



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

REGENERACIÓN PERIODONTAL MEDIANTE  
INGENIERÍA TISULAR (REVISIÓN DE LA LITERATURA)

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ALONDRA FLORES CHÁVEZ

TUTOR: Dra. LAURA ESTHER VARGAS ULLOA



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.



*No te rindas, por favor no cedas,  
aunque el frío queme,  
aunque el miedo muerda,  
aunque el sol se ponga y se calle el viento,  
aún hay fuego en tu alma,  
aún hay vida en tus sueños,  
porque cada día es un comienzo nuevo,  
porque esta es la hora y el mejor momento,  
porque no estás sola, porque yo te quiero...*

*-Mario Benedetti*



*A mis padres...*

*Gracias a Marcos Flores Zavala y Gabriela Chávez Rivera por ser mi apoyo incondicional, estar conmigo en las buenas y en las malas, dándome siempre su mano y un cálido abrazo, por alentarme a seguir y luchar por mis sueños. Por ser uno de los grandes pilares de mi vida. Este trabajo es para ustedes, los amo mucho.*

*A mi hermano...*

*Gracias a mi hermano Marcos Gabriel Flores Chávez por ser el mejor hermano y compañero de vida, por apoyarme siempre, por los momentos de risas y diversión que pasamos como hermanos en todas nuestras etapas juntos. Siempre podrás contar conmigo. Te amo hermano, este trabajo también es para ti.*

*A mis amigos...*

*Karen Barragán, mejor amiga, jamás olvidaré la vez que nos conocimos, así como nuestra primera clínica, gracias por siempre apoyarme y por las tardes de café que tanto nos gustan.*

*Ehekatzin Mendoza, gracias por enseñarme tanto, por motivarme a seguir mis sueños, por darme lo mejor de ti, por ser un gran amigo y compañero. Gracias a los dos por ser parte de este proceso y ser parte importante de mi vida, los quiero mucho.*



*A mi tutora...*

*Gracias a mi tutora Laura Esther Vargas Ulloa por guiarme en todo momento en la realización de este trabajo compartiéndome sus conocimientos.*

*A la UNAM...*

*Gracias a mi querida universidad, por arroparme desde Iniciación Universitaria y dejarme ser parte de esta gran institución, por permitirme terminar mis estudios y darme los grandes conocimientos que me forman como una profesionalista, dispuesta a dar lo mejor de mí.*



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO I. ANTECEDENTES DE LA INGENIERÍA TISULAR .....</b>	<b>9</b>
1.1 Ingeniería tisular .....	9
1.2 Componentes fundamentales .....	10
1.2.1 Células .....	10
1.2.1.1 Clasificación de las células troncales .....	11
1.2.2 Andamios.....	12
1.2.2.1 Tipos de biomateriales .....	14
1.2.3 Biomoléculas, inductores o factores de crecimiento ....	15
1.3 Técnicas en ingeniería tisular .....	17
<b>CAPÍTULO II. EL PERIODONTO .....</b>	<b>20</b>
2.1 Hueso alveolar .....	21
2.2 Cemento radicular .....	24
2.3 Ligamento periodontal .....	26
2.3.1 Características microscópicas .....	28
2.4 Encía .....	29
2.4.1 División anatómica .....	30
2.4.2 Características microscópicas .....	31
<b>CAPÍTULO III. ENFERMEDAD PERIODONTAL .....</b>	<b>35</b>
3.1 Etiología y microbiota de la enfermedad periodontal .....	35
3.2 Factores de riesgo .....	36
3.3 Características clínicas generales y diagnóstico .....	38
3.4 Estadificación de la periodontitis .....	39
3.5 Grados de la periodontitis .....	42
<b>CAPÍTULO IV. INGENIERÍA TISULAR COMO ALTERNATIVA EN LA REGENERACIÓN PERIODONTAL .....</b>	<b>44</b>
4.1 Células troncales utilizadas en la regeneración periodontal.....	46



---

---

4.1.1 Células troncales mesenquimales .....	47
4.1.2 Células troncales del ligamento periodontal .....	50
<b>CAPÍTULO V. CASOS CLÍNICOS .....</b>	<b>52</b>
5.1 Caso 1 .....	52
5.2 Caso 2 .....	56
5.3 Caso 3 .....	59
5.4 Otros casos .....	62
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>66</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>67</b>



## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la enfermedad periodontal como lo es la gingivitis y periodontitis es la segunda enfermedad bucal más frecuente en México, la primera es la caries dental y la tercera el cáncer oral. Esta enfermedad de origen microbiano, es la principal causa de destrucción de los tejidos de soporte del diente. Por lo que ha sido un tema de preocupación para toda la comunidad odontológica ya que su tratamiento se vuelve complejo y multidisciplinario ya que no solo provoca la pérdida dental sino la pérdida de la oclusión, función, salud y estética bucal.<sup>1</sup>

Al ser un tema relevante, los odontólogos y principalmente los periodoncistas han buscado alternativas en los tratamientos regenerativos que logren un éxito a largo plazo, que en vez de sustituir los tejidos que se han perdido a través de diversos biomateriales, éstos puedan ser regenerados con células del propio paciente y buscar una alternativa con un enfoque totalmente regenerativo.

Esto se puede lograr gracias a la ingeniería tisular, que se ha desarrollado no solo en el área médica sino también en la odontológica y ha logrado grandes avances en temas regenerativos.

En este trabajo, se abordará que es la ingeniería tisular, sus elementos y aplicaciones en temas de regeneración periodontal, es conocido que la enfermedad causante de la pérdida de los tejidos periodontales es la periodontitis.

Es claro el papel tan importante que cumplen las células troncales, en este proceso regenerativo avalado por los casos periodontales que han llevado este nuevo tipo de terapia y han conseguido un gran éxito, lo que demuestra así, que los odontólogos generales y los periodoncistas deben actualizarse y empezar a usar esta novedosa alternativa que tiene un futuro prometedor con técnicas verificadas para su uso en humanos.





## **OBJETIVO GENERAL**

Revisar la literatura actual sobre la regeneración periodontal mediante ingeniería tisular.



## CAPÍTULO I

### 1. ANTECEDENTES DE LA INGENIERIA TISULAR

#### 1.1 INGENIERIA TISULAR

En los últimos años se ha desarrollado dentro de la investigación médica y odontológica, un nuevo campo de conocimiento altamente prometedor, conocida con el nombre de “Ingeniería Tisular”. Los principales objetivos de este novedoso campo están encaminados a la regeneración, reparación o reemplazo bioartificial de tejidos y órganos propios del cuerpo humano, que han sido dañados por diversos factores, tales como trauma, quemaduras, por enfermedades adquiridas como el cáncer o ciertas anomalías congénitas.<sup>2</sup>

La ingeniería tisular es un área multidisciplinar que aplica los principios de la ingeniería y de las ciencias de la salud para el desarrollo de estructuras biológicas, con el fin de generar tejidos que permitan restaurar, mantener o mejorar la función del tejido u órgano primitivo.<sup>3</sup>

La ingeniería tisular actualmente puede manipular las células y cultivarlas para su mayor crecimiento y aprovecharlas para la generación de tejidos. Dicho manejo se da tanto a nivel molecular como a nivel celular, algunos autores como Bartold PM y col. 2006 llaman a tal avance “la era de la medicina y la odontología molecular” debido al enorme desarrollo de tejidos que se está logrando con dicha área. En el campo de la medicina, la ingeniería tisular ha logrado desarrollar cartílagos y hueso a partir de células troncales derivadas de médula ósea, y muchas otras zonas faciales o corporales.<sup>4</sup>

La ingeniería tisular se basa principalmente en cuatro componentes fundamentales:

1. Células
2. Andamios
3. Biomoléculas, inductores o factores de crecimiento



#### 4. Laboratorio y materiales adecuados para el crecimiento celular.<sup>2</sup>

### 1.2 COMPONENTES FUNDAMENTALES

#### 1.2.1. CÉLULAS

El cuerpo humano posee aproximadamente 100 trillones de células, con aproximadamente 260 diferentes fenotipos que se asocian en el espacio y en el tiempo para formar los tejidos y los órganos. Las células que participan en la construcción de un nuevo tejido deben tener capacidad reproductiva; esto es, células en ciclo celular que no hayan entrado todavía en el proceso de diferenciación terminal. Se trata por lo tanto de células troncales capaces de dar origen a células hijas más diferenciadas o quedar indiferenciadas.<sup>2</sup>

