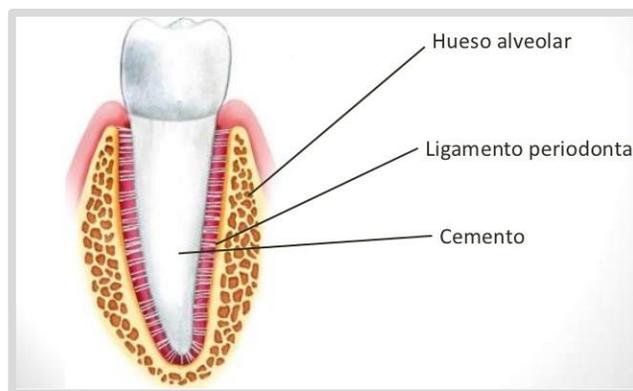


Figura 7 Esquema del ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar.⁷

Funciones

Al ser un tejido que contiene diversos tipos celulares, permite la realización de diferentes funciones:

- Físicas: mantener los dientes dentro del alvéolo, y resistir las fuerzas de la masticación.
- Sensorial: actúa como receptor para el adecuado posicionamiento del maxilar y mandíbula durante la masticación.



- Formativa: participa en la remodelación y regeneración de los tejidos periodontales, ya que contiene células que son capaces de formar y reabsorber los tejidos que lo constituyen.
- Nutritiva: mantiene la vitalidad de sus elementos celulares gracias a su gran vascularización.
- Movilidad dentaria: determina la movilidad y migración dentaria dentro de su alvéolo, en gran medida por su anchura, altura y calidad. ¹

Composición

El ligamento periodontal está formado por una matriz extracelular constituida de fibras, sustancia fundamental y células relacionadas con la formación de los tejidos periodontales, además de vasos sanguíneos y nervios.

Las fibras que en él se encuentran están formadas principalmente por colágeno tipo I y tipo III, aunque también puede haber colágeno tipo V, VI, XII y XIV, con fibrillas individuales de menor diámetro. Estas fibrillas se disponen en diversos haces bien definidos, las cuales se remodelan continuamente, por lo que son capaces de adaptarse a las continuas cargas sobre ellas. Estos haces se disponen en grupos que corren entre el diente y hueso constituyendo los haces de fibras principales del ligamento, los cuales son ¹:

- De la cresta alveolar
- Horizontales
- Oblicuas
- Apicales
- Interradiculares. Figura 8

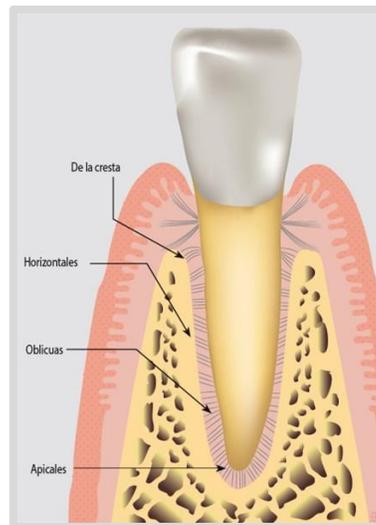


Figura 8 Esquema de las fibras principales del ligamento periodontal.¹

El ligamento periodontal también está formado por las fibras de Sharpey, que son las porciones extremas de todas las fibras principales, las cuales están embebidas en el cemento radicular totalmente mineralizadas y al hueso alveolar mineralizadas solo en su periferia. ¹ Figura 9



Figura 9 Esquema que representa las fibras de Sharpey.⁸

Sustancia fundamental: es el principal constituyente del ligamento periodontal. Es un material amorfo que une tejidos y fluidos, cuya función es la difusión de gases y sustancias metabólicas así como de proveer el soporte estructural de los tejidos. Constituida de agua, dermatán sulfato, proteínas fibrosas y proteínas de adhesión.²

Células

Una característica importante del ligamento periodontal es su capacidad de renovación y reparación, dada a través de la heterogénea población celular conformada por:

- Fibroblastos.
- Restos epiteliales de Malassez: participan en la reparación y regeneración periodontal, así como en la homeostasis, en la inducción de formación de cemento y nervios, además de inhibir la reabsorción radicular.
- Células mesenquimales indiferenciadas o células progenitoras: son una fuente para nuevas células del ligamento periodontal.
- Cementoblastos
- Osteoblastos
- Osteoclastos (figura 10) ⁹

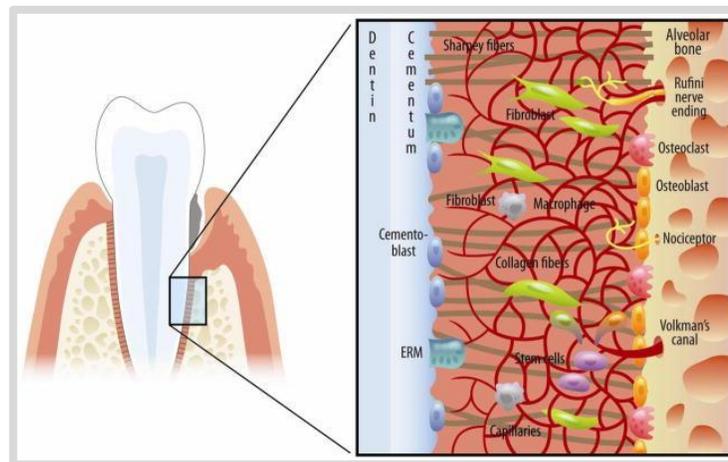


Figura 10 Esquema de las células del complejo periodontal: osteoblastos y osteoclastos en naranja, y en rosa cuando están en proximidad con el hueso; fibroblasto en verde, las CM en lila; cementoblastos en azul; los restos epiteliales de Malassez en aguamarina y los macrófagos en gris.

Vascularización e inervación

La irrigación del periodonto proviene de las arterias dentarias superior e inferior, que siguen un camino intraóseo, atravesando el hueso del alvéolo para establecer numerosas anastomosis arteriovenosas que forman una red poliédrica que rodea la raíz situado más cerca del hueso alveolar que del cemento (figura 11).²

La inervación se da en las terminaciones nerviosas miélicas y amielínicas y en las terminaciones nerviosas complejas (procedentes de nervios maxilares y dentario inferior), que presentan mecano-receptores capaces de captar diferencias de tacto, presión y dolor.²

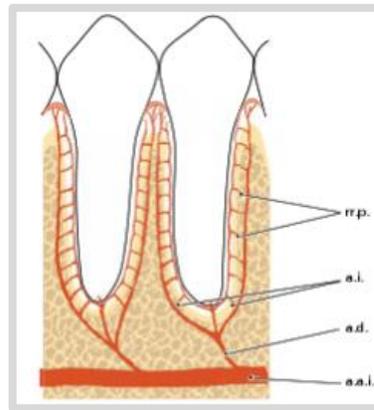


Figura 11 Esquema que muestra la vascularización periodontal: arteria dental (ad), arteria alveolar inferior/ superior (a.a.i), arteria intraseptal (a.i), ramificaciones (r.r.p).

1.2.4 Encía

Es la mucosa masticatoria que cubre el proceso alveolar y rodea a los dientes en su porción cervical, se extiende desde el margen de la encía marginal hasta la línea mucogingival (unión entre la encía insertada y la mucosa alveolar).

Según su ubicación la encía puede clasificarse en tres zonas:

- Encía insertada o adherida: se adhiere directamente al hueso alveolar subyacente. Frecuentemente muestra una superficie puntillada que corresponde a la interdigitación del epitelio con el tejido conectivo subyacente. ² Figura 12

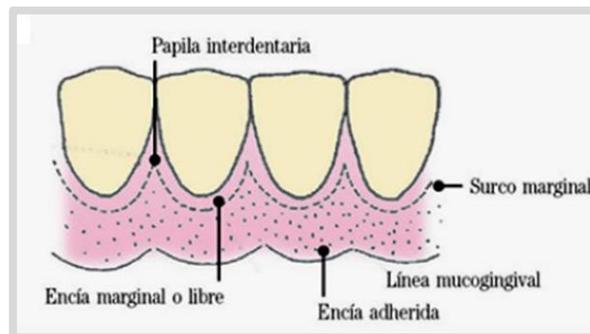


Figura 12 Esquema de la localización de encía libre, insertada, interdientaria y línea mucogingival. ¹⁰

- Encía libre o marginal: localizada coronalmente a la encía insertada en las zonas vestibular y lingual o palatina de los dientes, es un pequeño borde de mucosa que rodea al diente pero no se une a él formando así el surco gingival, el cual en salud tiene una profundidad de 0.5 a 3 mm. ² Figura 13

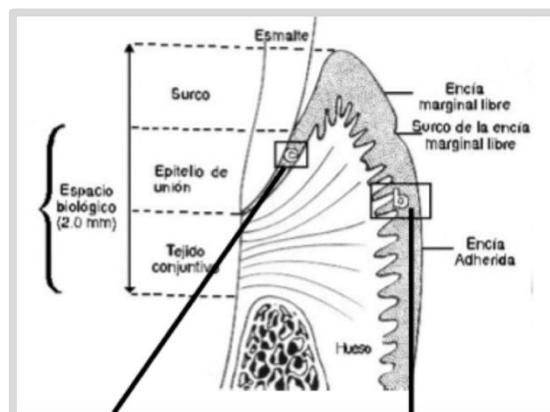


Figura 13 Esquema del surco gingival en la encía marginal. ¹¹

- Encía interdientaria: también llamada papila interdental se encuentra entre los dientes por debajo del punto de contacto llenando el espacio interdental. Por lo general su forma es en los dientes anteriores puntiaguda y en la región premolar/ molar presenta una concavidad llamada col.² Figura 14

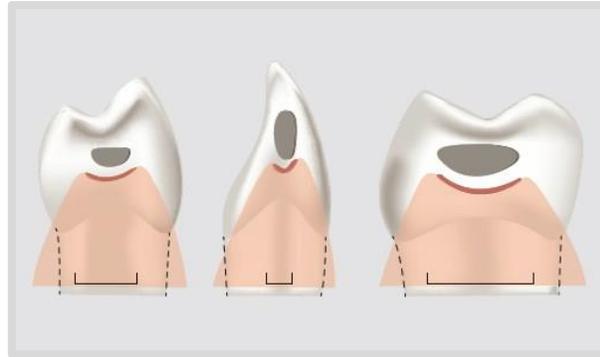


Figura 14 Esquema que muestra la dimensión vestibulo lingual de los dientes, la cual estará relacionada con la forma de la papila interdental.¹

Características clínicas de la encía en salud

- Color: varía de un rosa pálido a un rosa coral, aunque puede variar según el grado de vascularización, queratinización, espesor del epitelio y pigmentación.
- Forma: la encía marginal termina de manera desvanecida en forma de filo de cuchillo, mientras que la encía insertada sigue el festoneo del hueso alveolar el cual sigue la forma de las raíces que aloja.
- Consistencia: es firme y resiliente
- Textura: presenta un puntilleo característico generalmente en la base de la papila.¹



CAPÍTULO 2. ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal comprende un grupo de estados inflamatorios de los tejidos de soporte dentario, inducidos por bacterias que colonizan la superficie dentaria en el margen gingival o por debajo de él, siendo las manifestaciones clínicas producto de una compleja interacción entre el agente causal, en este caso bacterias específicas del biofilm y los tejidos del huésped. Por lo que la inflamación es la característica de enfermedad periodontal y la formación del biofilm el factor causal.¹

2.1 Etiología de la enfermedad periodontal

En la periodontitis, el proceso inflamatorio provoca la destrucción de los tejidos de soporte del diente y puede llevar a la movilidad y pérdida dentaria. Aunque la periodontitis se considera una enfermedad infecciosa, es necesario también un huésped susceptible en el que se produzca la reacción inflamatoria crónica que origina la destrucción periodontal.

La etiología de la enfermedad periodontal es multifactorial. El agente causal que inicia éste proceso es la agresión bacteriana, y se ha comprobado que la presencia de ciertas bacterias representan un factor de riesgo para la destrucción periodontal debido a que estas bacterias presentan factores de virulencia que les permiten colonizar el área subgingival y producir factores que dañan al huésped, organizadas en biofilms, lo cual les confiere propiedades adicionales que aumentan la patogenicidad y su resistencia.¹²

Entre otros factores causantes de estas enfermedades existen los factores de riesgo genéticos, entre los cuales se incluyen las alteraciones en los linfocitos polimorfo nucleares (LPN), y anomalías congénitas o hereditarias asociadas al crecimiento gingival o a inmunodepresión.



Entre los factores de riesgo sociales y de comportamiento se destacan el tabaco, el estrés y la dieta. Por otro lado, entre los factores de riesgo adquiridos se evidencian la diabetes y otras enfermedades que se asocian con inmunodepresión como el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Finalmente, los factores de riesgo local, que pueden ser de tipo dentario (mal posición y mal oclusión dentaria, proximidad radicular, contactos abiertos, fracturas dentarias, reabsorciones radiculares externas) o iatrogénico (reconstrucciones dentarias defectuosas, invasión de estructuras anatómicas, perforaciones radiculares).¹³

2.1.1 Microorganismos relacionados con enfermedades periodontales

La enfermedad periodontal se inicia y se mantiene por factores (sustancias) producidos por los microorganismos *A.actinomyetemcomitans*, *P.gingivalis* y *B. Forsythus* designados por el Congreso Mundial de Periodontología (1996) como principales patógenos periodontales.²

Aggregatibacter actinomyetemcomitans

Su presencia indica riesgo elevado de pérdida ósea alveolar y de pérdida de niveles de inserción, encontrado con frecuencia en las lesiones de la periodontitis agresiva localizada (PAL).

Porphyromonas gingivalis

Es el segundo patógeno periodontal aumentado en frecuencia y número de detección en enfermedades periodontales, que produce colagenasa, un grupo de proteasas (incluidas las que destruyen las inmunoglobulinas), hemolisinas, endotoxinas y ácidos grasos, además de inhibir la migración de LPN a través de la barrera epitelial.¹⁴

Bacteroides forsythus

El tercer patógeno periodontal encontrado en número elevado en sitios con enfermedad periodontal destructiva o en abscesos periodontales activos, a él está asociado un mayor riesgo de pérdida de hueso alveolar, pérdida de inserción y pérdida dentaria.¹⁴

En general estos microorganismos producen una gran variedad de enzimas como proteasas (proteinasas) capaces de digerir colágeno, elastina, fibronectina, fibrina y otros componentes de la matriz intercelular de los tejidos epitelio y tejido conectivo.²

2.2 Clasificación de las enfermedades periodontales

2.2.1 Periodontitis crónica

La periodontitis crónica, antes conocida como periodontitis del adulto es considerada como una enfermedad infecciosa que produce inflamación en los tejidos de soporte de los dientes, pérdida de inserción progresiva y pérdida ósea de avance lento.¹⁵ Figura 15



Figura 15 Fotografía que muestra la pérdida ósea, resorción gingival, ausencia de dientes y extrusión dental causada por la periodontitis crónica.¹⁶

2.2.1.1 Características generales

Los hallazgos clínicos típicos en pacientes con periodontitis crónica incluyen: edema, eritema, aumento o recesión gingival, biofilm o cálculo supra y subgingival y movilidad dental.