Todas las células tienen un linaje o progenie celular y molecular. Las células troncales son totipotenciales y su amplia diferenciación puede formar todos los tipos celulares que integran a un ser vivo. Dependiendo de su estado, la diferenciación torna a células germinales con capacidad pluripotencial que formarán tejidos y órganos. Actualmente, se ha implementado el uso de células progenitoras, también llamadas células troncales (CT) o células madre (CM), obtenidas de ligamento periodontal (PDLSC, por sus siglas en inglés) en la ingeniería tisular para el desarrollo de nuevas terapias de regeneración periodontal. Los primeros trabajos con células troncales de ligamento periodontal se deben a Seo y col. en 2004.<sup>5</sup>

Las células troncales son células indiferenciadas capaces de dividirse y producir células progenitoras con capacidad de dar lugar a células especializadas. Esta capacidad de diferenciación se conoce con el nombre de plasticidad.<sup>6</sup>



### 1.2.1.1 CLASIFICACIÓN DE LAS CÉLULAS TRONCALES

Existen dos tipos de células troncales según su origen:

1. Células troncales embrionarias (CTE): También conocidas como totipotenciales, derivan del embrión de los mamíferos en su etapa de blastocisto.<sup>7</sup>
2. Células troncales adultas o posnatales (CTA): Poseen notables ventajas sobre las mencionadas, pues su manejo resulta más simple, pueden ser autólogas y por tanto, no ocasionan trastornos inmunológicos ni presentan limitaciones éticas o legales.<sup>7</sup>

Las CMA o multipotenciales, también son conocidas como órgano-específicas, ya que generan los tipos celulares del mismo tejido.<sup>8</sup>

La diferencia entre las CTE y las CTA radica en la capacidad de cada una para generar las líneas germinales de un organismo.<sup>8,9</sup>

Las CT también se diferencian según el potencial para formar células especializadas como:

- Totipotenciales, las cuales pueden dar lugar a todo un individuo, cada célula puede desarrollarse en una nueva célula a partir de células embrionarias.
- Pluripotenciales, pueden dar lugar a cualquier línea celular de tejido endodérmico, mesodérmico o ectodérmico.
- Multipotenciales, son células diferenciadas que pueden formar varios tipos de tejido; a partir de tejido fetal, de sangre de cordón umbilical o de células madre posnatales.<sup>6</sup>
- Oligopotenciales, son células del organismo adulto, derivadas de las células troncales multipotenciales, que se conocen como células

progenitoras o precursoras adultas y que son capaces de producir, en ciertas circunstancias y condiciones, un único tipo celular.<sup>10</sup>

- Unipotenciales, son células capaces de generar un solo tipo de célula específica; por ejemplo, las CM en la membrana basal de la epidermis interfolicular, que producen únicamente escamas queratinizadas.<sup>4</sup>

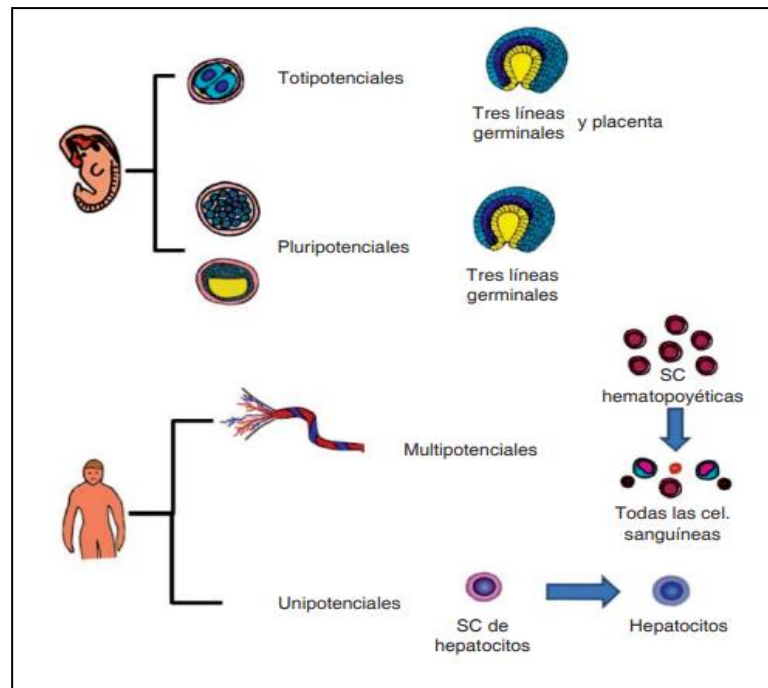


Figura. 1 División por origen y potencialidad de las CT.<sup>8</sup>

### 1.2.2. ANDAMIOS

El término biomaterial designa a aquellos utilizados en la fabricación de sistemas biológicos y que se aplican en diversas ramas de la medicina. Entre las características de los materiales se encuentra la de ser biocompatibles o biológicamente aceptables.<sup>2</sup>

Un andamio, es una matriz principalmente polimérica, biodegradable y bioabsorbible cuya función principal es servir de plataforma de anclaje para la adhesión de células y permitir así su crecimiento.<sup>11</sup>



Los andamios son soportes o estructuras tridimensionales temporales, en los que las células pueden crecer y formar tejidos, por lo que, al momento de diseñarlos y fabricarlos, se deben tener en consideración aspectos que van desde la técnica o método a utilizar para su fabricación, como el control de la topografía y rugosidad de la superficie, porosidad, forma y tamaño de poro, lo cual es importante para aumentar la migración de las células en su interior y en la superficie de los mismos.<sup>12</sup>

La obtención de andamios, permite que estos templetos tridimensionales actúen como una estructura soporte, que debe tener características y propiedades que le permitan biomimetizar el tejido que se pretende regenerar sobre sus bases, es decir, que sirva como una matriz extracelular (MEC) que permita que se dé la adhesión y su posterior proliferación y diferenciación celular.<sup>12</sup>

Las características estructurales de los andamios de ingeniería de tejidos afectan la respuesta de células y deben ser diseñados para soportar la adhesión celular, la proliferación y la diferenciación.<sup>13</sup>

Los andamios son biomateriales que deben satisfacer los requisitos de diseño siguientes:

1. Biocompatibilidad.
2. Conductividad para la fijación y proliferación de células comprometidas o sus progenitores y la producción de una nueva MEC.
3. Capacidad para incorporar factores inductivos para dirigir y mejorar el crecimiento de nuevo tejido.
4. Apoyo del crecimiento vascular para la oxigenación y el transporte de biomoléculas.
5. Integridad mecánica para soportar las cargas en la zona del implante.
6. Controlada y predecible velocidad de degradación no tóxica.



7. Procesamiento sencillo y rentable en formas irregulares 3D de tamaño suficiente para llenar defectos clínicamente relevantes.<sup>13</sup>

#### 1.2.2.1 TIPOS DE BIOMATERIALES

Según su composición los andamios pueden ser:

1. *Naturales, Orgánicas o Biodegradables:* Son construidas a partir de componentes de la matriz extracelular, algunos de estos derivados proteicos son el colágeno, el fibrinógeno, el ácido hialurónico, los glucosaminoglucanos (GAGs), la hidroxiapatita (HA) etc. Presenta como ventajas ser bioactiva, biocompatible y presenta propiedades mecánicas similares a las de un tejido natural. Algunas desventajas son: control limitado sobre las propiedades fisicoquímicas, dificultad en la tasa de degradación, dificultad en la esterilización y purificación de patógenos cuando es aislado de diferentes fuentes.
2. *Sintéticas, Inorgánicas o Permanentes:* Entre estas matrices se presentan los Polímeros, las Cerámicas y los Metales. Dentro de los Polímeros se encuentran: El ácido poliglicólico (PGA) y el ácido poliláctico (PLA) etc, usados ampliamente en el desarrollo de matrices sintéticas en 3-D. Estos materiales son hidrolíticamente degradables, se puede controlar con facilidad la tasa de degradación y además proporcionan versatilidad en la creación de microambientes tridimensionales. Dentro de las desventajas se encuentra su escasa bioactividad.
3. *Cerámicas:* Algunas de ellas son los fosfatos de calcio, vidrios bioactivos, hidroxiapatita y otras biocerámicas, estas favorecen la osteogénesis ya que pueden integrarse con facilidad al tejido óseo a diferencia de los biomateriales blandos, mejorando la mineralización y formación de la matriz.

4. *Metales*: El titanio posee gran biocompatibilidad y alta sinergia con el tejido óseo, usado ampliamente en ortopedia y cirugía oral e incluye dispositivos electrónicos.<sup>6</sup>



Figura 2. Andamio de colágeno.<sup>14</sup>



Figura 3. Andamio de colágeno.<sup>15</sup>



Figura 4. Andamio de células porosas.<sup>15</sup>

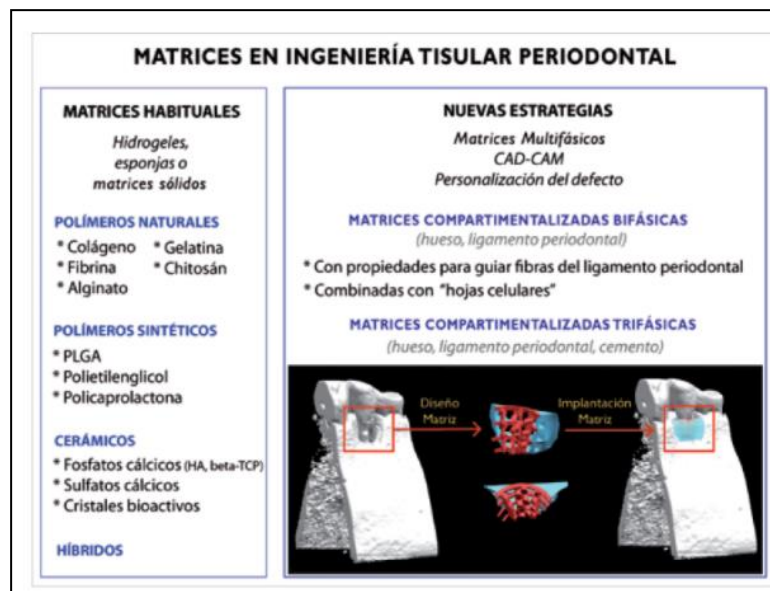


Figura 5. Matrices tradicionales y nuevas estrategias basadas en el uso de matrices multifásicas.<sup>17</sup>

### 1.2.3 BIOMOLÉCULAS, INDUCTORES O FACTORES DE CRECIMIENTO

Son proteínas que se unen a receptores de la célula e inducen proliferación celular y/o citodiferenciación. Muchos de estos factores tienen la capacidad de estimular en mayor o menor grado la división celular en numerosos tipos de células, mientras que otros son más específicos a un solo tipo celular.<sup>18</sup>





Además los inductores o factores de crecimiento, son utilizados para controlar la actividad de las células troncales: para aumentar la tasa de proliferación e inducir la diferenciación de las células en otro tipo de tejido, que estimulan a las células troncales para sintetizar y secretar matriz mineralizada e inducir la regeneración de tejidos lesionados.<sup>18</sup>

La actividad coordinada de estos procesos por parte de las células que forman un tejido conduce a la definición estructural y funcional de un tejido en un momento temporal determinado. La participación de estas sustancias en la construcción de nuevos tejidos es fundamental pues contribuyen a su crecimiento y desarrollo.<sup>2</sup>

Entre los principales factores de crecimiento en odontología se encuentran: los factores de crecimiento transformante beta (TGB- $\beta$ ), las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGR).<sup>6</sup>

Tabla 1. Con los principales factores de crecimiento en odontología<sup>6</sup>

Abreviatura	Factor	Fuente primaria	Actividad	Utilidad
<b>BMP</b>	Proteína morfogenética ósea	Matriz ósea	BMP inducen a la diferenciación osteoblástica y mineralización del hueso	Usadas para sintetizar células madre y secretar matriz mineral
<b>CSF</b>	Factor estimulante de colonias	Amplio rango de células	CFS como las citoquinas que estimulan la proliferación específica de células madre pluripotencial óseas	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
<b>EGF</b>	Factor de crecimiento epidermal	Glándulas submaxilares	Promueve la proliferación de células mesenquimales y epiteliales	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
<b>FGF</b>	Factor de crecimiento fibroblástico	Amplio rango de células	Promueve la proliferación de muchas células	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
<b>PDGF</b>	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	Plaquetas, células endoteliales, placenta	Promueve la proliferación del tejido conectivo y células del músculo liso.	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
<b>TGF Beta</b>	Factor de crecimiento transformante beta.	Matriz dentinal, activación de células TH, células T ayudadoras y las células asesinas naturales( NK)	Promotor antiinflamatorio, promueve la reparación, inhibe la proliferación de macrófagos y leucocitos	Esta presente en la matriz de la dentina y ha sido usada para promover la mineralización del tejido pulpar

### 1.3 TÉCNICAS EN INGENIERÍA TISULAR

La ingeniería tisular se basa principalmente en tres componentes<sup>4</sup>:

- La implantación y cultivo de las células capaces de crear un nuevo tejido.
- El uso de biomateriales que sirvan de matriz o medio para mantener viables a las células.
- El uso de moléculas que sirvan de señal para formar un nuevo tipo de tejido.<sup>4</sup>

Por lo tanto, tenemos como técnicas a las siguientes:

1. Transferencia celular (terapia celular): Las células son primero aisladas, mantenidas y tratadas *in vitro* y con posteridad se inyectan en la



circulación sanguínea o implantan en determinadas localizaciones del organismo para poder suplir la deficiencia estructural o funcional que en ese tipo de células se hubiera podido producir.<sup>19</sup>

2. Por inducción: La construcción de un nuevo tejido puede llevarse a cabo fomentando la inducción del mismo en el seno de nuestro propio organismo. Para realizarlo, la acción más elemental consiste en utilizar señales moleculares como los factores de crecimiento, que son capaces de estimular a las células troncales que existen en la región en la que deseamos crear nuevo tejido, con el objetivo de potenciar su proliferación, su diferenciación y su distribución. La incorporación de estas señales moleculares, puede realizarse directamente al sitio donde se requieran o mediante la transferencia de células capaces de segregar dichos factores. Aunque en algunos casos, también es viable la utilización de biomateriales y señales moleculares para inducir la construcción de algunos tejidos.<sup>19</sup>
  
3. Por elaboración de constructos: Un constructo es la estructura que resulta de la asociación, en un dispositivo denominado biorreactor, de los tres elementos básicos (las células, el biomaterial y los factores de crecimiento) y suele utilizarse para construir un tejido artificial. El diseño y la elaboración de constructos para uso clínico debe intentar conseguir 1) la naturaleza estructural y funcional de los tejidos naturales, 2) los tamaños y las formas deseadas, 3) la posibilidad de continuar su desarrollo una vez implantado en el cuerpo y 4) la posibilidad de integrarse completamente al huésped.<sup>19</sup>

En el campo de la medicina, la ingeniería tisular ha logrado desarrollar cartílagos y hueso a partir de células madre derivadas de médula ósea.<sup>4</sup>



Tabla 2. Procedimientos de ingeniería tisular aplicados a la periodoncia.<sup>4</sup>

<b>Técnica</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Inyección celular	Fácil manejo.  Las células madre o las precursoras pueden inducir la formación de matriz extracelular y vasos sanguíneos.	Bajo nivel de sobrevivencia.  Las células pueden no diferenciarse.
Cultivo de tejidos	Fácil crecimiento en el laboratorio.  Mayor estabilidad comparada con la inyección celular.	Tendencia a ser de pequeño tamaño en zona donde no hay vascularización.  Suele ser frágil.
Estructuras porosas	Soporta la organización celular y promueve la vascularización.	Suele haber una demora entre la implantación y la vascularización.
Impresión tridimensional	Múltiples células pueden ser posicionadas con precisión.	Resultados inconsistentes.
Estructuras inyectables	Fácil manejo.  Puede mediar la regeneración por señales biomédicas.	Resultados inconsistentes.