Todas estas características son una combinación de los siguientes signos: pérdida de nivel de inserción clínica, aumento de la profundidad de bolsa, inflamación gingival y pérdida ósea radiográfica.¹⁴

2.2.1.2 Clasificación

Valorando dos de los parámetros más importantes, profundidad de sondaje y pérdida de inserción clínica, para clasificar la periodontitis crónica, se demuestra que según la severidad puede ser:

Periodontitis crónica de leve a moderada: presentan las siguientes características: pérdida de inserción que no supera un tercio de la longitud radicular, lesión furcal clase I, una profundidad de sondaje no mayor de 4 mm para afectaciones leves, ni mayor de 6 mm para clasificarlas como moderadas.¹⁵ Figura 16

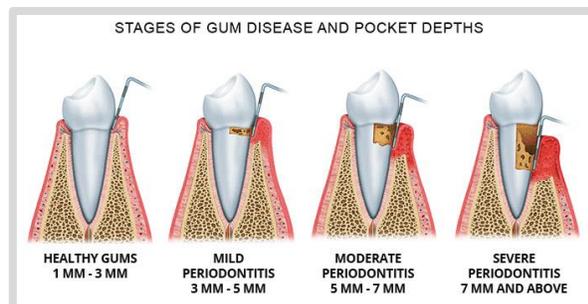


Figura 16 Esquema que muestra la clasificación de la periodontitis crónica según su grado de severidad.¹⁷



Y en cambio, en las periodontitis crónicas severas o avanzadas, podemos observar: una pérdida de inserción superior a un tercio de la longitud radicular, afectaciones furcales de grado II y/o III y profundidad de sondaje superior a 6 milímetros. Figura 16

Según la extensión de zonas afectadas:

- Localizada: La que se presenta en menos de un 30% de zonas afectadas.
- Generalizada: La que muestra en más de un 30% de zonas afectadas.

2.2.1.3 Tratamiento

En relación con la periodontitis la Academia Americana de Periodoncia en el 2005-2006 aconsejó el seguimiento de una serie de pautas para el tratamiento de la periodontitis crónica:

- Tratamiento mecánico: raspado supra y subgingival, instrucciones de higiene oral, raspado y alisado radicular.
- Reevaluación.
- Cirugías: terapia resectiva: cirugía a colgajo con o sin osteotomía, amputación radicular, terapia regenerativa y terapia mucogingival.¹⁵

2.2.2 Periodontitis Agresiva

La periodontitis agresiva llamada anteriormente como periodontitis juvenil localizada, suele afectar a personas con buena salud general, menores de 30 años de edad. Se distingue siempre de la crónica por la edad de inicio y avance rápido.¹⁴

2.2.2.1 Características generales

Una característica principal que la diferencia es la evidente y rápida progresión de la pérdida de inserción y destrucción ósea. Los pacientes están sistémicamente sanos; además se observa una predisposición a la enfermedad dentro del grupo familiar. En donde una característica que presenta es que la cantidad de irritantes locales no se corresponden con la severidad de la destrucción periodontal.¹⁸ Figura 17



Figura 17 Fotografía que muestra una periodontitis agresiva generalizada.¹⁹

2.2.2.2 Clasificación

Según su extensión puede ser:

Periodontitis Agresiva Localizada (PAL) la destrucción periodontal interproximal es localizada en el primer molar/incisivos y no más de dos dientes adicionales afectados. A medida que la enfermedad progresa la otra superficie proximal se afecta hasta que los cuatro primeros molares asumen la clásica apariencia de la llamada "imagen en espejo".¹⁸ Figura 18 y 19



Figura 18 Imagen radiográfica que muestra lesiones óseas simétricas en la PAL.¹⁹



Figura 19 Imagen radiográfica que muestra lesiones en dientes anteriores en la PAL.¹⁸

La Periodontitis Agresiva Generalizada (PAG) afecta al menos tres dientes adicionales además de primeros molares e incisivos (figura 20).¹⁹

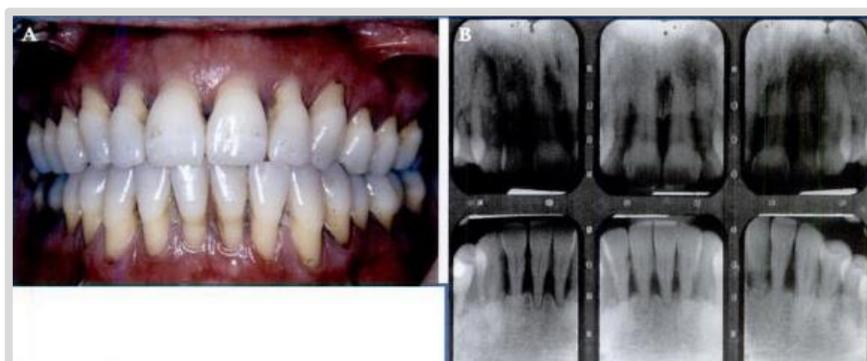


Figura 20 A: fotografía clínica de una PAG. B: radiografía que muestra la pérdida ósea en una PAG.



2.2.2.3 Tratamiento

El tratamiento de la PAL generalmente se divide en tres fases:

- i) Fase inicial dirigida a controlar el factor causal primario en la enfermedad - biofilm.
- ii) Terapia correctiva, para establecer medidas terapéuticas y restaurar función y estética.
- iii) Terapia de mantenimiento dirigida a la prevención de la recurrencia y progresión de la enfermedad.

La farmacoterapia con antibióticos debe ser administrada como complemento de una meticulosa tartrectomía y alisado radicular en las superficies radiculares accesibles y como complemento de la implementación de una minuciosa higiene bucal. Teniendo como opción:

- Tetraciclinas 250 mg, 4 veces al día durante 12-14 días
- Metronidazol 200 mg, 3 veces al día durante 10 días
- Amoxicilina 375 mg, 3 veces al día durante 7 días. ¹⁸



CAPÍTULO 3. CÉLULAS TRONCALES

Las limitaciones en las indicaciones clínicas de los tratamientos terapéuticos convencionales para el tratamiento de la periodontitis, ya sea quirúrgica o no quirúrgica y la falta de capacidad de restaurar por completo las estructuras de soporte del diente ha promovido la búsqueda de nuevas tecnologías que superen la eficacia y predictibilidad de los tratamientos estándar.²⁰

3.1 Ingeniería tisular y regeneración periodontal

Es por eso que la ingeniería tisular, definida por Langer como un área de la ciencia basada en los principios de la biología celular, bioingeniería, bioquímica y biofísica, enfocada a mantener, restaurar o crear tejidos a través de la combinación de andamios, células y moléculas biológicamente activas.²¹ Junto con la medicina regenerativa: Una disciplina médica que se basa fundamentalmente en los nuevos conocimientos sobre las CM y en su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos, apoyándose en los factores intra e intercelulares que el organismo emplea en su auto reparación. Las cuales forman parte del campo multidisciplinario TERM (Tissues Engineer and regenerative medicine), creado en el 2014.²² Para reemplazar por células sanas, a las células dañadas por diversos procesos en determinados tejidos.²³ Han revolucionado el campo de la cirugía reconstructiva, basándose en la fabricación *in vitro* de dispositivos tisulares que posteriormente se implantan en el organismo para una adecuada regeneración periodontal que puede ser definida como restauración completa de los tejidos perdidos en estructura y función biológica.²⁴

3.2 Triada de elementos necesaria para la regeneración periodontal

Para que una regeneración periodontal exitosa ocurra se requiere el seguimiento de una triada, la cual está conformada por 1) Un suministro adecuado de células progenitoras con capacidad de diferenciarse en los fenotipos de formación de los tejidos maduros requeridos, incluyendo, osteoblastos, cementoblastos y fibroblastos. 2) Las apropiadas señales reguladoras para la diferenciación y formación de tejidos y 3) Un andamio o matriz tridimensional que soporte y facilite la proliferación celular la cual se llevara a cabo a través de señales angiogénicas que promoverán un nuevo suministro vascular, para la nutrición, crecimiento y homeostasis de las CM, que se han implantado en la zona del defecto.²⁵ Figura 21

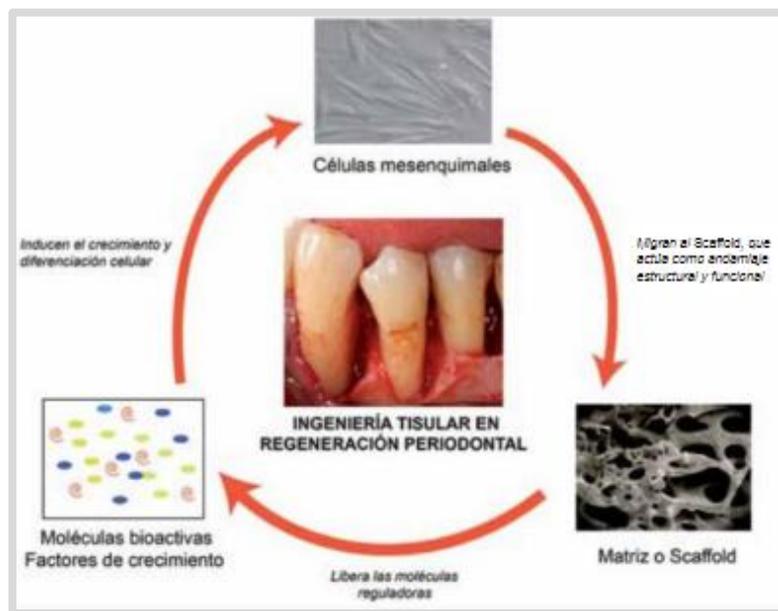


Figura 21 Esquema de la interrelación de los componentes esenciales de los biomateriales compuestos en ingeniería tisular periodontal.²⁰



3.2.1 Andamios

Son una matriz o andamiaje extracelular tridimensional, que crea un ambiente físico-químico y biológico adecuado para el soporte de varios procesos y funciones celulares importantes como lo son, colonización, migración, crecimiento y diferenciación. Durante un periodo de tiempo limitado, sobre el cual se desarrollará la regeneración. ^{25,26}

3.2.1.1 Características de los andamios

Al ser estructuras que constituyen el vehículo para la liberación de células así como para su andamiaje en el reclutamiento y su proliferación debe contar con características especiales como:

Ser biodegradable: lo que significa que la velocidad de degradación debe coincidir con la velocidad a la que se forman los tejidos.

Tener alta porosidad, un diámetro y forma adecuado de poro: para facilitar el cultivo y difusión de nutrientes a través de la estructura de las células.

Gran área de superficie: es decir su arquitectura tridimensional externa debe replicar la anatomía del defecto a nivel interno.

Presentar propiedades mecánicas que soporten las cargas ejercidas por el microambiente, para evitar el colapso del biomaterial, debido a que éste debe reemplazar la función mecánica del tejido dañado, manteniendo también el espacio para que se produzca el crecimiento del nuevo tejido. ²⁷

Y lo más importante ser biocompatible e inmunogénicamente inactiva.

3.2.1.2 Clasificación de los andamios

De acuerdo al tipo de biomaterial utilizado para la fabricación de los andamios éstas pueden clasificarse en:

Naturales:

Son andamios formados de polímeros, polisacáridos o proteínas orgánicas, componentes de la matriz extracelular, cuya ventaja son tener la habilidad de soportar la colonización y proliferación celular similar al tejido natural, ser bioactiva y biocompatible y como desventaja es que carecen de la rigidez estructural deseada para el uso independiente en la zona tratada, por lo que suelen utilizarse en combinación con otros materiales, además de presentar dificultad en su esterilización y purificación de patógenos.²⁸ Dentro de este grupo podemos encontrar gran variedad de materiales y combinaciones como es el caso del colágeno, ácido hialurónico, quitosano, alginato, pectina, agarosa, fibrina, glucosaminoglicanos (GAGs) y la hidroxiapatita (HA).
Figura 22 y 23



Figura 22 Imagen de un Scaffold fabricado de colágena.²⁹

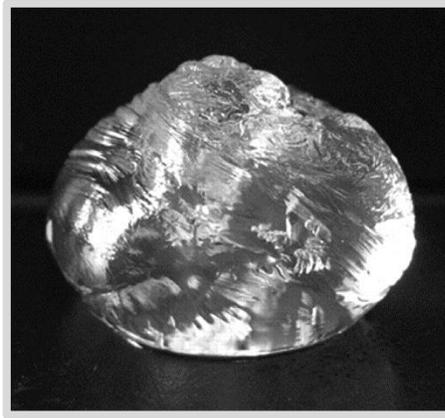


Figura 23 Imagen de una matriz fabricada de alginato.³⁰

Sintéticos:

También conocidas como inorgánicas o permanentes. Entre estos andamios se presentan los:

Polímeros: Cuyas ventajas son que ofrecen facilidad de procesamiento y resistencia mecánica, por lo que se pueden utilizar en zonas de gran carga y tener una tasa de degradación controlada. Dentro de sus desventajas se encuentra su escasa bioactividad y carecer de propiedad osteoinductiva.²⁸

Ejemplos:

Ácido poliglicólico (PLGA), ácido poliláctico (PLA), polidioxanona, policaprolactona (PCL). Figura 24 y 25

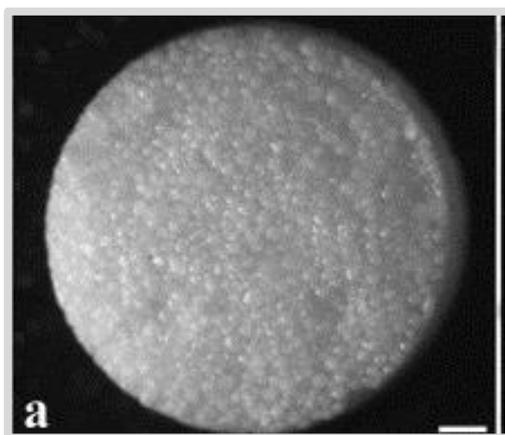


Figura 24 Imagen modificada que muestra un Scaffold fabricado con PLGA.³¹

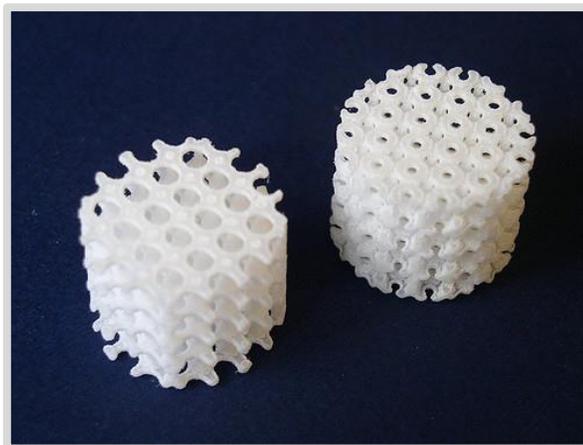


Figura 25 Imagen que muestra un andamiaje de PCL.³²

Cerámicas: Son materiales biocompatibles, osteoinductivos que pueden integrarse con facilidad al tejido óseo, mejorando así su mineralización, y al carecer de proteínas no estimulan ninguna reacción inmunológica, cuya única desventaja es no ser suficientemente fuertes para soportar las fuerzas mecánicas.²⁸ Entre ellos encontramos a: Fosfatos de calcio, vidrios activos, y biocerámicas. Figura 26



Figura 26 Imagen modificada que muestra un Scaffold hecho de fosfato de calcio.³³

Metales: como oro, plata y titanio, en donde el más usado es éste último, por su biocompatibilidad y capacidad de osteointegración.²⁸

Híbridas:

Estos andamios combinan la capacidad de osteoinducción de las apatitas, con la fuerza y versatilidad de los polímeros demostrado en los estudios realizados por Kokubo et al en 1990. Para promover la maduración de los precursores osteogénicos, con la regulación adecuada de osteocalcina y sialoproteína ósea.^{27,28}

En general el andamio que más éxito ha tenido en la regeneración periodontal es el de HA con fosfato tricálcico, el cual induce la formación de hueso, cemento y dentina *in vivo*, junto con un tejido conectivo con características similares a las del ligamento periodontal y un tipo de colágeno tipo I morfológicamente similar a las fibras de Sharpey, que conecta las fibras de ligamento periodontal con el nuevo cemento formado.³⁴

3.2.1.3 Formas de administración de los andamios

La administración de los andamios se ha expandido significativamente en los últimos años, proporcionando nuevas formas de ofrecer terapias. Teniendo como opción la administración en presentación:

- Hidrogeles inyectables y andamios blandos: que se caracterizan por ser de fácil aplicación con capacidad de localizar, concentrar, retener y distribuir las células en el sitio de colocación para su proliferación y diferenciación.