## CAPÍTULO II

### 2. EL PERIODONTO

El término periodonto significa peri <alrededor> y odonto <diente> y se denomina así al conjunto de tejidos integrado por la encía y los tejidos de sostén del diente: hueso alveolar, ligamento periodontal, cemento radicular y encía (Figura 6).<sup>20,21</sup>

También llamado “aparato de inserción” o “los tejidos de sostén de los dientes”, constituye una unidad evolutiva, biológica y funcional que sufre ciertos cambios con la edad y además, está sujeta a cambios morfológicos relacionados con alteraciones funcionales y alteraciones en el medio bucal.<sup>22</sup>

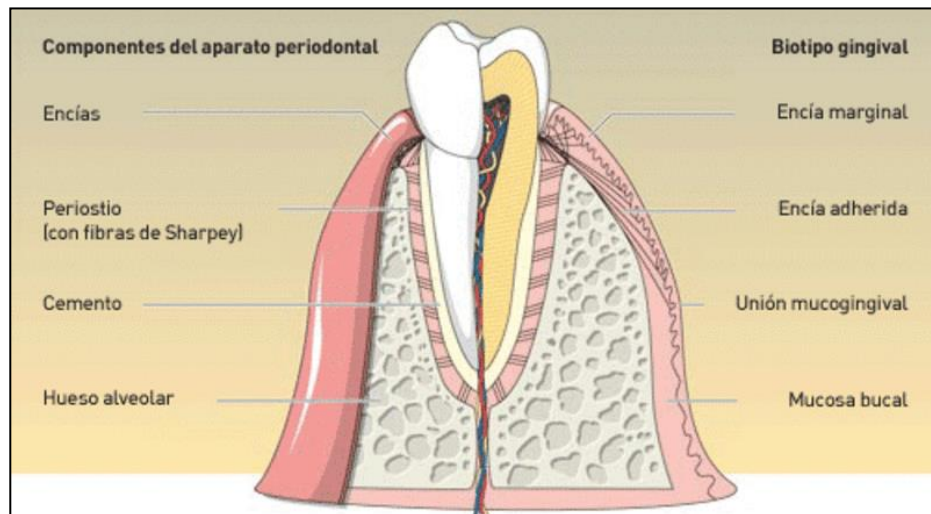


Figura 6. Componentes del periodonto.<sup>23</sup>

## 2.1 HUESO ALVEOLAR

Es el hueso cortical compacto que recubre internamente el alvéolo dental y se continúa con las corticales externas vestibulares y palatinas o linguales del hueso maxilar/mandibular. Se forma con el desarrollo y la erupción de los dientes y se reabsorbe gradualmente ante la pérdida dental.<sup>20</sup>

Además de sostener los dientes, el hueso maxilar y mandibular, también sirve para insertar los músculos, como almacén de la médula ósea y actúa como reservorio de iones, en concreto de calcio.<sup>24</sup>

El proceso alveolar está compuesto por el hueso alveolar y el hueso de soporte. El resto de hueso maxilar que sostiene el proceso alveolar y que está ubicado apicalmente a éste, se denomina hueso basal (Figura 7 y 8).<sup>20</sup>

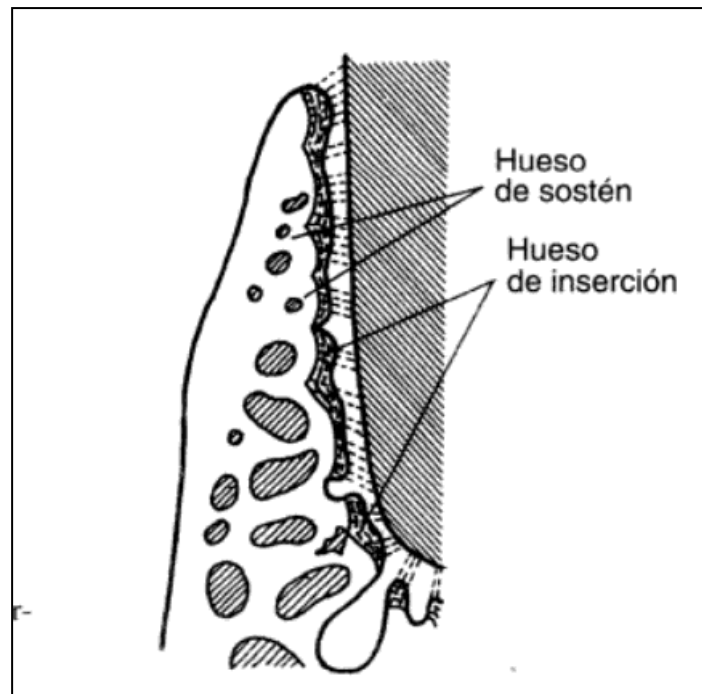


Figura 7. Hueso de sostén y de inserción en la cortical periodontal.<sup>21</sup>

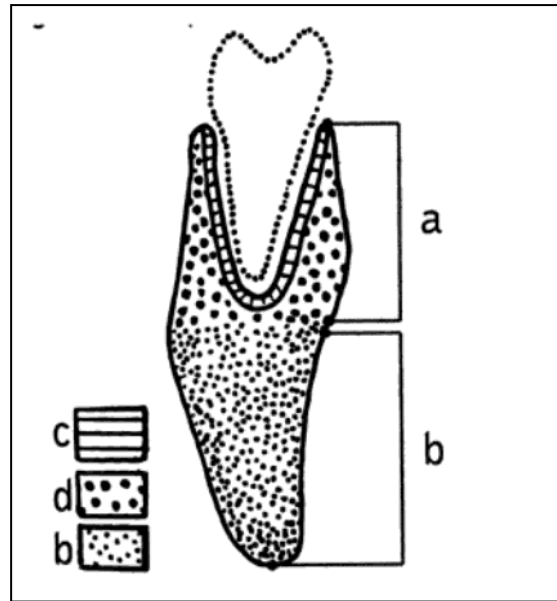


Figura 8. Esquema donde se diferencian el hueso alveolar, de soporte y basal. a. Proceso alveolar / b. Hueso basal / c. Hueso de soporte.<sup>20</sup>

El hueso alveolar, que constituye la pared del alvéolo corresponde a la lámina dura y la porción más coronal de ésta, corresponde a la cresta ósea, la cual se encuentra a 1.88-2.88 mm en promedio de la línea amelocementaria. El proceso alveolar está recubierto externamente por una capa llamada periostio, que contiene fibras colágenas, osteoblastos y osteoclastos. En su parte interna está cubierto por el endostio, que es parecido al periostio.<sup>20</sup>

El hueso se constituye por una matriz colágena calcificada, con osteocitos que se encuentran en unos espacios llamados lagunas. Los osteocitos llevan oxígeno y sustancias nutritivas a las células a través de sus prolongaciones anastomosadas. El osteoide o matriz ósea, se deposita gracias a los osteoblastos, que gradualmente quedan encerrados en la matriz que se va calcificando y pasan a ser osteocitos. La reabsorción del hueso está a cargo de los osteoclastos, que son células grandes multinucleadas.<sup>21</sup>

Por lo tanto, se pueden distinguir en el hueso cinco tipos de células. En las que se encuentran las células formadoras de hueso en la superficie del mismo llamados osteoblastos, que quedan atrapados en su propia secreción y

posteriormente se incorporan a la matriz ósea con el nombre de osteocitos. Los osteoclastos que son células gigantes multinucleadas son encargadas de reabsorber el hueso.<sup>20</sup>

Además se encuentran células osteoprogénitoras, que son una población de células madre para crear osteoblastos. Los osteoblastos sintetizan y segregan colágeno tipo I y proteoglicanos que provocan la mineralización.<sup>24</sup>

A pesar de su dureza, el hueso alveolar es la estructura más inestable del periodonto debido a su constante recambio, aunque existe un equilibrio entre absorción y reposición ósea, que es mediado por factores locales y sistémicos.<sup>20</sup>

El hueso alveolar puede presentar dos tipos de defecto en su cara externa llamados fenestraciones y dehiscencias (Figura 9 y 10). Una fenestración es la falta de hueso que recubre una parte de la raíz pero con la presencia del hueso marginal, mientras que una dehiscencia es cuando el defecto llega al margen óseo. Estos defectos no son visibles en radiografía, por lo que la parte clínica es muy importante para su detección.<sup>21</sup>



Figura 9. Dehiscencia.<sup>25</sup>



Figura 10. Fenestración.<sup>26</sup>



## 2.2 CEMENTO RADICULAR

Es un tejido conjuntivo calcificado que cubre la dentina de la raíz y en el que se insertan los haces de fibras del ligamento periodontal, puede ser considerado como una especie de “hueso de anclaje” y es el único tejido dental específico del periodonto.<sup>24</sup>

Tiene un espesor de 20 a 50 micras en el tercio coronal y de 150 a 250 micras en el tercio apical, no contiene vasos sanguíneos ni linfáticos, no tiene inervación, no sufre reabsorción ni remodelado fisiológico, pero se caracteriza por su deposición continua a lo largo de la vida (Figura 11).<sup>20</sup>

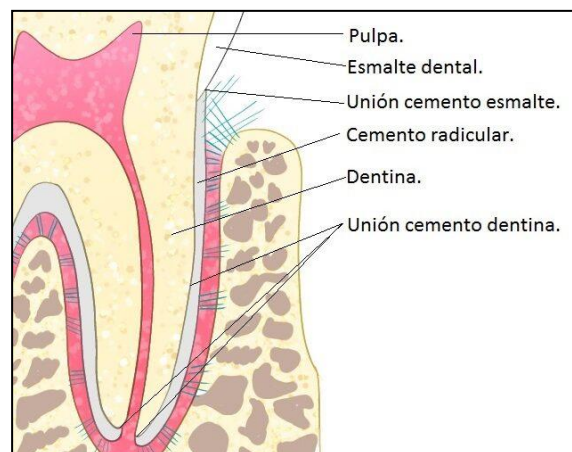


Figura 11. Esquema que muestra la ubicación del cemento dental.<sup>27</sup>

Existen dos tipos de cemento:

- Cemento acelular

Cubre la porción coronal radicular, se forma a medida que ocurre el desarrollo radicular y se va produciendo la erupción dental. Como su nombre lo indica, no contiene células, está formado por fibrillas de colágena densamente organizadas y además contiene más calcio que el cemento celular.<sup>20</sup>



- **Cemento celular**

Se forma después de la erupción dental y en respuesta a demandas funcionales. Su disposición es menos uniforme que la del cemento acelular y contiene células (cementocitos). Su espesor varía de uno a varios milímetros y aumenta con la edad.<sup>20</sup>

Ambos tipos de cemento están constituidos por una matriz interfibrilar calcificada y fibras de colágena.<sup>21</sup>

Aparte de esta clasificación, también se han descrito otras diferentes formas de cemento.

1. **Cemento acelular afibrilar:** se encuentra principalmente en la porción cervical del esmalte.
2. **Cemento de fibras extrínsecas acelulares:** se encuentra en las porciones coronal y media de la raíz, contiene principalmente haces de fibras de Sharpey. Este tipo de cemento es importante en el aparato de inserción ya que une al diente con el hueso alveolar.
3. **Cemento estratificado mixto celular:** se encuentra en el tercio apical de las raíces. Contiene fibras extrínsecas e intrínsecas, así como cementocitos.
4. **Cemento de fibras intrínsecas celulares:** se encuentra principalmente en las lagunas de reabsorción y contiene fibras intrínsecas y cementocitos.<sup>24</sup>



El principal componente inorgánico del cemento es la hidroxiapatita, aunque se encuentra también fosfato de calcio en mayor grado que en otros tejidos mineralizados. El contenido orgánico es principalmente fibras de colágeno del tipo I. La inserción de las fibras de Sharpey en el cemento (y en el hueso), se hace por medio de la incorporación de éstas en el cemento durante su aposición.<sup>24</sup>

### 2.3 LIGAMENTO PERIODONTAL

Es el tejido fibroso que une el diente al hueso, radiográficamente se ve como un espacio radiolúcido alrededor de la raíz del diente.<sup>21</sup>

Tiene un grosor de entre 0.3 a 0.1mm. Es más ancho en la parte más coronal del alvéolo y en el ápice, más estrecho a la altura del eje de rotación del diente, ligeramente apical al punto medio de la raíz.<sup>24</sup>

Sus funciones son:

- Resiste las fuerzas de desplazamiento y protege los tejidos dentales de las cargas oclusales excesivas.
- Mantiene al diente en su posición funcional durante el proceso de erupción dental.
- Sus células forman, mantienen y reparan el hueso alveolar y el cemento
- Inerva y nutre al hueso y al cemento.
- Sus mecanorreceptores intervienen en el control neurológico de la masticación.
- Tiene un gran aporte vascular.<sup>24</sup>

Está formado en su mayor parte por haces de fibras colágenas llamadas fibras principales o fibras periodontales bien organizadas con un ancho de aproximadamente 0.25mm.<sup>21,22</sup>

Están insertadas por un extremo en el cemento y por el otro en la pared del alvéolo como fibras de Sharpey y que se disponen en los siguientes grupos<sup>24</sup>:

- Fibras crestodentales o de la cresta alveolar, circulan del cemento del cuello del diente a la cresta alveolar.<sup>14</sup> Su función principal es evitar la extrusión del diente.<sup>21</sup>
- Fibras horizontales, van del cemento a la cresta alveolar.<sup>24</sup>
- Fibras oblicuas, forman el componente principal del ligamento periodontal y van desde el hueso en un sentido ligeramente apical para insertarse en el cemento.<sup>15</sup> Sirven para evitar la intrusión del diente.<sup>21</sup>
- Fibras apicales, van del ápice radicular a la base del alveolo.<sup>24</sup>

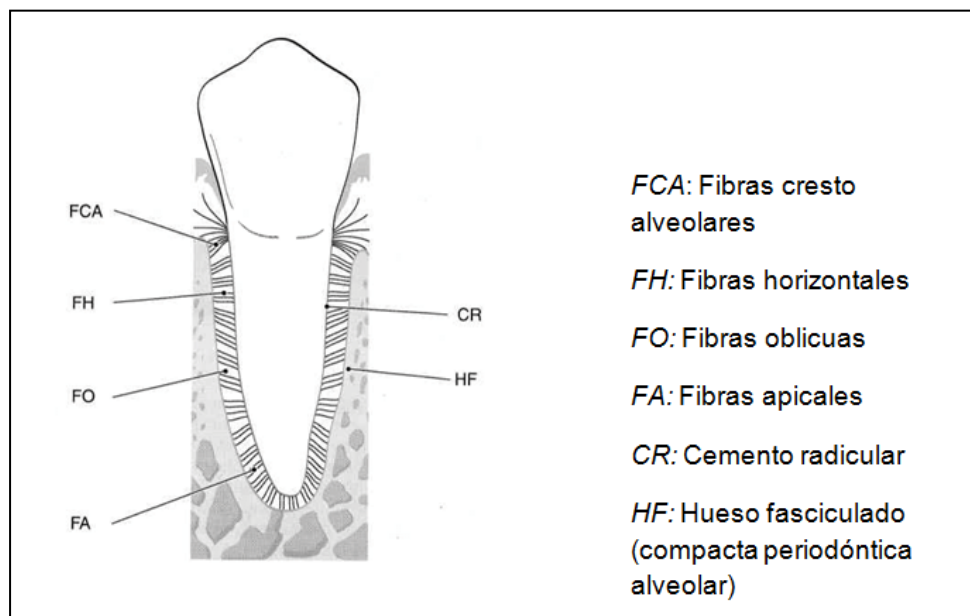


Figura 12. Esquema que muestra la ubicación de las diferentes fibras del ligamento periodontal.<sup>28</sup>



### 2.3.1 CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

- Elementos celulares

La célula más común en el ligamento periodontal es el fibroblasto, encargado de sintetizar matriz de colágeno (principalmente del tipo I). Además, contiene células encargadas de formar y reabsorber cemento (cementoblastos y cementoclastos) y de formar y/o destruir hueso (osteoblastos y osteoclastos).<sup>22</sup>

También contiene restos de Malassez, que son remanentes de la vaina de Hertwig. Si son irritados, pueden proliferar y producir quistes.<sup>22</sup>

- Inervación

La inervación del ligamento periodontal es de dos tipos: sensitiva y autónoma.<sup>24</sup>

Hay dos tipos de fibras sensitivas, las propioceptivas y las del dolor, que inervan los receptores de presión y dolor del ligamento.<sup>24</sup>

Los fascículos nerviosos del nervio trigémino siguen los vasos sanguíneos. Derivan de dos fuentes. Algunos se ramifican del nervio que inerva la pulpa antes de entrar al foramen apical e inervan el ligamento directamente. Otras fibras sensitivas entran en las porciones media y cervical del ligamento a partir de la inervación al hueso alveolar y entran en el ligamento como ramas más finas por múltiples orificios de la lámina cribosa.<sup>24</sup>

La arteria dental (a.d.), rama de la arteria alveolar superior o inferior (a.a.i.) emite la arteria intraseptal (a.i.) antes de ingresar en el alvéolo dental. Las ramas terminales de la arteria intraseptal (ramas perforantes, r.p.) penetran en el hueso alveolar propiamente dicho atravesando conductos, a todos los niveles del alvéolo. Estas ramas se anastomosan en el espacio periodontal con vasos sanguíneos originados en la porción apical del ligamento periodontal y

con otras ramas terminales de la arteria intraseptal. Antes de que la arteria dental ingrese en el conducto radicular, emite una o dos ramas que irrigan la porción apical del ligamento periodontal.<sup>22</sup>