En la presentación de hidrogel, podemos encontrar a los andamios creados a partir de PLA, PLGA, alginato o fibrina, los cuales tiene una capacidad de moldeado que permite la encapsulación eficaz y homogéneas de CM que pueden introducirse en el defecto de una manera invasiva antes de la solidificación en el sitio deseado. Mientras que los andamios blandos están representados por esponjas de colágeno y gelatina, las cuales se hidratan en el sitio de colocación, para ocupar el espacio deseado. Figura 27

La única desventaja de estas presentaciones es que tienen un tamaño de poro y porosidad reducidos, lo que interfiere con la interconectividad celular.

35

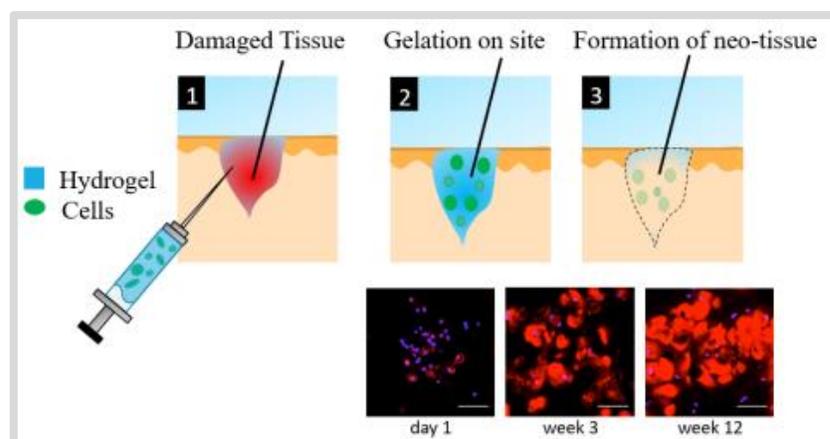


Figura 27 Esquema que representa la colocación de un andamio inyectable.³⁶

- Sólidos: son creadas en 2D por técnica de electrohilado fundamentalmente a partir de materiales cerámicos, por lo que presentan mejores propiedades mecánicas y efectivo mantenimiento del espacio, además de poseer una porosidad adecuada que permite mantener una interconexión con las células que permite el suministro de nutrientes.³⁵

A pesar del material utilizado y conformación espacial empleados el inconveniente de las técnicas de fabricación tradicionales de matrices para la ingeniería periodontal, radica en que no presentan la adecuada complejidad multitisular del periodonto y no producen finalmente la anatomía del área del defecto, por lo que las nuevas tecnologías han abierto paso al diseño y fabricación asistida por ordenador a través de bioimpresoras, mejorando el procesado de las matrices 3D (figura 28).²⁰

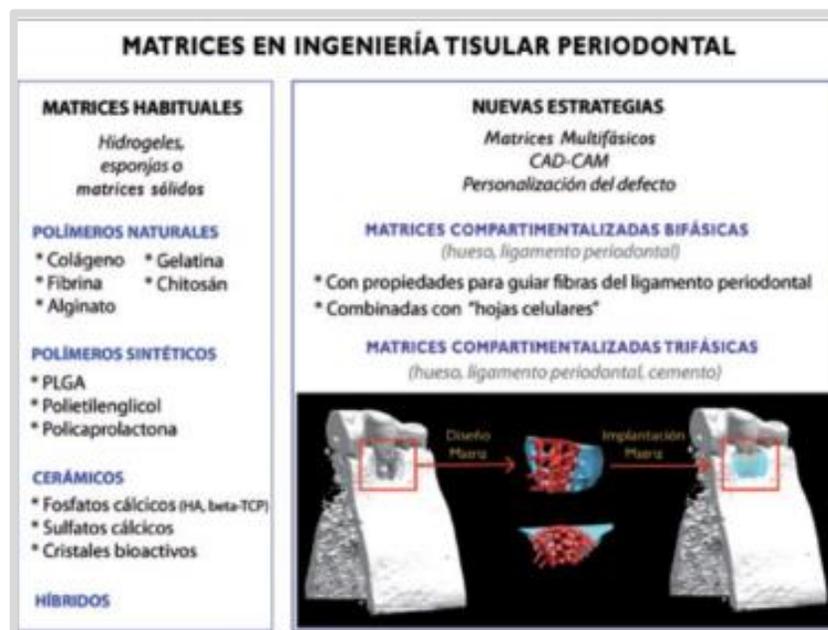


Figura 28 Imagen que muestra la clasificación de las matrices tradicionales y nuevas estrategias basadas en el uso de matrices multifásicas.

- Andamios multifásicos con características predeterminadas que reproducen la geometría y composición deseada, debido a que el diseño se establece a través de la información anatómica real del paciente.

Así como andamios bifásicos compartimentalizados con características específicas para hueso y ligamento periodontal llamadas:

– Fiber-guiding: diseñadas por Park y cols en el 2010, de una matriz híbrida de policaprolactona, PCL o PLGA, en donde se siembran fibroblastos modificados con BMP-7 en el compartimiento óseo y células madre del ligamento periodontal (PDLSCs) en el compartimiento del ligamento periodontal.²⁰ Figura 29

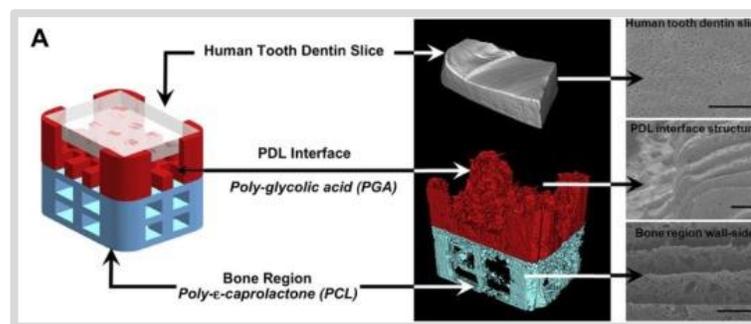


Figura 29 Imagen modificada que representa la estructura de un andamio Fiber-guiding.³⁷

– Y matrices bifásicas compartimentalizadas con hojas celulares: las cuales proveen un mejor manejo, anclaje y estabilidad sobre la dentina radicular. Para la elaboración del complejo óseo y del ligamento periodontal se utilizan PCL y una membrana de PCL, en donde en el compartimiento de hueso se siembran osteoblastos y en la del ligamento periodontal se colocan tres hojas celulares constituidas por PDLSCs.²⁰

Estos andamios compartimentalizados pueden ser también trifásicas, como se muestra, es decir con características específicas para hueso, ligamento periodontal y cemento, simulando la estructura de los componentes del periodonto a través de biomateriales compuestos de PCL-HA, con una microestructura específica de micro canales de distinto diámetro para cada compartimiento. En los cuales se siembra un tipo de célula mesénquimal y una proteína específica para dirigir su diferenciación.²⁰ Figura 30

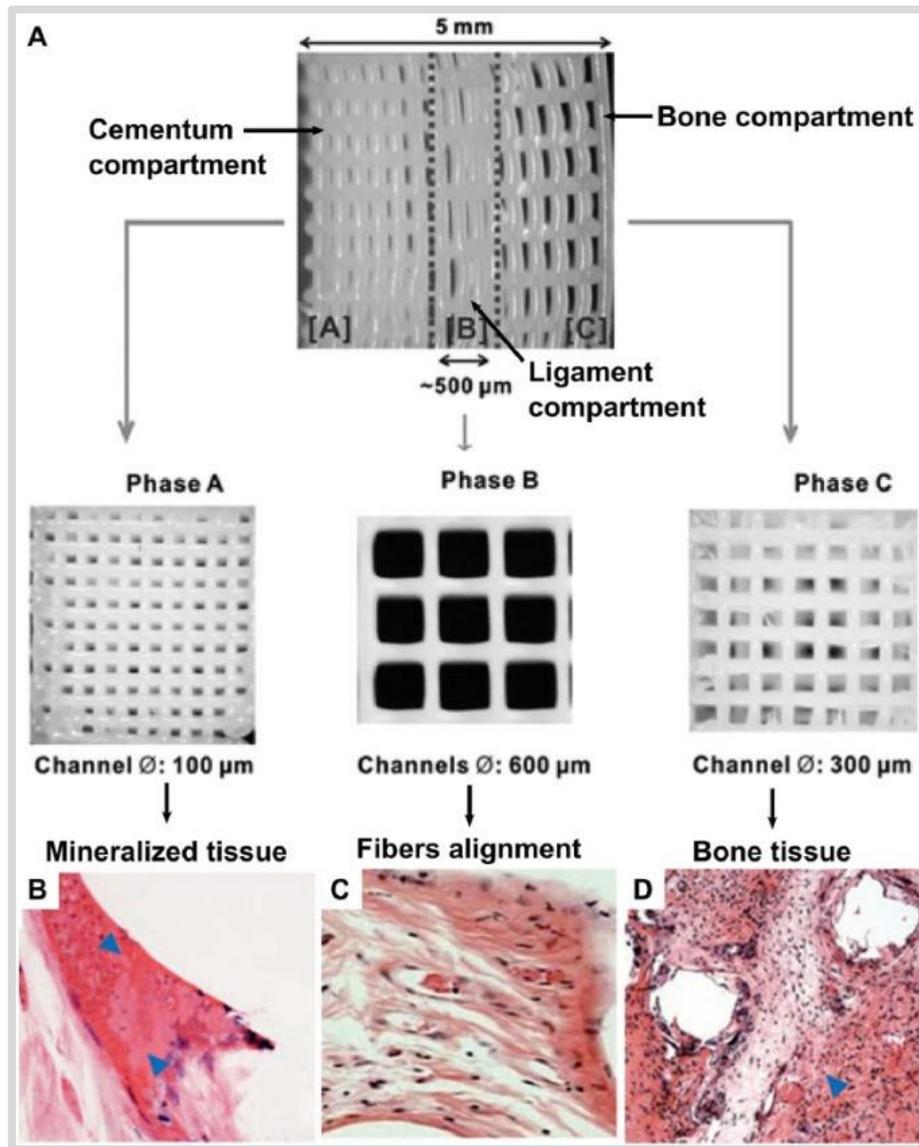


Figura 30 Imagen que muestra los compartimientos de un andamio trifásico.³⁸

Los andamios pueden ser utilizados en 5 terapéuticas que favorecen la regeneración periodontal, las cuales son:³⁹

Terapéutica conductiva: que guía la regeneración del tejido pasivamente, permitiendo la fijación y crecimiento de elementos vasculares y CM progenitoras que residen en la zona del defecto. En ellas el potencial de



regeneración se encuentra limitado debido a la falta de factores biológicos activos y CM en el defecto. Los biomateriales utilizados en esta terapéutica son: HA, fosfato tricálcico y sulfato de calcio

Terapéutica inductiva: este enfoque utiliza un armazón que guía e induce la regeneración del tejido suministrando factores de crecimiento activos, en donde estos se pueden liberar de una manera continua, basándose en el desglose del polímero, para reclutar elementos vasculares y CM de las zonas contiguas. El potencial de regeneración de esta terapéutica es más alto debido a que una mayor cantidad de CM pueden poblar el defecto. Los biomateriales utilizados en esta técnica son: Hueso alogénico, y biomateriales osteoinductivos combinados con proteínas.

Terapéutica basada en células: en ella se utilizan andamios biocompatibles que contengan CM o células diferenciadas obtenidas a través de la separación y cultivo de las células de interés en un laboratorio, para modificar sus receptores superficiales, alterar o cambiar su expresión genética y ser trasplantadas nuevamente al paciente.

Terapéutica basa en genes: utiliza un andamio que lleva genes únicos o múltiples que transforma las células no progenitoras ya presentes dentro del defecto tanto en células progenitoras, como en células de tejidos específicos maduros. Como tal esta terapia no necesita transportar CM al defecto, más bien esta técnica es capaz de señalar a las células presentes en el defecto para diferenciarse en un fenotipo más favorable para el proceso de regeneración.³⁹

Terapéutica basada en RNA: Se basa en los principios de interferencia de RNA (RNAi), un mecanismo de acción novedoso donde el ARN silencia la expresión génica de ciertos genes perjudiciales para el proceso de regeneración.³⁹



3.2.2 Moléculas señalizadoras/ Factores de crecimiento

La disponibilidad de células y sustrato por sí solo no funciona para el propósito de regeneración periodontal, debido a que necesitan mensajes específicos dados a través de moléculas señalizadoras o factores de crecimiento también denominadas polipéptidos inmunomoduladores los cuales ejercen varios efectos sobre los procesos de reparación y regeneración, al ser iniciadores de los procesos de cicatrización, que se pueden colocar en los andamios, para que se unan a los receptores celulares de las CM y así poder controlar su actividad, aumentando la tasa de proliferación, induciendo la diferenciación de las células en otro tipo de tejido, estimulando a las CM para sintetizar y secretar matriz mineralizada así como para inducir la regeneración de tejidos lesionados. ^{26,40}

Entre los principales factores de crecimiento utilizados para la regeneración periodontal encontramos:

Factor	Abreviatura	Fuente de origen	Actividad
Factor de crecimiento epidermal	EGF*	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófago • Célula Mesenquimática • Plaqueta • Glándula salival submaxilar. 	<p>Promueve la proliferación de los queratinocitos, células mesenquimales y fibroblastos aumentando su adhesividad y movilidad. Así como regular la secreción de colagenasa.</p> <p>Continúa....</p>



Factor de crecimiento fibroblástico	FGF-B*	<ul style="list-style-type: none">• Plaquetas• Macrófagos• Células mesenquimales• Condrocitos• Osteoblastos	Estimula mitogénesis, crecimiento y diferenciación de condrocitos, fibrocitos y osteoblastos, y la mitogénesis de células mesenquimales. De igual forma tiene efecto en la diferenciación por su capacidad para controlar la síntesis de colágeno, fibronectina y proteoglicanos.
Factor de crecimiento insulínico tipo 1	IGF-1	<ul style="list-style-type: none">• Células madre mesenquimales• Plaquetas• Macrófagos• Osteoblasto	Acción estimuladora de la síntesis de matriz ósea al aumentar la síntesis de ADN en los osteoblastos y por ende mejora la proliferación de condrocitos, actúa como agente quimiotáctico que favorece la neovascularización. De forma general estimula el crecimiento, potencian la acción de la insulina y regulan la proliferación celular y síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo I. Continúa.....



Factor de crecimiento derivado de plaquetas	PDGF*	<ul style="list-style-type: none">• Plaquetas gránulos α• Macrófagos• Monocitos• Fibroblastos• Células endoteliales• Placenta.	Estimula mitogénesis de células mesenquimales y osteoblastos, así como la quimiotaxis de células de estirpe fibroblástica, glial y muscular lisa. Aumenta la regeneración periodontal y produce mitosis y quimiotaxis en células de linaje odontoblástico así como la estimulación en la producción de colágeno tipo I.
Factor de crecimiento transformante	TGF- β	<ul style="list-style-type: none">• Plaqueta• Matriz ósea• Matriz cartilaginosa• Macrófago• Monocito• Neutrófilo• Células Natural Killer (NK)• Células TH1 activadas	Proliferación de células mesenquimales y células indiferenciadas. Regula la mitogénesis endotelial, fibroblástica y osteoblástica. Síntesis de colágeno y secreción de colagenasas. Quimiotaxis endotelial y angiogénesis. Importante para la señalización de diferenciación de osteoblastos y estimulación de la secreción de matriz de dentina. Continúa.....

Factor de crecimiento endotelial vascular	VEGF	<ul style="list-style-type: none"> • Plaqueta • Leucocito • Fibroblasto 	Aumenta la permeabilidad vascular y angiogénesis
<ul style="list-style-type: none"> • Usados para incrementar el número de CM. ^{34,41} <p>Tabla modificada ²⁷</p>			

Bone Morphogenetic Proteins (BMP)

Son factores de crecimiento multifuncional que pertenecen a la súper-familia de proteínas TGFβ, cuya acción es inducir la formación de hueso nuevo, cartílago y tejido conjuntivo a través de la diferenciación de las células mesenquimales.

En la regeneración periodontal las BMP con mayor interés son ⁴²:

BMP	Abreviatura	Acción	Localización
Bone Morphogenic Protein - 2	BMP-2	<p>Osteoinductora</p> <p>Función en la embriogénesis</p> <p>Función en la formación ósea a través de la diferenciación de osteoblastos, adipocitos y condrocitos.</p> <p>Pueden influir en la actividad osteoclastica.</p> <p>Presente en la reparación de huesos blandos, reborde alveolar y espina bífida.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hueso • Bazo • Hígado • Cerebro • Riñón • Corazón • Placenta
Bone Morphogenic Protein - 3	Osteogenin	<p>Osteoinductora</p> <p>Interviene en la diferenciación condrogénica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmón • Riñón • Cerebro • Intestino • Continúa....



Bone Morphogenic Protein – 7	OP-1 Proteína osteogénica	Osteoinductora. Función en la embriogénesis Activa en la reparación de huesos largos, reborde alveolar y espina bífida. Interviene en la diferenciación de osteoblastos, condroblastos y adipocitos.	<ul style="list-style-type: none"> • Glándula adrenal • Cerebro • Ojo • Riñón • Pulmón • Placenta • Bazo • Músculo estriado
-------------------------------------	------------------------------	---	---

Debido a que el periodonto está compuesto de varios tejidos la combinación de los factores de crecimiento es interesante. Por ejemplo:

Para una adecuada diferenciación osteogénica y cementogénica se utiliza: BMP-2, BMP-7 Y VEGF, lo cual promete reparar defectos óseos.

En una diferenciación fibroblástica se usa: FGF-2 y TGF-β, para regular la formación de colágeno tipo I.⁴³

3.2.3. Células Madre

El componente más crítico para la regeneración es elegir la población de células madre (CM) adecuada, por lo que muchos estudios han dirigido su investigación hacia la posibilidad de obtener CM de alta calidad en fuentes fáciles de abordar.

El termino células madre fue propuesto por el profesor Ernst Haeckel, en el año 1868 (siglo XIX) y posteriormente se han ido introduciendo otros sinónimos como son: células troncales, células tronco, células precursoras, células progenitoras y células estaminales.

Todos estos términos son utilizados para referirse a una célula, indiferenciada con capacidad de dividirse a través de la mitosis

(auto-renovación) y de dar lugar a tipos celulares más especializados (diferenciación), es decir es capaz de propagarse y generar CM adicionales, mientras que parte de su progenie puede diferenciarse y madurar a lo largo de múltiples linajes, dando lugar a una amplia gama de células especializadas tanto morfológica como funcionalmente, que dependiendo de las señales intrínsecas moduladas por factores extrínsecos pueden causar su autorenovación o diferenciación.⁴⁴

3.2.3.1. Características generales de las células madre

Las CM se diferencian de otras células a través de las siguientes características.

- División celular simétrica y asimétrica es decir tienen la capacidad de producir una CM y una célula diferenciada, mediante una división celular asimétrica o mantener el número constante de CM, a través de la división simétrica para poder incrementar su población después de una pérdida de las mismas. Figura 31

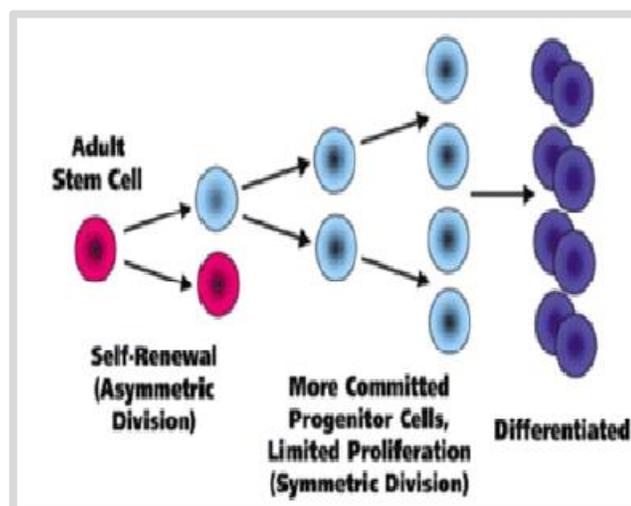


Figura 31 Esquema que muestra la diferenciación de las CM adultas.²⁴



- Auto-renovación: Dada por la actividad de la telomerasa, una enzima que contiene componentes de proteína y ácido ribonucleico (RNA), cuya función es aumentar y mantener la longitud de los telómeros de acuerdo con la edad, para que no se produzcan daños en el ácido desoxirribonucleico (DNA).⁴⁵
- Pluripotencialidad: es decir poder diferenciarse en otras células a través de los factores reguladores que son: a) proteína de unión octameric-4 (oct-4) al DNA, b) factor de transcripción SRY-box que contiene el gen (sox-2) y c) proteína de codificación homeobox nanog (nanog).
- Estrategias citoprotectoras: habilidad de resistir agentes citotóxicos, mediante un sistema de detoxificación basado en enzimas o de exportar rápidamente xenobioticos nocivos.⁴⁵

3.2.3.2 Clasificación de las células madre

Las CM se pueden clasificar según su origen y potencial de diferenciación.

3.2.3.2.1 Según su origen

- Embrionarias: derivan del embrión en su etapa de blastocisto, es decir tiene origen cuando el espermatozoide fecunda al ovocito, formando una célula diploide que se conoce como cigoto, la cual se caracteriza por ser totipotencial, después el embrión experimenta varias divisiones mitóticas, en donde las primeras células hijas se denominan blastómeras, células totipotenciales que pueden dar origen a un individuo completo. Al formarse de 8 a 16 blastómeros se denomina mórula y las células totipotenciales empiezan a diferenciarse dando origen al blastocisto, el cual se da a los 4 o 5 días después de la fecundación, y consiste en la formación de una esfera con una capa externa llamada trofoblasto, que facilita la implantación, el

blastocelo que es una cavidad llena de líquido y una masa celular interna llamada embrioblasto.⁴⁶ Figura 32

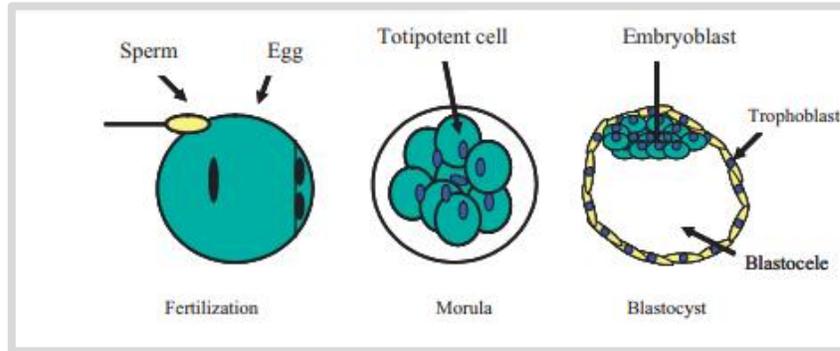


Figura 32 Esquema de las primeras etapas del desarrollo embrionario. Células que participan en la fecundación y estructuras que conforman la mórula y blastocisto.⁴⁵

Estas células se pueden obtener a partir de mórulas, blastocitos completos, y por inmunocirugía del macizo celular.²⁴ Estas fuentes requieren la manipulación de embriones, con lo que suscitan problemas éticos, controversias y opiniones divergentes.⁴⁷

- Posnatales o adultas: Son células posnatales indiferenciadas, que están presentes en tejidos u órganos, importantes en la homeostasis del organismo, debido a que su diferenciación es según la necesidad que se tenga como desgaste, apoptosis o daño. Estas células son adaptables a las variaciones de temperatura, pH y exposición de tóxicos. Aunque su capacidad de diferenciación es restringida, pues solo son capaces de generar células del tejido que representan y solo bajo ciertas condiciones, pueden diferenciarse en células de diferentes linajes.⁴⁶

- Células pluripotentes inducidas o iPS (del inglés, induced Pluripotent Stem cells): fueron descubiertas por el Dr. Shinya Yamanaka en el año 2006 en la células de la piel al insertar cuatro genes de pluripotencialidad Oct4, Sox, KLF4 y c-Myc, logrando así una reprogramación celular nuclear, con capacidad de diferenciación hacia tejidos de las tres capas germinales.⁴⁸



3.2.3.2.2 Según su potencial de diferenciación

- Células troncales totipotenciales: Estas células tienen la capacidad de originar a todas las células de un embrión, es decir originan los tejidos del ectodermo, endodermo y mesodermo (hojas blastodermicas) y tejidos extraembrionarios; saco vitelino, alantoides, amnios y corion. Estas células tienen su origen cuando el espermatozoide fertiliza al ovocito, formando la célula diploide conocida como cigoto.

- Células troncales pluripotenciales: Derivadas del embrioblasto, también llamado masa o macizo celular interno del blastocito. Son capaces de formar todas las células de las tres capas germinativas (endodermo, mesodermo y ectodermo).

- Células troncales multipotenciales: Son células que sólo pueden generar células de su misma capa o linaje de origen embrionario, con propiedad autorrenovable es decir que pueden dividirse repetidamente para repoblar un tejido o pueden presentar poca actividad.

- Células troncales oligopotentes: Tienen la capacidad para desarrollar un conjunto de tipos celulares, pero muy reducido

- Células troncales unipotentes: Se diferencian en un solo tipo celular.⁴⁴ Figura 33

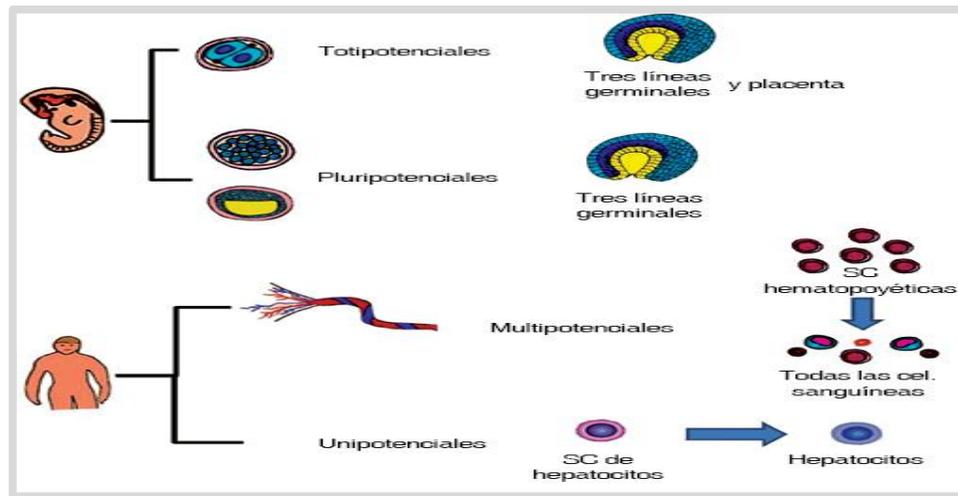


Figura 33 Esquema de la clasificación de las células madre.⁴⁵

3.3 Tipos de células madre utilizadas en la Regeneración Periodontal

Actualmente la fuente más usada para extraer CM adultas fue descubierta por Friedenstein y Owen en los años 70s a través de las células madre mesenquimales humanas (MSC) pluripotentes, también llamadas células de estroma medular, unidades formadoras de colonias fibroblastoides, precursores estromales o células adultas progenitoras multipotentes (MAPCs). Las cuales se pueden obtener a partir de varios tejidos adultos, por lo que la Sociedad Internacional de Terapia celular (ISCT) en el 2006 propuso tres criterios para definir las.

- 1.- Ser adherentes en cultivo.
- 2.- Expresar los antígenos CD73, CD90 y CD105 y ausencia de antígenos hematopoyéticos como CD34, CD45, CD14 marcadores de monocitos, macrófagos y linfocitos B.
- 3.- Ser capaces de diferenciarse hacia células de origen mesodérmico como osteocitos, condrocitos y adipocitos *in vitro*.⁴⁹



A parte de tener como marcador de linaje la molécula 5 actonucleotidasa, cuya acción está relacionada con los mecanismos de adhesión celular y propiedades biológicas que las hacen buenas candidatas para ser empleadas en la terapia celular como a) amplio potencial de diferenciación, b) secretar factores tróficos que favorecen la remodelación de tejidos, c) capacidad de soporte hematopoyético, y d) tener capacidad inmunosupresora lo que las hace candidatas prometedoras para el uso en la terapia regenerativa.⁴⁹

Por lo que dentro de este grupo de células madre las que han tenido un uso en la regeneración de tejidos periodontales son:

3.3.1 Células troncales de Médula Ósea (BMSSCs)

Llamadas Bone marrow- derived skeletal stem cells (BMSSCs) fueron las primeras células mesenquimales que se aislaron de linaje esquelético, con capacidad de poder diferenciarse en células identificada en los tejidos periodontales como, osteoblastos, condrocitos y adipocitos, así como en células musculares y nerviosas.⁵⁰

El potencial de regeneración de estas células fue demostrado por el Dr. Carini et al, jefe de Cirugía de la clínica Dental Hospital San Gerardo, Monza (2011), en el siguiente tratamiento piloto de 7 pacientes⁵¹:

- Criterios de inclusión: pacientes con periodontitis crónica severa con un valor inferior de 8 mm en por lo menos dos sitios, banda de encía adherida suficiente para manipulación quirúrgica de los bordes y anclaje de sutura.
- Criterios de exclusión: sujetos con patologías sistémicas, mujeres embarazadas o en lactancia, fumadores (más de 10 cigarrillos al

día), control personal de placa alto, y puntuación de sangrado bucal completo.

➤ Tratamiento pre implantación celular: fase 1 periodontal, motivación e instrucción de higiene oral, sesiones de raspado y alisado radicular. Verificado y corregido la presencia de trauma oclusal, ferulización de dientes con movilidad.

Tres meses después de terminar la fase 1 se realizó revaloración periodontal con una sonda CP-15UNC Hu–Friedy y toma de radiografías intraorales de los sitios de interés.

Presentando el siguiente caso:

➤ Paciente masculino de 40 años de edad.

➤ Estado periodontal: haciendo el examen radiográfico y sistemático intraoral, se han observado diferentes defectos óseos, en particular defectos periodontales con valor de 8 mm en el diente 1.7 en la zona distal, con afectación a furca grado II, (figura 34) y un valor de 7 mm en la superficie distal del 4.5 (figura 35).⁵¹

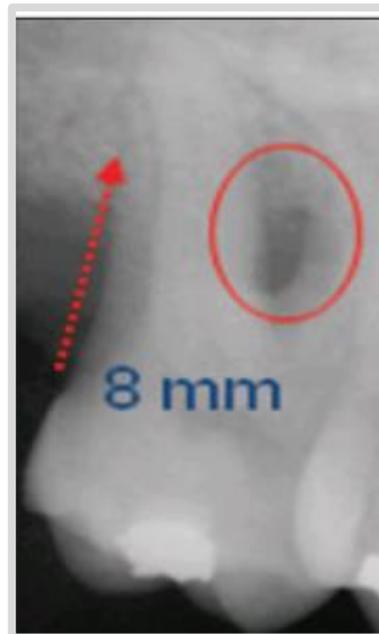


Figura 34 Déficit periodontal preoperatorio diente 1.7

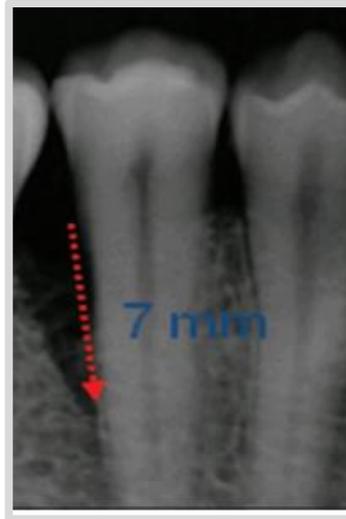


Figura 35 Déficit periodontal del diente 4.5

- Obtención de células madre: las células se obtuvieron mediante extracción de 15 ml de la médula ósea de la cresta ilíaca del paciente.
- Andamio utilizado: Colágeno (® di Gingistat - VEBAS) en donde se obtuvieron un millón de células por 125 mm³ de andamio.
- Intervención quirúrgica: antes de iniciar el paciente realizó un enjuague con clorhexidina al 0.12% durante dos minutos, y se procedió a anestesiarse las zonas con infiltraciones de lidocaína con epinefrina 1:50000. El acceso quirúrgico fue conformado por una incisión intrasural que abarcó por lo menos cuatro dientes en proximidad del elemento dental relacionado con el defecto periodontal (figura 36). Lo que asegura la instalación de un borde (muco periostio) sin tracción en la ladera lingual y vestibular. Se procedió a la eliminación de todo el tejido de granulación presente en el pulido de la superficie radicular expuesta y a su condicionamiento mecánico por medio de instrumentos manuales y ultrasónicos, así como la sutura preliminar de los bordes de la mucosa por medio de puntos colchoneros verticales no cerrados.⁵¹



Figura 36 Fase quirúrgica.