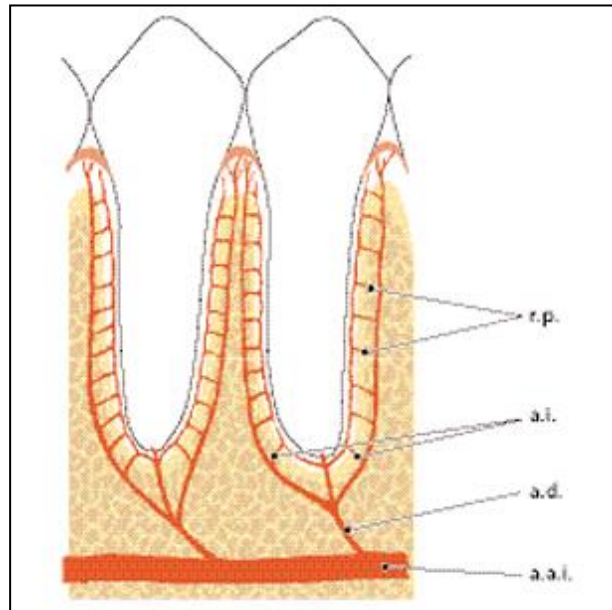


Figura 13. Este esquema ilustra la irrigación sanguínea de los dientes y de los tejidos periodontales.<sup>24</sup>

## 2.4 ENCÍA

La encía es la parte de la mucosa oral que cubre los procesos alveolares y las porciones cervicales de los dientes, se extiende en sentido coronoapical desde el margen gingival hasta la línea mucogingival.<sup>20</sup>



## 2.4.1 DIVISIÓN ANATÓMICA

- Encía libre o marginal

Parte de la encía situada alrededor del cuello del diente de 1-2 mm de ancho, siendo la pared externa del surco gingival. Esta va desde el margen gingival hasta la hendidura gingival, correspondiente a la proyección del fondo del surco gingival también llamado surco gingival libre. Entre los dientes la encía forma la encía interdental o papila interdental.<sup>24,20</sup>

Es de superficie lisa y color rosa coral que puede separarse con facilidad con una sonda periodontal de punta roma.<sup>24</sup>

- Encía interdental o papila interdental

Se ha descrito como un nicho que ocupa el espacio interdental uniendo las papilas vestibulares con las linguales/palatinas y su forma está determinada por las relaciones de contacto entre los dientes, el ancho de las superficies dentales proximales y la curvatura de la unión cemento-esmalte.<sup>24</sup>

Su epitelio es muy fino, no queratinizado y formado solo por unas capas de células.<sup>24</sup>

Está integrada por encía marginal e insertada en cantidades variables, de acuerdo al tipo de contacto de los dos dientes contiguos.<sup>21</sup>

- Surco gingival

Es una hendidura situada entre el diente y la encía libre, tiene una profundidad de 1-2 mm en caras libres y de 1-3 mm en caras proximales.<sup>21</sup>

- Encía insertada o adherida

Parte de la encía que se extiende desde el surco gingival hasta la unión mucogingival, donde se encuentra la mucosa alveolar, es un mucoperiostio unido firmemente al hueso alveolar subyacente. Su superficie es punteada, como piel de naranja y un ancho variable que mide entre 0-9 mm dependiendo de su ubicación.<sup>24</sup>

Suele ser más ancha en la zona de los incisivos (3-5 mm) y más estrecha en los caninos y premolares inferiores (1.8 mm).<sup>24,21</sup>

- Encía queratinizada

Corresponde a la suma del margen gingival y la encía insertada.<sup>20</sup>

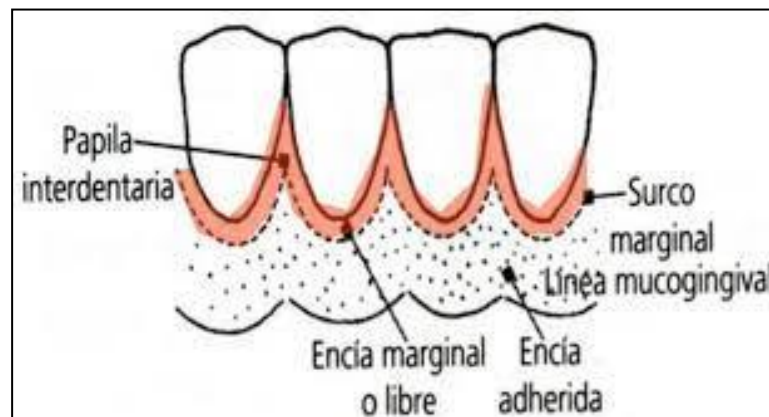


Figura 14. Imagen que muestra la división anatómica de la encía<sup>29</sup>

#### 2.4.2 CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

La encía consta de un centro de tejido conjuntivo fibroso cubierto de epitelio escamoso estratificado que sufre una renovación constante por reproducción





continua de células en las capas más profundas y desprendimiento de las capas más superficiales. Las dos actividades se equilibran para que el grosor del epitelio se mantenga constante.<sup>24</sup>

La encía marginal se encuentra dividida por la cresta del margen gingival en dos vertientes: una interna, que da contra el diente y continúa con el epitelio de unión constituyendo la pared externa del surco gingival y la externa que se continúa con el epitelio que cubre la encía insertada.<sup>21</sup>

El epitelio de la superficie externa u oral del margen gingival está queratinizado o paraqueratinizado, mientras que el epitelio de la superficie interna o crevicular es más fino y no queratinizado. El grado de queratinización de la superficie externa obedece a razones funcionales, aumenta con la masticación y el masaje gingival pero no protege contra la inflamación. La pigmentación se debe a los melanocitos formadores de pigmento. Sin embargo, las variaciones en la pigmentación son debidas a una variación en la capacidad de los melanocitos en producir pigmento que está determinada genéticamente.<sup>24</sup>

- Unión dentogingival

La encía se une al diente por medio de sus dos tejidos, epitelial y conectivo. El epitelio de unión se forma al erupcionar el diente a partir de las capas remanentes del órgano del esmalte (epitelio reducido del esmalte) que se unen al epitelio oral. El epitelio oral reducido después de un tiempo será reemplazado en su totalidad por epitelio oral. Las células del epitelio escamoso estratificado se unen entre sí por medio de desmosomas, que proveen una unión firme al tiempo que permite a las células pequeños movimientos independientes hacia la superficie.<sup>21</sup>

- Líquido crevicular

También llamado fluido gingival, baña al surco gingival y a la unión epitelio-diente, este líquido proviene del tejido conjuntivo y tiene una doble

función: lavado y arrastre mecánico de partículas tisulares o externas introducidas y defensa inmunitaria, por la presencia de anticuerpos en él. Este fluido es de origen inflamatorio y existe en encías clínicamente sanas ( estadio I o lesión inicial), pero no en encías absolutamente sanas. La cantidad de fluido gingival varía en relación directa con el grado de inflamación.<sup>21</sup>

•Tejido conjuntivo

Es densamente de colágeno, lo que le da la firmeza necesaria para resistir las fuerzas funcionales y mantener la integridad de la inserción dentogingival. Las fibras gingivales se disponen en los siguientes grupo:<sup>21</sup>

- Fibras dentogingivales o gingivales libres, se insertan en el cemento y se abren en abanico en la encía y sobre el margen alveolar para fusionarse con el periostio de la encía insertada.
- Fibras alveologingivales o de la cresta alveolar de donde nacen y discurren coronalmente hacia la encía.
- Fibras circulares, que rodean al diente pero sin inserción a él.
- Fibras transeptales, que circulan de diente a diente coronalmente a la cresta alveolar (Figura 15).<sup>24</sup>