El defecto periodontal se llenó por la introducción del andamio que contiene las CM cultivadas (figura 37), compactándolo hasta la finalización del defecto por medio de un obturador estéril. Por último se suturó reposicionando el borde hasta la unión cemento adamantino (figura 38).⁵¹



Figura 37 Andamio con BMSSCs.



Figura 38 Injerto en la zona del andamio.

➤ Indicaciones postquirúrgicas: administración del analgésico Nimesulide 100 mg al término de la intervención y 8 horas después durante 5 días, máximo dos veces al día.

Y antibioticoterapia con Amoxicilina y ácido clavulánico dosis carga 2g antes de la cirugía, continuando 1g cada 12 durante 6 días. Así como enjuagues de clorhexidina al 0.12% dos minutos dos veces al día.

Las suturas se eliminaron después de 9 días y se programaron controles semanales para las primeras 4 semanas.

➤ Resultados: durante el periodo de curación no se observaron complicaciones, seis meses después a nivel distal del elemento 1.7 se registra un valor de 4 mm de profundidad de bolsa y una reducción de la pérdida de la furca a primer grado (figura 39). En el nivel distal del elemento 4.5 se registra un valor de 3 mm en la profundidad de bolsa (figura 40), indicando un mejoramiento en ambos defectos en relación al valor inicial. En ninguno de los dos sitios se ha observado recesión gingival cerca de los elementos afectados en la instalación de los bordes quirúrgicos.⁵¹

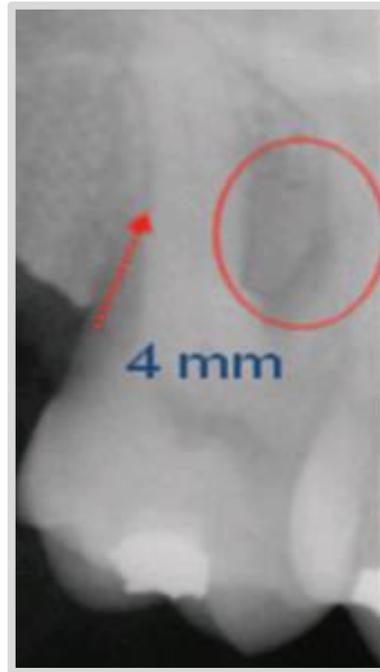


Figura 39 6 meses post-operatorio del diente 1.7.



Figura 40 6 meses post-operatorio del diente 4.5.

3.3.2 Células troncales hematopoyéticas (HSC):

Son las células que forman la sangre y células inmunitarias, las cuales pueden aislarse a partir de la sangre o médula ósea, renovarse a sí mismas y diferenciarse en células progenitoras de linaje restringido, además de desplazarse fuera de la médula ósea y circular por la sangre periférica. Las utilidades clínicas de estas células fueron empleadas en el reporte de un caso clínico realizado por el Dr. Fuentes de la universidad Ayala en el año 2013⁵² cuyo reporte es:

- Paciente masculino de 27 años de edad, con dientes perdidos no restituidos, relación corona-raíz alterada, hiperemia generalizada, contactos deficientes.
- Estado periodontal: bolsas periodontales de 4 a 12 mm y movilidad grado I. El estudio radiográfico demuestra notable pérdida ósea maxilar (figura 41).⁵²



Figura 41 Radiografía dentoalveolar pre implantación celular que evidencia marcada pérdida ósea maxilar en la zona 2.3 y 2.4

- Tratamiento pre-implantación celular: adecuación en la técnica de higiene bucal, control de biofilm, remoción de cálculo y pulido de las superficies dentales e irrigación de las bolsas periodontales con clorhexidina al 0.2%.
- Obtención de las células madre: el paciente recibió tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos (FSC-G) 40 mg/Kg en 4 dosis de 10 mg/Kg cada 12 horas. Para extraer 500 ml de sangre. Y obtener las células madre por sedimentación a través de la adición de Gelofusine al 4% en una porción de 1:6 ml. Obteniendo un concentrado celular de 50 ml con una viabilidad celular del 98% y un contenido de CM de $1 \times 10^9/L$.
- Fase quirúrgica: se realizó un colgajo Kirkland o de bolsillo en los dientes 23,24,25,26 y 27 y pasado 7 días se infundió en cada sitio 1 ml de concentrado celular para un total de 10 ml (figura 42).⁵²



Figura 42 Perforación del maxilar con células madre adultas.

- Indicaciones postquirúrgicas: colutorios de clorhexidina al 0.2% dos veces al día durante 10 días.
Metronidazol 250 mg y amoxicilina 500 mg cada ocho horas durante 7 días.

➤ Resultados: clínicamente a los 7 días no se observó inflamación, la encía mostraba una coloración rosa coral. A los 15 días el paciente refiere sentirse bien y seguro en el acto de la masticación. Pasado un año se realizó el sondeo de las bolsas reales, que evidenció disminución de la profundidad de ésta (figura 43).⁵²



Figura 43 Sondeo 12 meses después de la perfusión de CM.

Se realizó un estudio radiográfico evolutivo en el que se observó formación de hueso y mayor densidad (figura 44).⁵²



Figura 44 12 meses después de la perfusión se comprobó notable regeneración ósea en las zonas afectadas.



3.3.3 Células troncales del tejido adiposo (ASCs)

En el 2001 Zuk et al, identificaron la existencia de CM en el tejido adiposo con capacidad autorrenovadora y multipotencial. Desde entonces, el tejido adiposo ha sido considerado como una fuente de CM, metabólicamente activas, que tienen un papel muy importante en la revascularización de los tejidos dañados. Se ha descrito que las ASCs secretan gran cantidad de factores de la matriz extracelular, citocinas y factores de crecimiento angiogénicos y antiapoptóticos, así como tener la capacidad de diferenciación a células adipogénicas, condrogénicas, osteogénicas y miogénicas. El uso de estas células ofrece una gran ventaja por su fácil procesamiento y mínima morbilidad clínica al ser obtenidas por medio de liposucción.⁵⁰

El potencial de estas células para la regeneración de defectos periodontales ha sido demostrada en algunos estudios preclínicos como el del investigador Mathieu et al, del departamento de ciencias biológica, Toulouse, Francia en el año 2017,⁵³ a través de la inducción de defectos periodontales de la zona molar en ratones por medio de la administración de *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia* durante un mes.

➤ Se utilizaron un total de 24 ratones con 48 defectos periodontales.

➤ Obtención de las células madre: se anestesiaron los ratones mediante administración intraperitoneal de 100 mg / kg de ketamina y 10 mg / kg de xilazina para obtener las células de los tejidos adiposos subcutáneos inguinales.

➤ Andamio utilizado: colágeno tipo I

➤ Fase quirúrgica: se realizó un colgajo lingual gingival bajo microscopía binocular en la primera región molar inferior. Utilizando un diseño de boca dividida: en un lado se aplicaron 2×10^5 CMTA + Green fluorescent Protein (GFP) en 20 μ l de suero fisiológico y 3 mm³ al 2% de



colágeno tipo I como portador y el otro lado se usó como control y se trató sólo con el vehículo. Distribuyendo los resultados a 0,1, 6 y 12 semanas.

➤ Resultados: al final de cada intervalo de tiempo, los ratones fueron anestesiados y sacrificados por dislocación cervical; se recogieron las mandíbulas, se fijaron en formaldehído al 4%, se embebieron en parafina y luego se cortaron a 4 μ m con un micrótomo, usando como tinción la tricrómica de Masson, y fotografiando los resultados bajo un microscopio de luz confocal Zeiss LSM 780. La regeneración ósea se evaluó midiendo la distancia entre la unión cemento-esmalte y la parte superior de la cresta alveolar.

Así mismo se utilizaron análisis de inmunofluorescencia para investigar la distribución de marcadores de tejido mineralizado (BMP-2) y la transformada de Hough para lograr una medida de las fibras del ligamento periodontal

De 1 a 6 semanas después de la cirugía, las células + GFP se identificaron en el ligamento periodontal sólo en sitios experimentales.⁵³

Después de 12 semanas, la regeneración de cemento, la organización de las fibras del ligamento periodontal, la proteína BMP-2 y la expresión de osteopontina fueron mayores en los sitios experimentales que en los controles (figura 45 A, B y C).⁵³

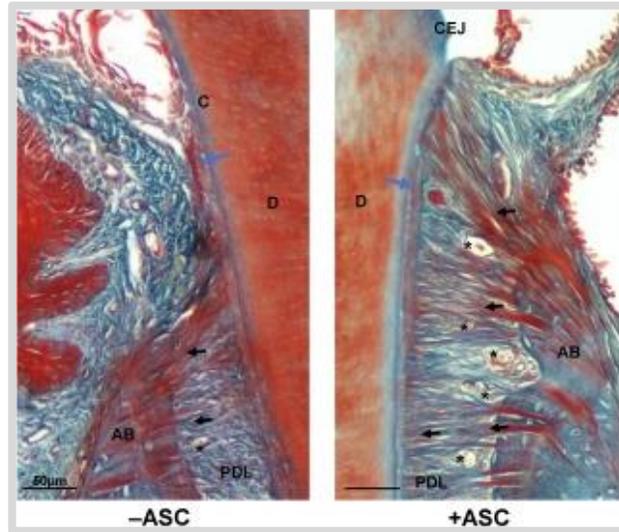


Figura 45 A Sección histológica del periodonto 12 semanas después del injerto La deposición de cemento (flecha azul), la organización de fibras PDL (flechas negras) y el número de vasos (estrellas negras) habían aumentado en la condición experimental.

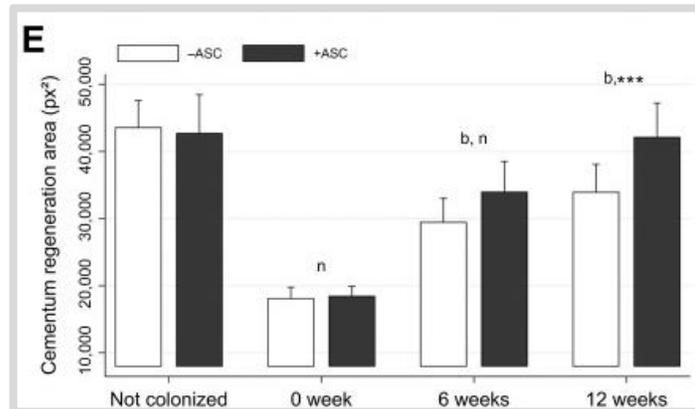


Figura 45 B Para el análisis histomorfométrico de la deposición de cemento. Se empleó una gráfica de barras donde se puede ver en la línea horizontal el tiempo de evolución y en la vertical la cantidad de cemento regenerado en donde el lado control se graficó con barras blancas y el lado injertado con barras negras.

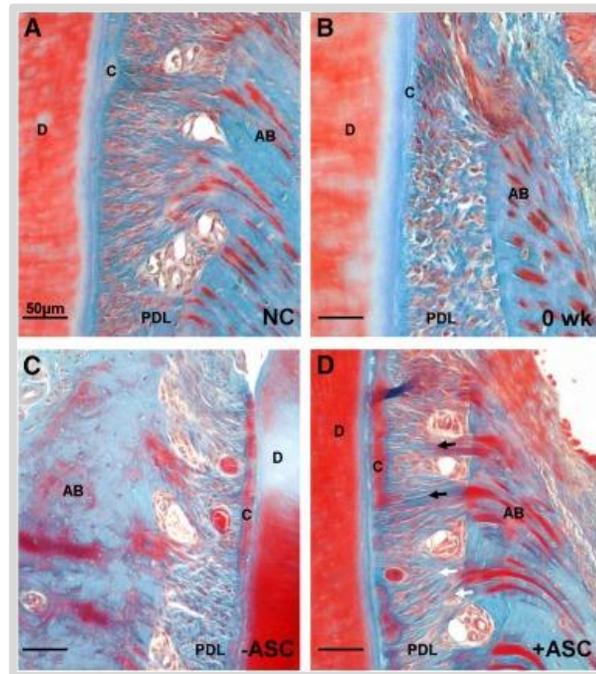


Figura 45 C Injerto de las ASCs (A-D): Secciones histológicas de las fibras sanas (A) y las PDL enfermas antes del tratamiento (0 semanas) (B) y 12 semanas de tratamiento con vehículo (C) o ASC tratados (D) . Las flechas negras indican las fibras horizontales y las flechas blancas las fibras oblicuas.

Por lo que estos datos sugieren que el injerto de ASCs en el periodonto, induce una mejora significativa del 0,001 del microambiente, llevando a una regeneración de los tejidos que sostienen los dientes.⁵³

3.4 Células madre en la cavidad oral

Actualmente la búsqueda de CM adultas ha dado como resultado la obtención de células provenientes de tejido dentario, con capacidad de formar células con carácter osteo-odontogénico, adipogénico y neurogénico.⁴⁴

Varios autores entre los cuales figuran González et al, han dedicado especial atención al estudio de las principales células en la cavidad oral, identificando 4 grupos principales.⁵⁴ Figura 46

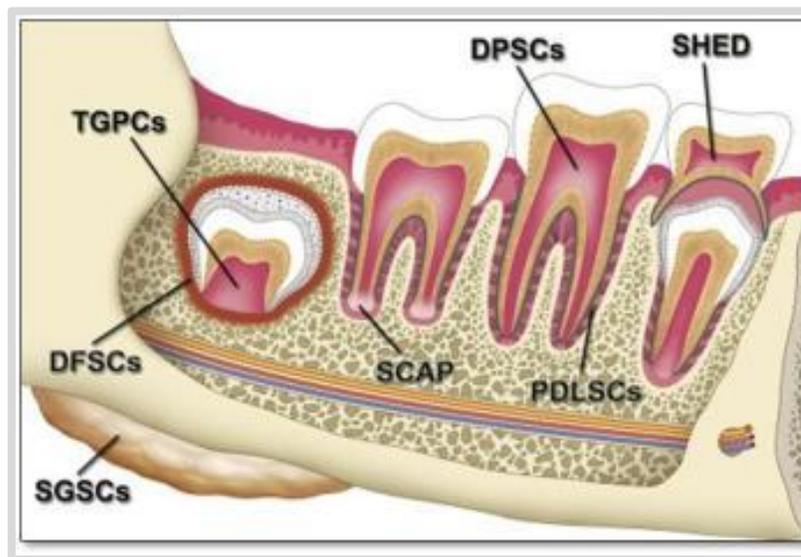


Figura 46 Esquema de la ubicación de las CM dentales.⁵⁵

3.4.1 Células madre en pulpa de dientes permanentes (DPSC cells)

CM dentarias que se aislaron por Gronthos en el 2000,⁵⁶ obtenidas de terceros molares extraídos entre los 19 y 29 años de edad debido a que su producción es muy pequeña (1 por 100 de todas las células) y según aumenta la edad del individuo, la disponibilidad de estas células se ve reducida.³⁴