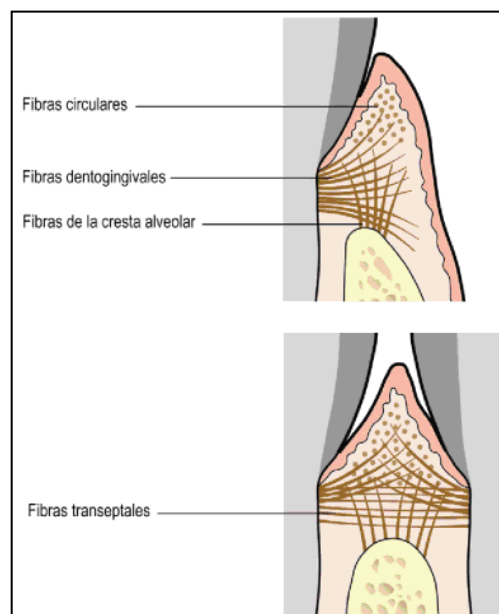


Figura 15. Grupos de fibras gingivales: fibras dentogingivales, circulares, de la cresta alveolar y transeptales.<sup>24</sup>



Además de las fibras colágenas, la encía contiene fibroblastos, encargados de sintetizar fibras de colágena y fibras elásticas, así como glucoproteínas y glucosaminoglucanos de la sustancia amorfa intercelular. También intervienen en la degradación del colágeno.<sup>21</sup>

La forma más común de colágeno encontrada en la encía es el tipo I, también se pueden encontrar algunos colágenos de tipo III y IV.<sup>24</sup>

## CAPÍTULO III

### 3. ENFERMEDAD PERIODONTAL

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con biopelículas de placa disbiótica y caracterizada por la destrucción del aparato de soporte de los dientes. La periodontitis es un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia, así como porque puede conducir a la pérdida de dientes y discapacidad, afectar negativamente la función masticatoria y la estética (Figura 16).<sup>30</sup>



Figura 16. Imagen clínica de la enfermedad periodontal<sup>31</sup>

#### 3.1 ETIOLOGÍA Y MICROBIOTA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal es de origen infeccioso. Sin embargo, existen diversos factores que facilitan la progresión de este padecimiento. Entre ellos podemos mencionar los relacionados al huésped como la genética, etnia, la edad, los hábitos de higiene, tabaquismo, diabetes, raza, sexo, estatus socioeconómico, bajo nivel educativo, obesidad, entre otros. Las bacterias



relacionadas con la periodontitis, están presentes en el biofilm, el cual es una comunidad de microorganismos sobre el diente; el huésped puede o no desarrollar el padecimiento, ya que los factores asociados a la enfermedad periodontal ya sean conductuales o inherentes al huésped, deben estar presentes u ocurrir de manera simultánea con la infección bacteriana.<sup>32</sup>

La iniciación y propagación de la enfermedad periodontal es a través de una disbiosis de la microbiota oral comensal, que luego interactúa con las defensas inmunes del huésped, lo que lleva a la inflamación y la enfermedad. Se trata de una respuesta inflamatoria no específica ante la presencia de biofilms bucales, para producir citoquinas proinflamatorias en los tejidos periodontales.<sup>33</sup>

Las bacterias anaerobias estrictas que se presentan en mayores proporciones en la periodontitis se consideran las más patógenas, entre ellas están *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (formalmente *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*. Existen otras bacterias que favorecen la destrucción de los tejidos periodontales como *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*, también son considerados como los principales agentes infecciosos. Por otra parte, algunas especies anaerobias facultativas de la familia *Enterobacteriaceae* se han aislado de bolsas periodontales.<sup>32</sup>

### 3.2 FACTORES DE RIESGO

Existen factores locales que aumentan el riesgo de padecer enfermedades periodontales como son: niveles de placa o cálculo que dependen de la higiene bucal que tenga la persona, lesiones de furca, malposiciones dentarias, prótesis dentales o restauraciones desbordantes.<sup>33</sup>

La gravedad y evolución de la enfermedad periodontal depende de factores de riesgo ambientales y del huésped que se clasifican en:



- Modificables

- Estilos de vida: tabaquismo, alcohol.
- Factores metabólicos: diabetes, síndrome metabólico, obesidad.
- Dietéticos: deficiencia en la dieta de calcio o vitamina D.
- Socioeconómicos y de estrés.<sup>33</sup>

- No modificables

- Perfil genético.
- Sexo, edad.
- Algunas enfermedades sistémicas como leucemia, osteoporosis, artritis reumatoide o síndromes como síndrome de Down, Papillon-Lefèvre, Inmunodeficiencia, entre otros.<sup>33,34</sup>

- Tabaquismo

El tabaquismo es un comportamiento prevalente con graves consecuencias para la salud. Está bien establecido que fumar tiene un efecto adverso importante en los tejidos de soporte periodontal, aumentando el riesgo de periodontitis de 2 a 5 veces. El tabaquismo es un importante factor modificador de la periodontitis y debe incluirse en un diagnóstico clínico de periodontitis como descriptor. Según la nueva clasificación de la periodontitis, el nivel actual de consumo de tabaco influye en la clasificación de la periodontitis.<sup>34</sup>

En cuanto al tabaquismo como factor de riesgo, según la nueva clasificación de la periodontitis, se puede considerar que:

- Una persona no fumadora presenta bajo riesgo de progresión de enfermedad.



- Un fumador de menos de 10 cigarros/día tiene un riesgo moderado de progresión de periodontitis (grado B).
- Un fumador de más de 10 cigarros/día presenta un alto riesgo de progresión de periodontitis (grado C).<sup>33</sup>

- Diabetes Mellitus

Debido a las diferencias en la prevalencia entre el tipo 1 y diabetes tipo 2, la mayor parte de la evidencia de sus efectos adversos sobre tejido periodontal es de pacientes con diabetes tipo 2. El nivel de hiperglucemia a lo largo del tiempo, independientemente del tipo de diabetes, es de importancia cuando se trata de la magnitud de su efecto sobre el curso de la periodontitis. No hay rasgos fenotípicos característicos que sean exclusivo de la periodontitis en pacientes con diabetes mellitus. Sin embargo, la diabetes es un importante factor modificador de la periodontitis y debe incluirse en un diagnóstico clínico de periodontitis como descriptor.<sup>34</sup>

En relación a la diabetes mellitus, como factor de riesgo, modificador del grado de periodontitis se ha establecido que:

- Niveles normales de glucemia o no tener diagnóstico de diabetes se asocia con bajo riesgo de progresión de periodontitis.
- Valores de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) <7,0% en pacientes con diabetes implica un riesgo moderado de progresión.
- Valores de HbA1c  $\geq 7,0\%$  en pacientes con diabetes implica un riesgo alto de progresión de periodontitis.<sup>33</sup>

### 3.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES Y DIAGNÓSTICO

Sus características principales incluyen la pérdida de soporte del tejido periodontal, que se manifiesta a través de pérdida de inserción clínica (CAL) y alveolar evaluada radiográficamente por pérdida ósea, presencia de bolsas periodontales y sangrado gingival (Figura 17).<sup>30</sup>

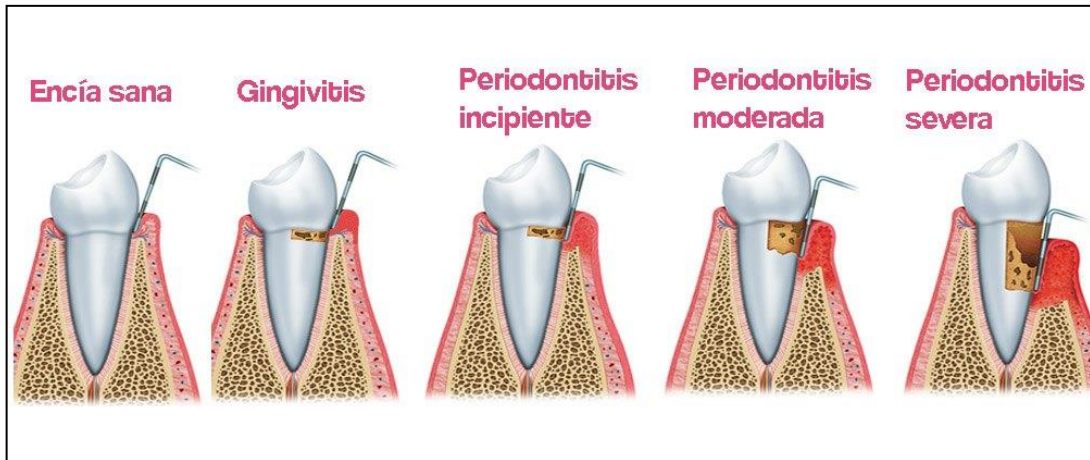


Figura 17. Esquema que muestra la evolución de la enfermedad periodontal.<sup>35</sup>

Un paciente es un caso de periodontitis en el contexto de la atención clínica si:

- La CAL interdental es detectable en  $\geq 2$  dientes no adyacentes, o
- CAL bucal u oral  $\geq 3$  mm con formación de bolsas  $> 3$  mm es detectable en  $\geq 2$  dientes y la CAL observada no puede atribuirse a enfermedades no periodontales. Causas como: 1) recesión gingival de origen traumático; 2) caries dental extendiéndose en la zona cervical del diente; 3) la presencia de CAL en la cara distal de un segundo molar y asociado con malposición o extracción de un tercer molar, 4) una lesión endodóntica que drena el periodonto marginal; y 5) la ocurrencia de una raíz vertical fracturada.<sup>36</sup>

### 3.4 ESTADIFICACIÓN DE LA PERIODONTITIS

La estadificación de la periodontitis se basa en las dimensiones estándar de gravedad y extensión de la periodontitis en el momento de la presentación, pero introduce la dimensión de la complejidad del manejo del paciente individual.