Sus principales ventajas son el ser autógenas y de baja inmunogenicidad, además de tener la capacidad de regenerar el complejo dentino-pulpar, el cual está integrado por una matriz mineralizada, odontoblastos y tejido fibroso rico en vasos sanguíneos, además de expresar marcadores óseos tales como: sialoproteínas óseas, fosfatasa alcalina, colágeno tipo I y osteocalcina. Estas células fueron utilizadas por Park et al, en el 2011, para comparar su potencial de regeneración en el tratamiento de defectos



periodontales, en donde reportó que solo hubo 0.35 mm de ganancia en los sitios tratados, lo cual reveló que la regeneración periodontal no fue lograda por este grupo celular, por lo que no son las células multipotentes mas ideales para éste fin.⁵⁰

3.4.2 Células madre en pulpa de dientes temporales (SHED Cells)

Aisladas de manera exitosa por Miura et al, en el 2003 a través de manipulación enzimática y sometidas a factores tisulares de crecimiento. Los dientes deciduos exfoliados con pulpa remanente formada de tejido conectivo, vasos sanguíneos y odontoblastos son capaces de convertirse en células nerviosas, adipocitos, osteoblastos y odontoblastos cuando son cultivadas *in vitro* con un medio específico. *In vivo* estas células pueden inducir a la formación de la dentina.²⁸

A pesar de que se ha demostrado que estas células podrían ser prometedoras para la regeneración ósea, ya que Ma et al en el año 2012, informaron que tanto la SHED fresca como criopreservada eran capaces de reparar defectos óseos de tamaño crítico en ratones inmunocomprometidos, la regeneración periodontal en humanos sigue siendo difícil de alcanzar con éste tipo celular.⁵⁰

3.4.3 Células de la mucosa bucal

Son los queratocitos presentes en la mucosa bucal, que han sido aislados y cultivados en suero, expresando totipotencialidad y capacidad de reparar defectos de lesiones cutáneas de baja intensidad. Por lo que no son aptos para la regeneración periodontal.⁵⁷



3.4.4 Células madre presentes en espacios periodontales (PDLSC)

Son las células madre más prometedoras en la ingeniería tisular para la regeneración periodontal, debido a que el ligamento periodontal es uno de los mejores y más completos tejidos conectivos especializados, que ha mostrado la presencia de CM llamadas PDLSC en los estudios realizados por Seo et al, en el 2004 en terceros molares impactados,⁵³ las cuales pueden diferenciarse en: cementoblastos, osteoblastos, condrocitos y adipocitos, por lo que se deduce que contiene células progenitoras que mantienen la homeostasis y regeneración de los tejidos periodontales.²⁸

Con habilidad inmunomoduladora debido a que posee baja inmunogenicidad debido a la ausencia de HLA-II e inhibición de la proliferación de las células T alogénicas a través del aumento de la ciclooxygenasa 2 y prostaglandina E2, además de suprimir la proliferación, diferenciación y migración de células B a través del contacto célula - célula.

Las propiedades regeneradoras de estas células están reguladas por factores como:

Origen celular: principalmente las PDLSCs pueden ser recolectadas de:

- Tercio medio de la raíz de dientes permanentes extraídos las cuales se denominan: (r-PDLSCs).
- Paredes alveolares (a-PDLSCs): obtenidas del ligamento periodontal remanente en las paredes alveolares las cuales comparadas con las r-PDLSCs tienen una habilidad proliferativa más alta, así como diferenciación osteogénica y adipogénicas más favorable.
- Raíces de dientes deciduos (d-PDLSCs): las cuales tienen gran proliferación, alto potencial de diferenciación osteogénica, adipogénica, y condrogénica, que las derivadas de dientes permanentes (p-PDLSCs).
- Raíces de dientes supernumerarios: las cuales tienen mayor eficiencia de diferenciación en adipocitos y osteoblastos.⁵⁸



Edad del donador: las PDLSCs obtenidas de donadores de edad avanzada tienen menor capacidad de regeneración comparadas con las donadas por donadores jóvenes. Lo cual fue demostrado por los estudios realizados por Zhang en donde se encontró que la habilidad de proliferación y migración decrece cuando la edad del donador incrementa, por lo que los pacientes ideales para la obtención celular son los menores de 30 años.

Tipo celular, autólogo: obtenido del mismo paciente, que tienen como ventaja no desarrollar respuesta inmunológica, y como limitación el número insuficiente de células que pueden aislarse de los tejidos. Debido a que generalmente se requieren grandes cantidades de células para la eficacia terapéutica. Así como el tiempo prolongado para realizar un cultivo extensivo *in vitro* debido a que algunas estrategias autólogas pueden implicar semanas o meses de bioprocesamiento *ex vivo* lo cual puede aumentar el riesgo de contaminación celular.⁵⁸

Dependiendo del control de asepsia, calidad y manejo del producto

Alogénico: Es decir las células son obtenidas a partir de otro individuo por lo que requieren las siguientes pautas de seguridad biológica:

- Las PDLSC deben estar libres de contaminación durante el aislamiento y el cultivo.
- Ser sometidas a pruebas de detección de virus, incluidos los tipos 1 y 2 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la leucemia de células T (HTLV).
- Pruebas de histocompatibilidad.
- Estar libre de contaminación por bacterias, hongos y micoplasmas al principio y al final del cultivo celular.⁴³

Teniendo como ventaja obtener un mayor número disponible de células que disminuye el tiempo de procesamiento *ex vivo* y como desventaja ver cómo responde el sistema inmune al trasplante celular es decir sí éstas células son reconocidas por el huésped como "extrañas", el riesgo de rechazo y



patologías asociadas puede ser mayor que el beneficio potencial para el paciente.⁵⁸

Para lo cual es importante saber cómo reacciona el cuerpo después del trasplante celular:

Ya que generalmente la inmunogenicidad de una célula humana depende de su expresión de antígenos de histocompatibilidad principal (MHC) clase I y II, lo que permite al cuerpo distinguir entre sus propias células de células extrañas. En donde las células trasplantadas humanas expresan un nivel bajo de antígenos del MHC de clase I, lo cual es regulado con el proceso de diferenciación.⁵⁹

Condiciones de cultivo: las recomendaciones óptimas para su desarrollo son:

- Ser colocado en 10 ml de solución buffer de Hanks, suplementado con 5% (v/v) de suero bovino fetal, 50 U/mL de penicilina y 50 µg/mL de estreptomicina.⁶⁰
- Ser cultivadas en colágeno tipo I.
- Inducir una hipoxia de oxígeno al mantenerlo al 2 % debido a que el potencial de diferenciación es más prometedor debajo de esta cifra.⁴³

Método de trasplante: las CM se pueden aislar y expandir en cultivo antes del trasplante o se usarse con mínima manipulación después de la obtención y luego administrarse mediante una de cuatro estrategias.

1.- Con materiales inyectables donde las células son infiltradas directamente en el periodonto enfermo, donde se espera que se muevan al sitio de interés o permanezcan en el sitio de inyección y funcionen a través de la secreción de mediadores tróficos para provocar reacciones regenerativas participando directamente en la construcción de tejidos (figura 47 A).

2.- A través de un andamio en donde las células pueden sembrarse en un vehículo material, que es típicamente un polímero biodegradable, y luego implantarse en el sitio de la lesión (figura 47 B).

3.- Por medio de la formación de tejidos in vitro, a través de la proliferación y diferenciación celular en un andamio que sirve como plantilla para guiar la formación de tejido por medio de un biorreactor, en condiciones controladas donde las construcciones generadas se implantan en un sitio anatómico específico (figura 47 C).

4.- y por ultimo a través del trasplante directo de láminas celulares en los tejidos hospederos (figura 47 D).⁵⁸

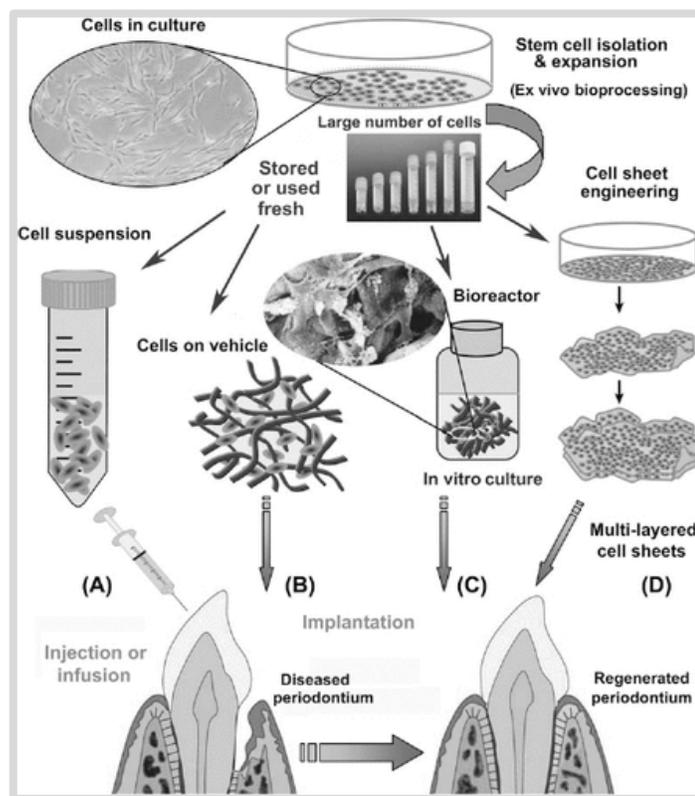


Figura 47 Esquema que muestra los 4 tipos de trasplante celulares utilizados.

La habilidad de regeneración de estas células en el ligamento periodontal fue demostrado por el Dr. Kharidhi del Colegio Dental de Ciencias de Davangere, India en el 2015 cuyos datos obtenidos fueron ⁶¹:

➤ Paciente masculino de 27 años de edad, aparentemente sano, con una queja principal de alojamiento de alimentos en la región del diente inferior derecho desde hace dos años.

➤ Estado periodontal: los hallazgos periodontales revelaron una bolsa periodontal distal al primer molar inferior mandibular derecho (4.6) por medio de una radiografía dentoalveolar que mostró un defecto óseo vertical distal hasta el tercero apical, con ampliación del espacio periodontal en la furcación, con lo que se confirmó el diagnóstico de periodontitis localizada (figura 48).⁶¹



Figura 48 Radiografía dentoalveolar de la primera región molar mandibular derecha; que muestra el defecto óseo vertical y alargamiento del espacio periodontal en el área de la furcación.

➤ Procedimiento pre quirúrgico: se realizó una terapia periodontal inicial que incluyó la educación del paciente, instrucciones de higiene bucal, raspado y alisado radicular así como ajustes oclusales limitados.

➤ Obtención de células madre: por medio del raspado de las raíces del tercer molar superior derecho extraído, así como de las paredes alveolares del mismo por medio de una cureta estéril.

➤ Procedimiento quirúrgico: se elevó un colgajo mucoperióstico distal del segundo premolar mandibular derecho hasta los segundos molares mandibulares derechos a dos milímetros más allá del defecto, para realizar un desbridamiento completo del defecto (figura 49).⁶¹

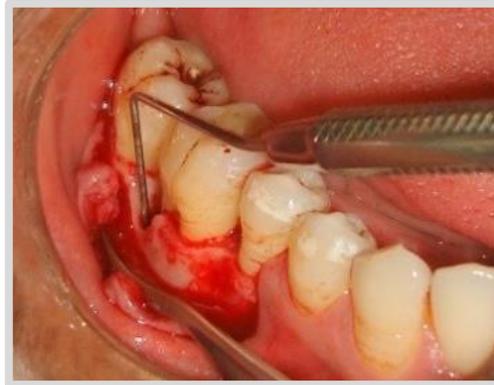


Figura 49 Fotografía que muestra la zona del defecto en el diente 4.6.

Una vez realizado el colgajo se extrajeron las CM autólogas del tercer molar superior derecho para mezclarse inmediatamente con Abgel ©, para preservar la viabilidad de las CM, el cual se cortó en trozos pequeños (1 x 1 mm) en un godete estéril para obtener una masa transferible, al defecto localizado (figura 50 A y B).⁶¹



Figura 50 A Fotografía que muestra la obtención del tejido blando adherido a la raíz del tercer molar extraído.



Figura 50 B Fotografía que muestra la masa transferible consistente en tejido blando adherido al tercer molar extraído, raspado de cemento y raspado de la cavidad alveolar mezclada con Abgel ©.

Una vez colocado el injerto se suturó el colgajo, se colocó apósito periodontal y se citó al paciente en 10 días para el retiro de suturas.

➤ Resultados :

variables	Medición base	Seis meses	Un año
Profundidad de bolsa periodontal	9mm	4mm	3mm
Posición gingival marginal	5 mm	5m (4.5mm)	5mm (4.5 mm)
Pérdida de inserción clínica	8mm	4mm	2mm

Lo cual indica que a un año de seguimiento se reveló 6 mm de ganancia lo cual condujo a un cambio insignificante en la posición marginal gingival.⁶¹ Radiográficamente el porcentaje de relleno del defecto fue del 44.5% con un cambio en la radiodensidad del área tratada, lo que sugiere una mejora en el hueso recién formado (figura 51).⁶¹



Figura 51 Radiografía dentoalveolar del primer molar mandibular derecho al cabo de un año de seguimiento.

Lo que indica que estas células son capaces de regenerar el tejido periodontal con gran porcentaje de efectividad.

Huan et, al y Liu et al, coinciden con lo planteado por González Horta et al, al concluir en sus investigaciones que existen dos nuevos grupos de CM en la cavidad bucal.⁵⁷

3.4.5 Células madre del folículo dental (DFOCs)

El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea al OD y PD del germen del diente permanente en formación. Éste tejido contiene células progenitoras que forman el periodonto, cemento, ligamento periodontal, y hueso alveolar.²⁸ Que han sido aisladas del FD de terceros molares impactados por Morsczeck et al, en el 2005, y son semejantes al resto de las CM de origen dental aunque en menor número que las demás.

In vivo las DFOCs generan una estructura constituida de tejido fibroso rígido. *In vitro*, estas células muestran diferenciación osteogénica, condrogénica y adipogénica⁵⁷

El potencial regenerador de estas células fue demostrado en el estudio realizado por Park et al, de la Universidad de Seúl en el 2011.⁶²

El cual fue:

- Raza utilizada: 8 perros *Beagle* de 10 meses de edad, con 10 kg de peso, con excelente estado de salud física y bucal.
- Defecto periodontal: se crearon defectos periodontales en la raíz mesial de los segundos y cuartos premolares mandibulares derechos e izquierdos a través de la elevación de un colgajo mucoperiostico para la eliminación de hueso alveolar, para formar defectos apicales envolventes, (figura 52) y lograr la eliminación del ligamento periodontal y cemento radicular por medio de un raspado radicular, seguido se llenaron los defectos periodontales con un material de impresión a base de caucho para inducir una respuesta inflamatoria y prevenir la reparación tisular y se suturó con seda 4-0.⁶²

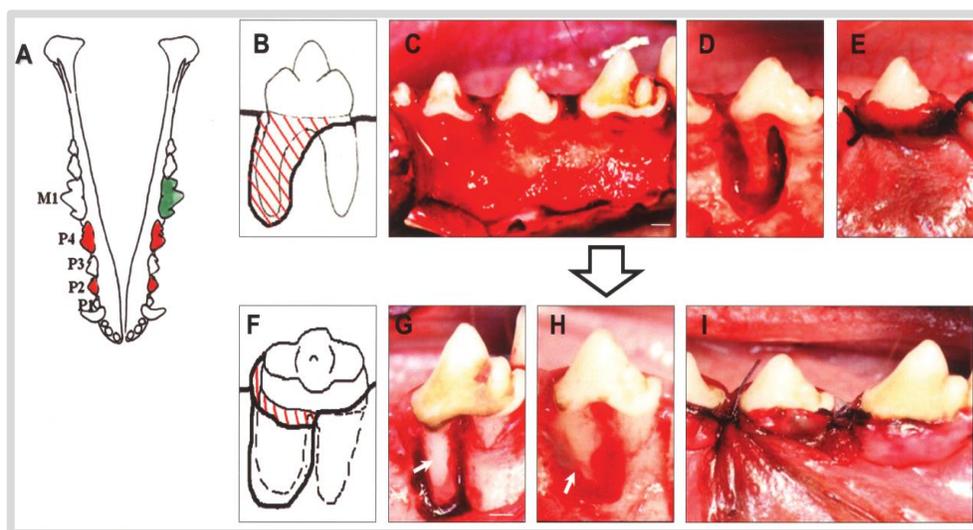


Figura 52 Imagen que muestra el procedimiento y localización de la generación de defectos periodontales creados en los perros *Beagle*.

- Obtención celular: las células fueron extraídas del FD de dientes molares inmaduros.

➤ Fase quirúrgica de implantación: después de 4 semanas de la creación de los defectos periodontales se levantaron los colgajos mucoperiosticos y, a continuación, los materiales de impresión y los tejidos de granulación formados por la inflamación se retiraron con curetas y la superficie de la raíz se alisó y raspó para injertar aproximadamente 6×10^6 de DFOCs en una solución de colágeno tipo 1.

A continuación se les administró a los perros 500 mg de amoxicilina tres veces al día durante 7 días. Y lavado diario dental con 0.5% de clorhexidina durante 5 días.

➤ Resultados: los resultados obtenidos de la semana 0-4 no fueron significativos. A las 8 semanas los perros se sacrificaron y las mandíbulas fueron fijadas en PFA al 4% por 96 horas. Los premolares fueron cortados bucolingualmente en la región de la raíz media. En la interpretación de datos se observó hueso alveolar regenerado así como cemento, y una clase de fibras de Sharpey que forman parte del ligamento periodontal ancladas al cemento y hueso (figura 53 A, B y C).⁶²

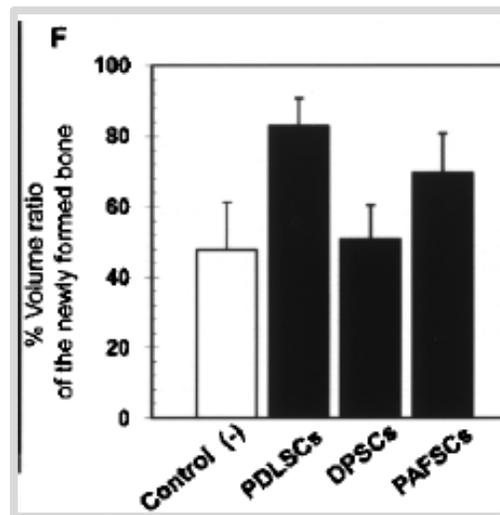


Figura 53 A Gráfica del hueso neoformado.

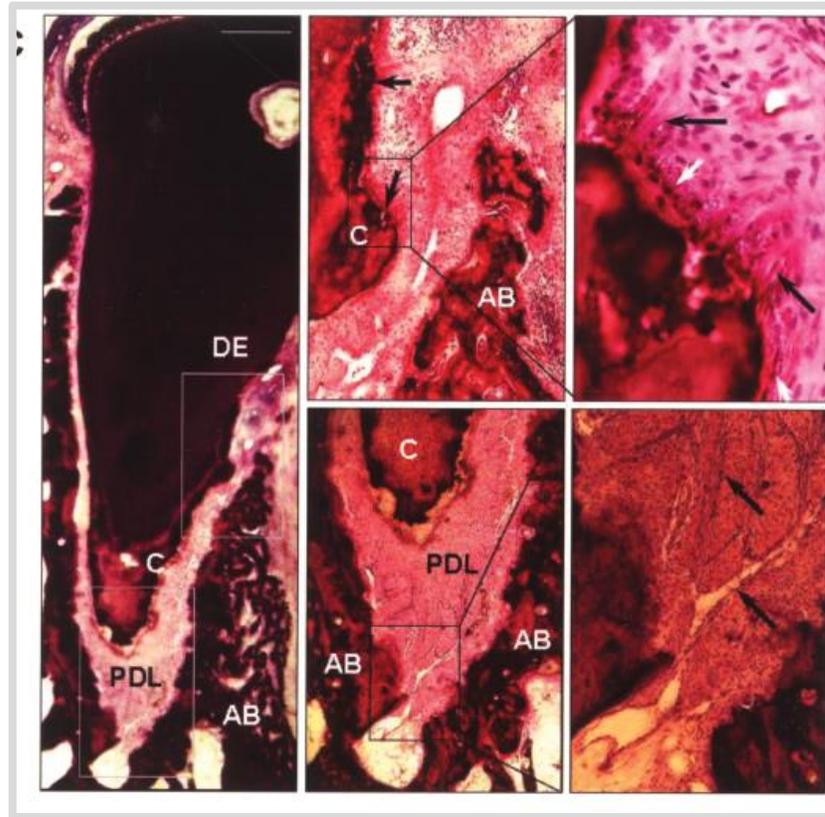


Figura 53 B Imagen histológica de la regeneración de los tejidos periodontales con la tinción de hematoxilina / eosina. Donde se muestra cemento acelular depositado alrededor de la raíz, formación de hueso alveolar y una clase de fibras de Sharpey ancladas al hueso y cemento.

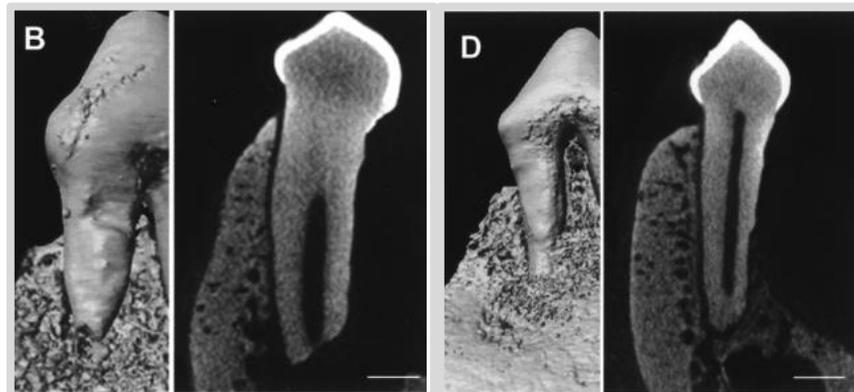


Figura 53 C Imágenes en 3D en micro-CT. B) muestra el defecto sin colocación de DFSCs
D) se observa nueva formación de hueso alveolar.



Lo que demuestra que estas células pueden representar una alternativa para la regeneración periodontal, aunque no son igualmente eficaces como las PDLSCs.⁶²

3.4.6 Células madre de la papila apical (SACP)

Aisladas por Sonoyama et al, en el 2006 son tomadas de la papila apical un tejido blando situado en los ápices de los dientes permanentes, que permite su formación. En donde una fuente excelente de estas células son los terceros molares extraídos mientras experimentan la formación radicular. Sus características son poder diferenciarse en odontoblastos, osteoblastos, adipocitos y células neuronales, además de tener la capacidad de inducir la formación radicular. Está compuesta por células de la papila y la pulpa dental. Las primeras son precursores de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, y las células pulpares son encargadas de formar dentina terciaria.⁵⁷

El uso potencial de SACP para la regeneración periodontal es apoyado por el estudio del investigador Xu et al de la Universidad Xian, China en el año 2009,⁶³ al demostrar que son capaces de formar tejidos de tipo PDL, dentina, cemento y hueso:

- Especie utilizada: ratas *Sprague-Dawley* de 21 días de nacidas.
- Obtención celular: las SACP se aislaron de la región apical de los primeros molares mandibulares en desarrollo y enviadas al laboratorio para su diferenciación.
- Implantación quirúrgica: 8 semanas después del aislamiento celular se realizó un trasplante ectópico con células alogénicas en ratas *Sprague-Dawley*, para esto las células de la papila obtenidas se implantaron en el lado izquierdo de la rata anfitrión y como control, las de la pulpa dental fueron implantado en el otro lado de la misma anfitrión. Para éste procedimiento se usaron aproximadamente 5×10^6 células que fueron

mezcladas con 30 mg de polvo de hueso bovino durante dos horas para después poder ser trasplantadas.

➤ Resultados: los trasplantes fueron recuperados a las 4 semanas después del procedimiento, y fijados con paraformaldehído al 4 % para después descalcificarlos con EDTA al 10% y teñirlos con hematoxilina/eosina. El examen histológico reveló que un total del 90% de la zona implantada con células de la papila mostraba formación del complejo apical formado por hueso alveolar, cemento nuevo depositado sobre la dentina generada que poseía túbulos dentinales, un tejido parecido a la pulpa dental y fibras del tejido de soporte del ligamento periodontal con alto grado de ordenamiento, lo que hace que se parezcan al tejido normal formado durante el desarrollo natural. Mientras que el lado implantado con células de la pulpa solo mostro dentina irregular sin estructura tubular (figura 54).⁶³

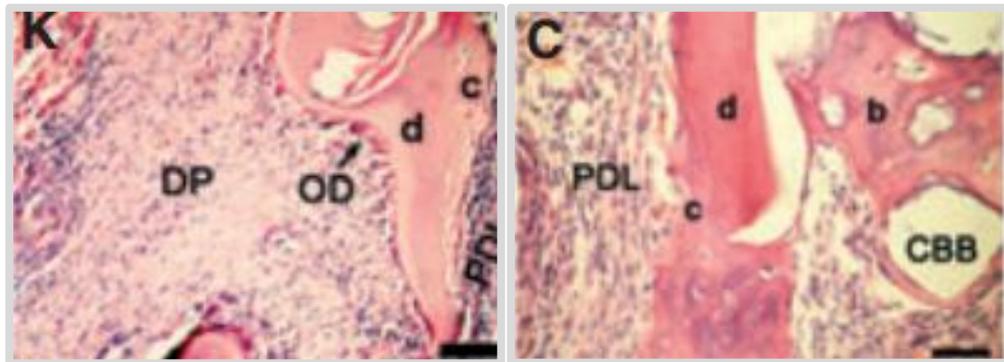


Figura 54 Imagen histológica de la regeneración de los tejidos formados PDL: ligamento periodontal, OD: odontoblastos, d: Dentina. c: Cemento, b: hueso, CBB; hueso bovino.

Lo cual demuestra que las células de la papila apical podrían ser candidatas prometedoras para la regeneración de la raíz del diente humano y el periodonto.⁶³



3.5 Conservación de las células madre

3.5.1 Bancos de células madre

Los bancos de CM son centros especializados que procesan y almacenan la sangre o tejido de donde se van a obtener dichas células. A través de un proceso llamado crio preservación el cual consiste en un proceso de conservación de las células durante largos periodos de tiempo, a temperaturas muy bajas (-196°C), sin que pierdan su viabilidad, puede ser llevado a cabo en el hospital los Ángeles del Pedregal que cuenta con el primer banco especializado en México, donde el procesamiento de la sangre cuesta aproximadamente de 600 a 800 dólares. Y el almacenamiento que es básicamente la renta del espacio en los congeladores 60 a 80 dólares mensuales. En donde cada cultivo obtenido se conserva en sospecha de la necesidad futura de diferenciarlo hacia tipos celulares requeridos para su uso.⁶⁴

3.5.2 Banco de células madre dentales

Son bancos que preservan única y exclusivamente CM dentales, representados en México por Dentcell y Bioedent. En los cuales la obtención del número de CM es muy variable ya que depende de varios factores como: el tamaño del diente, la cantidad de pulpa en su interior, la salud de las CM, las condiciones de transporte del diente, el tratamiento dado al mismo después de su extracción o caída, la eficacia en la extracción, entre otras. Por lo que la cantidad inicial de células puede variar desde algunos cientos de células (500-900) hasta miles (3,000-8,000). Las cuales pueden ser obtenidas de los dientes deciduos que deben ser extraídos por el dentista en el momento correcto de la exfoliación natural. O de dientes permanentes, que deben estar libres de caries y abscesos para garantizar un aislamiento exitoso de CM.

Por lo que el banco Bioeden para lograr la preservación CM vende unos kits que cuentan con lo necesario la extracción dental y empacado. Explicado en dos útiles guías (figura 56 A y B).⁶⁵

Guarda un diente. Salva una vida.

Guía de Extracción

- 1

Llene hasta el tope el tubo colector con leche pasteurizada entera de vaca.
- 2

Enjuague la boca con un antiséptico como Listerine o Digluconato de Clorhexidina por 1 minuto.
- 3

Realice la extracción normal.
 *NO enjuague el diente extraído.
 *La sangre NO interfiere con nuestro proceso.
 *La anestesia NO interfiere con nuestro proceso.
- 4

Coloque **inmediatamente** el diente en el tubo colector que contiene leche.
- 5

Etiquetar el tubo con:
 1) Nombre del Paciente.
 2) Nombre del Padre o la Madre.
 3) Fecha de nacimiento del Paciente.
- 6

Coloque el tubo colector con el diente adentro en el refrigerador en lo que éste es recolectado para su envío al laboratorio en Austin, Texas.
 *NO congelar el diente, sólo refrigerarlo.
- 7

Solicite la recolección del diente inmediatamente al: 01 800 999 3336

* Nota: BioEden no recomienda hacer extracciones con la única finalidad de crío preservar. En el caso de los **dientes permanentes** nuestro laboratorio sólo recibe dientes que sean extraídos por una estricta necesidad odontológica, en caso especiales favor de consultar a oficina central BioEden México.

* Si como parte de algún tratamiento se van a extraer 2 dientes puede **enviar ambos en el mismo tubo**.

* Enviar dientes sanos **sin caries profundas, sin abscesos**. En caso de tener caries incipientes, retirar en boca.

Figura 56 A Esquema del proceso de extracción de dientes temporales o permanentes para la obtención de CM.

Guarda un diente, salva una vida.

BioEden

Guía de Empacado y Envío

- 1 Congelar los paquetes de gel 24 hrs antes. En posición PLANA.
*NO coloque el tubo debajo de ningún gel.
- 2 Coloque el tubo cerrado (que contiene el diente en leche) en la bolsa Ziplock y cierre la bolsa.
*Recuerde llenar la etiqueta correctamente.
*Solamente puede ir 1 tubo en cada bolsa Ziplock.
- 3 Inserte la bolsa Ziplock ya cerrada dentro de la bolsa de burbujas y séllela con la cinta adhesiva.
- 4 Coloque los dos paquetes de gel en la caja de unigel, colocando la bolsa Ziplock sellada sobre estos. Tape la caja de unigel.
*NO coloque el tubo debajo de ningún gel.
- 5 Meta la caja de unigel y las 5 formas de inscripción dentro de la caja de cartón.
- 6 Cierre y selle con cinta adhesiva la caja de cartón.
- 7a Anexe afuera del paquete los siguientes documentos enviados por BioEden:
a) La Guía prepagada de UPS, DHL o FedEx.
b) 3 copias de la factura comercial (commercial Invoice).
- 7b Tenga el paquete listo para cuando se recoja. Solicite la recolección del diente inmediatamente al: 01 800 999 3336

Figura 56 B Esquema que muestra la guía de empackado y envío de los dientes extraídos.



3.6 Aspectos legales

En México, la ley general de salud es la autoridad en la materia, así en su artículo 98 incorpora la creación de una comisión de bioseguridad para la “revisión de investigaciones dedicadas a las técnicas de la ingeniería genética o el uso de radiaciones ionizantes” estableciendo las siguientes bases de investigación:

- a) La investigación deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que la justifiquen, especialmente en lo que refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud.
- b) Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo
- c) Podrá efectuarse solo cuando existe una seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.
- d) Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizara la investigación, o de su representante legal, anexando los objetivos y posibles consecuencias positivas o negativas para la salud.
- e) Solo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones específicas que actúen bajo vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.
- f) El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto.
- g) Los procedimientos deberán ser revisados por comités de investigación, bioseguridad y ético, además de considerar las condiciones legales como son los consentimientos informados.⁶⁶



CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos de la búsqueda sobre la regeneración periodontal con células troncales, demostraron que con el paso del tiempo, ya no es una alternativa futura, es un hecho que cada vez se emplea como una opción más para el tratamiento de defectos óseos, ocasionados en la mayoría de los casos por enfermedad periodontal en donde:

- El empleo de células madre del ligamento periodontal (PDLSCs) son hasta ahora la mejor opción debido a su fácil obtención, y su diferenciación en células necesarias para la regeneración de estructuras periodontales.
- El empleo de moléculas señalizadoras, como BMP-2, BMP-7 Y VEGF así como andamios de colágeno favorecen a la diferenciación celular exitosa, pudiendo generar el tejido deseado en el lugar indicado.
- La técnica de implantación de células troncales por inyección directa, así como la de implantación guiada por andamio han tenido resultados favorables, lo que indica que la utilización del andamio debe ser evaluada según el tamaño del defecto, para lograr una regeneración.
- Debido al desarrollo de la tecnología, en especial al incremento del manejo de las PDLSCs se recomienda a la Universidad Nacional Autónoma de México, en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, creé en un futuro próximo un banco de células madre dentales para su posterior empleo en los tratamientos solicitados, por su concurrida población. Así como, distribuir la solución de Hanks para una adecuada recolección y manejo de células troncales.
- Otra recomendación muy importante, es la de orientar a los cirujanos dentistas que desconozcan la utilidad, recolección y manejo de las células troncales a conocer los beneficios en un tríptico que distribuya la Facultad de Odontología detallando gráficamente como se debe hacer de forma correcta.



- Y de esta manera poder utilizar las células madre en los tratamientos requeridos, en especial para la regeneración de ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular que evitara de esta manera la pérdida de dientes permanentes otorgando así una mejor calidad de vida al paciente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vargas Casillas AP, Yáñez Ocampo BR, Monteagudo Arrieta CA. Periodontología e Implantología. Médica Panamericana; 2016.440p.
2. Lindhe J, Lang NP, Karring T. Periodontología clínica e implantología odontológica. Médica Panamericana. 2009. 590 p.
3. Gomes de Ferrari E, Campos Muñoz A. Histología y embriología bucodental. Médica Panamericana. 2009. 419p.
4. Blog Propdental.Internet. [cited 2017 Oct 16]. Available from: <https://www.propdental.es/wp-content/uploads/2015/02/el-hueso-alveolar.jpg>
5. Slideshare cemento radicular. Internet. [cited 2017 Oct 16]. Available from: <https://image.slidesharecdn.com/cementoradicular-110418131852-phpapp01/95/cemento-radicular-10-728.jpg?cb=1303132886>
6. Blog Embriología bucodental. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: <http://embriologiainfo.blogspot.mx/2012/04/el-esmalte-dental.html>
7. Slideshare lligamento periodontal. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: <https://image.slidesharecdn.com/ligamentoperiodontal-111120114126-phpapp01/95/ligamento-periodontal-2-728.jpg?cb=1321790882>
8. Slideshare ligamento periodontal. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: <https://image.slidesharecdn.com/ligamentoperiodontal-150318194652-conversion-gate01/95/ligamento-periodontal-8-638.jpg?cb=1426726067>
9. Marchesan JT, Scanlon CS, Soehren S, Matsuo M, Kapila YL. Implications of cultured periodontal ligament cells for the clinical and experimental setting: A review. Arch Oral Biol. 2011;56(10):933–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.03.003>
10. Slideplayer bioquímica del periodoto. Internet. [cited 2017 Oct 16]. Available from: <http://slideplayer.es/slide/4871829/16/images/13/La+zona+de+la+encia+libre+que+se+extiende.+entre+diente+y+diente+se..jpg>
11. Blog patología oral. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: <http://odontologia20.com/wp-content/uploads/2014/03/Espacio-Biológico-Periodoncia.png>



12. Albandar J. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002;29(1):177–206. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12102708
13. Nunn. Understanding the etiology of periodontitis: An overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000*. 2003;32(30):11–23.
14. Carranza F, Newman MG, Takei HH. *Periodontología clínica*. 9ª edición. Editorial Interamericana. 2002.901p.
15. Escudero-Castaño N, Perea-García M a., Bascones-Martínez a. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. *Av en Periodoncia e Implantol Oral*. 2008;20(Nº 1):29–34.
16. Instituto odontologico de castellón. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: https://www.odontoespacio.net/images/noticia/noticia_1210.jpg
17. Slideshare alteracions periodontales. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: <http://fsvr.dealmoon.com/dealmoon/ecd/6bd/257/b8a/0fa/237/d43/f48/cf4/a78/52.jpg>
18. Pérez Luzardo B. Periodontitis agresiva: Diagnóstico y tratamiento. *Acta Odontológica Venez*. 2009;211–24. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci%7B_%7Darttext%7B%7Dpid=S0001-63652009000400019%7B%7Dlang=ptt
19. Echevarría García JJ, Blanco Carrión J. *Manual SEPA de periodoncia y terapéutica de implantes : fundamentos y guía práctica*. Madrid. Medica Panamericana. 2005.496p..
20. Sánchez Nerea, Rios Hector GW. Estrategias de Bioingiería Tisular en Regeneración Periodontal Multidisciplinar. *periodoncia Clin No 4*. 2016;4:66–76. Available from: <https://books.google.com.mx/books?id=F5W3CwAAQBAJ&pg=PA66&pg=P>
21. Afrashtehfar Kelvin I., Zerón Agustín. Potencial de regeneración periodontal por medio de células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal. *Rev. Fac. Med. (Méx.)*. 2012 Ago; 55(4): 4-9. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000400002&lng=es.
22. Hunsberger J, Harrysson O, Shirwaiker R, Starly B, Wysk R, Cohen P,



- et al. Manufacturing road map for tissue engineering and regenerative medicine technologies. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(2):130–5.
23. Pérez Borrego Amparo, Domínguez Rodríguez Libia, Ilisástigui Ortueta C. Zaida Teresa. De la terapia celular a la regeneración periodontal. *Rev haban cienc méd.* 2009 Jun; 8(2): .Available from: http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200007&lng=es.
 24. Mani A, Mani S, Marawar P, Shinde SK, Patil ID. Stem cells: A new paradigm in periodontal regeneration. *Int J Med Res Heal Sci.* 2013;2(3):254.
 25. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Aust Dent J.* 2014;59(SUPPL. 1):117–30.
 26. George V T, Thomas NG, John S, Ittycheria PG. The Scope of Stem Cells in Periodontal Regeneration. *J Dent Oral Disord Ther.* 2015;3(2):1–9.
 27. Rendón J, Jiménez LP, Urrego PA. Células madres en odontología. *Rev CES odont.* 2011;24(1):51–8. Available from: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/view/1475/970>
 28. Kanaparthi, Rosaiah, Kanaparthi, Aruna Significance of Stem Cells in Periodontal Regeneration: An Overview. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* 2015;5 (12):954-60. Available from: <http://lawrencepress.com/ojs/index.php/JPBMS/article/view/142>>
 29. Wright medical group. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: <http://www.wright.com/wp-content/uploads/2016/11/BIO-CM-HeroCarousel.png>
 30. The royal society publishing Available from: <http://rsta.royalsocietypublishing.org/content/roypta/368/1917/1981/F3.medium.gif>
 31. Reyes R, Delgado A, Solis R, Sanchez E, Hernandez A, Roman JS, et al. Cartilage repair by local delivery of transforming growth factor- β 1 or bone morphogenetic protein-2 from a novel, segmented polyurethane/polylactic-co-glycolic bilayered scaffold. *J Biomed Mater Res Part A.* 2014 Apr;102(4):1110–20.
 32. Blog 3D print. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: https://c2.staticflickr.com/2/1157/917561286_81c87c6f5d_z.jpg?zz=1
 33. Silva Taís Somacal Novaes, Primo Bruno Tochetto, Silva Júnior



- Aurelício Novaes, Machado Denise Cantarelli, Viezzer Christian, Santos Luis Alberto. Use of calcium phosphate cement scaffolds for bone tissue engineering: in vitro study. *Acta Cir. Bras.* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Oct 17]; 26(1): 7-11.
34. Bartold PM. Stem cells and periodontal regeneration. *Periodontol* 2000. 2006;40(2):164–72.
 35. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials.* 2012;33(27):6320–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.05.048>
 36. Blog Soft matter mechanics lab. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: <https://vernereygroup.files.wordpress.com/2017/01/hydrogel-scaffold.png?w=480&h=246>
 37. Fiber-guiding. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: <https://lh3.googleusercontent.com/5Bgz18qgVGK6PAizbxwbwewyMOijmEMTqE0GAG1SwR2AALGaAQAJpgEzcdQdXlfmjlnR=s153>
 38. andamio trifasico. Internet. [cited 2017 Oct 17]. Available from: https://lh3.googleusercontent.com/kudn8Mt3uQVxSC-YoWV3lnQlwXbiHy7_2lnN5jtyjW7ZzXxustmihYwx_72wwm64ZKDFG04=s85
 39. Intini G. Future Approaches in Periodontal Regeneration: Gene Therapy, Stem Cells, and RNA Interference. *Dent Clin North Am.* 2010;54(1):141–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2009.09.002>
 40. Shalini H D sankari. Stem Cells in Periodontal Regeneration. *J Dent Med Sci.* 2013;12(2):59–63.
 41. Ibero Sagastibelza I, Castro Lara J, Bascones Martínez A. Factores de crecimiento y periodoncia: Una revisión bibliográfica actualizada. *Av en Periodoncia e Implantol Oral.* 2002;14(3):115–28.
 42. Saini R, Saini S, Sharma S. Therapeutics of stem cells in periodontal regeneration. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(1):38–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22470232>
 43. Wenjun Zhu, Min Liang, “Periodontal Ligament Stem Cells: Current Status, Concerns, and Future Prospects.” *Stem Cells International.* vol. 2015:1-11
 44. Santiago Dager E, La O Salas N, Urgellés Pérez , Riesgo Cosme, Alí Pérez N A, Ventajas y usos de las células madre en estomatología. *Medisan.* 2014;18(9):1318-1328. Available from:



<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368445167014>.

45. Mata M, Vázquez GJ, Sánchez V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Perinatol y Reprod Humana*. 2013;27(3):194–9. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/prh/v27n3/v27n3a9.pdf>
46. Arce SRA, Mosqueda M de LJ, Gaona HV, Mas MCR, Cortés MÁC, Ríos MAM. ¿Qué son las células troncales o “células madre”? *Vet México*. 2007;38(1):81–104. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42338108>
47. Pérez J, Garza I, Ortiz R. Células madre. *Med Univ*. 2007;9(36):130–40.
48. Beltrán O, Aplicaciones médicas de las células pluripotentes inducidas paciente-específicas. *rev med*. 2013;21:91–101. Available from: [:http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91029158010](http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91029158010).
49. Zhu B, Liu Y, Li D, Jin Y. Somatic stem cell biology and periodontal regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* . 2013;28(6):e494-502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24278958>
50. Bassir SH, Wisitrasameewong W, Raanan J, Ghaffarigarakani S, Chung J, Freire M, et al. Potential for Stem Cell-Based Periodontal Therapy. *J Cell Physiol*. 2016;231(1):50–61..
51. Carini F, Menchini Fabris G, Biagi E, Salvade A, Sbordone L, Baldoni M. Experimental study on the use of human stem cell therapy in periodontal defects. *Av Periodoncia*. 2011;23(2):97–107.
52. Fuentes-Ayala E, Lourido-Pérez H de la C, León-Amado L, Quintero-Pérez W, Fleitas-Vigoa D, Pérez-Hernández LY. Uso terapéutico de células madre adultas en enfermedad periodontal. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2013;29(4):419–25.
53. Lemaitre M, Monsarrat P, Blasco-Baque V, et al. Periodontal Tissue Regeneration Using Syngeneic Adipose-Derived Stromal Cells in a Mouse Model. *Stem Cells Translational Medicine*. 2017;6(2):656-665.
54. Jesús L, Orta G. Investigación con células madre de origen dentario . Actualización . *Gac Dent*. 2011;223:118–29.
55. HiroshiEgusa. Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources *Journal of Prosthodontic Research*. 2012; 56 (3): 151-165
56. Bedi G, Garg A, Garg H, Arora K. Periodontal regeneration by stem cells therapy. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4(SUPPL. 4):421–5.



57. Betancourt K, Barciela J, Guerra J, Cabrera N. Uso de células madre en el complejo bufocal. *Universidad Ciencias Médicas*. 2011;651–61
58. Lu H, Xie C, Zhao Y-M, Chen F-M. Translational research and therapeutic applications of stem cell transplantation in periodontal regenerative medicine. *Cell Transplant*. 2013;22(2):205–29. Available from:
<http://www.ingentaconnect.com/content/cog/ct/2013/00000022/00000002/art00002?token=00521509089d26e586546243163425b205f5d7d703c44535e4e2663433b393f6a333f25666051fad6f>
59. Lin NH, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells and periodontal regeneration. *Aust Dent J*. 2008;53(2):108–21.
60. Mrozik K., Gronthos S., Shi S., Bartold P.M. A Method to Isolate, Purify, and Characterize Human Periodontal Ligament Stem Cells. *Oral Biol*. 2010;666(1):269–84. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/978-1-60761-820-1>
61. Kharidhi L , Ryana H, Dalvi PJ. Autologous periodontal stem cell assistance in periodontal regeneration technique (SAI-PRT) in the treatment of periodontal intrabony defects: A case report with one-year follow-up. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2017;11(2):123–6.
62. Park J-Y, Jeon SH, Choung P-H. Efficacy of Periodontal Stem Cell Transplantation in the Treatment of Advanced Periodontitis. *Cell Transplant*. 2011;20(2):271–86. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.3727/096368910X519292>
63. Xu L, Tang L, Jin F, Liu XH, Yu JH, Wu JJ, et al. The apical region of developing tooth root constitutes a complex and maintains the ability to generate root and periodontium-like tissues. *J Periodontal Res*. 2009;44(2):275–82.
64. Trasplante de células madre/ Ficha técnica del banco de células madre. [cited 2017 Sep 3]; Available from:
https://www.iwmf.com/system/files/Stem_Cell_Transplantation_Fact_Sheet-Spanish.pdf
65. BioEden Español Stem Cell Storage Bank | BioEden US [Internet]. [cited 2017 Sep 3]. Available from: <http://espanol.bioeden.com/>
66. González Martín Nuria. Las células madre o troncales : su itinerario jurídico en México. 2006;247–60.



GLOSARIO DE TÉRMINOS:

OD:	Órgano dental
PD:	Papila dental
FD:	Folículo dental
LPN:	Linfocitos Polimorfonucleares
PAL:	Periodontitis agresiva localizada
PMN:	Neutrófilos polimorfonucleares
PAG:	Periodontitis agresiva generalizada
HA:	Hidroxiapatita
PLGA:	Ácido poliglicólico
PLA:	Ácido poliláctico
PCL:	Policaprolactona
PDLSC:	Células madre presentes en espacios periodontales
EGF:	Factor de crecimiento epidérmico
FGF:	Factor de crecimiento fibroblástico
IGF-1:	Factor de crecimiento insulínico tipo I
PDGF:	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
TGF:	Factor de crecimiento transformante
VEGF:	Factor de crecimiento endotelial vascular



- RNA: Ácido ribonucleico
- DNA: Ácido desoxirribonucleico
- CM: Células madre
- MSC: Células mesenquimales
- MAPCS: Células adultas multipotentes
- BMSSCS: Células troncales de la médula ósea
- HSC: Células troncales hematopoyéticas
- CMTA: Células troncales del tejido adiposo
- GFP: Green fluorescent Protein
- DPSC: Células madre en pulpa de dientes permanentes
- SHEDs: Células madre en pulpa de dientes temporales
- DFOCs Células madre del folículo dental
- SACP: Células madre de la papila apical