Dado que se reconoce que los individuos presentan diferente gravedad/extensión y la consiguiente complejidad del manejo, pueden presentar diferentes tasas de progresión de la enfermedad y/o factores de riesgo, la información derivada de la estadificación de la periodontitis debe complementarse con información sobre el grado biológico inherente de la enfermedad.

Esto se basa en tres conjuntos de parámetros: 1) tasa de progresión de la periodontitis; 2) factores de riesgo reconocidos para la progresión de la periodontitis; y 3) riesgo de que el caso de un individuo afecte la salud sistémica del sujeto. Al diseñar un marco general, parece relevante desde el punto de vista del manejo del paciente diferenciar cuatro etapas de la periodontitis. Cada una de estas etapas se define por la presentación única de la enfermedad en términos de gravedad y complejidad del manejo. La adición de grado se puede lograr refinando la definición de etapa de cada individuo con un grado A, B o C, en el que los grados crecientes se referirán a aquellos con evidencia directa o indirecta de diferentes tasas de ruptura periodontal y presencia y nivel de control de factores de riesgo.<sup>36</sup>

Como se mencionó, la periodontitis se divide en estadios y grados que son:

- Estadio I

Es el límite entre la gingivitis y la periodontitis y representa las primeras etapas de la pérdida de inserción. Como tal, los pacientes con periodontitis en etapa I han desarrollado periodontitis en respuesta a la persistencia de la inflamación gingival y la disbiosis del biofilm. La evaluación de los biomarcadores salivales y/o las nuevas tecnologías de imagen pueden aumentar la detección temprana de la periodontitis en etapa I en una variedad de entornos.<sup>36</sup>

- Estadio II

Representa la periodontitis establecida en la que un examen periodontal clínico cuidadosamente realizado identifica los daños característicos que la periodontitis ha causado al soporte dentario.<sup>36</sup>



- Estadio III

En el estadio III, la periodontitis ha producido un daño significativo en el aparato de inserción y, en ausencia de un tratamiento avanzado, puede ocurrir la pérdida de dientes. La etapa se caracteriza por la presencia de lesiones periodontales profundas que se extienden hasta la porción media de la raíz y cuyo manejo se complica por la presencia de defectos intraóseos profundos, afectación de furca, antecedentes de pérdida/exfoliación dental periodontal y presencia de defectos de reborde localizados.<sup>36</sup>

- Estadio IV

En la etapa IV más avanzada, la periodontitis causa considerable daño al soporte periodontal y puede causar pérdida dentaria significativa, y esto se traduce en pérdida de la función masticatoria. Esta etapa se caracteriza por la presencia de lesiones periodontales profundas que se extienden a la porción apical de la raíz y/o antecedente de pérdida de dientes múltiples; con frecuencia se complica por la hipermovilidad de los dientes debido a un trauma oclusal secundario y las secuelas de la pérdida de los dientes: colapso de la mordida posterior y desviación.<sup>36</sup>

Tabla 3. Traducción de la tabla de Clasificación de la periodontitis.<sup>36</sup>

CLASIFICACIÓN DE PERIODONTITIS POR ESTADIOS					
		ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
GRAVEDAD	CAL interdental en zona con la mayor pérdida.	1-2 mm	3-4 mm	≥5mm	≥8 mm
	Pérdida ósea radiográfica.	Tercio coronal (<15%)	Tercio coronal (15-33%)	Extensión a tercio medio	Extensión a tercio apical
	Pérdidas dentarias.	Sin pérdidas dentarias por razones periodontales.		≤4 pérdidas dentarias por razones periodontales.	≥5 pérdidas dentarias por razones periodontales.
COMPLEJIDAD	Local	Profundidad de sondaje máxima ≤4 mm.	Profundidad de sondaje máxima ≤5 mm.	Además de la complejidad del estadio II: •Profundidad de sondaje ≥6 mm. •Pérdida ósea vertical ≥3 mm. •Afectación de furca clase II o III. •Desnivel moderado de la cresta.	Además de la complejidad del estadio III: •Profundidad de sondaje ≥8 mm •Necesidad de rehabilitación compleja por: Disfunción masticatoria, Trauma oclusal secundario (movilidad grado 2), defecto severo de la cresta, colapso de la mordida y menos de 20 dientes residuales.
		Pérdida ósea principalmente horizontal.			
EXTENSIÓN Y DISTRIBUCIÓN	Añadir a estadio como descriptor	Para cada estadio, describir la extensión como localizada (<30% de los dientes afectados), generalizada, o patrón molar/incisivo.			

### 3.5 GRADOS DE LA PERIODONTITIS

Independientemente de la etapa en el momento del diagnóstico, la periodontitis puede progresar con diferentes tasas en los individuos, puede responder de manera menos predecible al tratamiento en algunos pacientes y puede o no influir en la salud general o en la enfermedad sistémica. No hay evidencia que sugiera que tales formas de periodontitis tengan una fisiopatología única, sino que la compleja interacción de factores de riesgo en un modelo de enfermedad multifactorial puede explicar los fenotipos de periodontitis en pacientes



expuestos. Factores de riesgo reconocidos, como el tabaquismo o la diabetes, afectan la tasa de progresión de la periodontitis y, en consecuencia, puede aumentar la conversión de una etapa a la siguiente.<sup>36</sup>

El grado de periodontitis puede entonces modificarse por la presencia de factores de riesgo. El objetivo de la clasificación es utilizar cualquier información disponible para determinar la probabilidad de que el caso progrese a un ritmo mayor que el típico para la mayoría de la población o que responda de manera menos predecible a la terapia estándar. Los médicos deben abordar la clasificación asumiendo una tasa moderada de progresión (grado B) y una tasa rápida (grado C).<sup>36</sup>

Tabla 4. Traducción de la tabla de Grados de la periodontitis.<sup>36</sup>

GRADOS DE PERIODONTITIS			GRADO A: TASA LENTA DE PROGRESIÓN	GRADO B: TASA MODERADA DE PROGRESIÓN	GRADO C: TASA RÁPIDA DE PROGRESIÓN
CRITERIOS PRIMARIOS	Evidencia directa de progresión	Datos longitudinales (pérdida ósea radiográfica o CAL)	Evidencia de no pérdida durante 5 años	<2 mm en 5 años	≥2 mm en 5 años
	Evidencia indirecta de progresión	% pérdida ósea/edad	<0.25	0.25 a 1.0	> 1.0
		Fenotipo del caso	Grandes depósitos de biofilm con bajos niveles de destrucción.	Destrucción proporcional a los depósitos de biofilm.	La destrucción super las expectativas debido a los depósitos de biofilm-, patrones clínicos específicos que sugieren períodos de progresión rápida y/o aparición temprana.
MODIFICADORES DE GRADOS	Factores de riesgo	Fumar	No fumador	Fumador <10 cigarros al día	Fumador ≥ 10 cigarros al día
		Diabetes	Normaglicémico/ Sin diagnóstico de diabetes	HbA1c <70%en pacientes con diabetes	HbA1c ≥ 70%en pacientes con diabetes



## CAPÍTULO IV

### 4. INGENIERÍA TISULAR COMO ALTERNATIVA EN LA REGENERACIÓN PERIODONTAL

La reparación del periodonto y la regeneración de los tejidos periodontales constituyen los objetivos principales del tratamiento de las enfermedades periodontales. La reparación periodontal completa involucra una nueva cementogénesis, osteogénesis y formación de fibras del ligamento periodontal.<sup>14</sup>

Las estrategias actuales generalmente se basan en terapias causales a través de la eliminación de los agentes infecciosos presentes en el periodonto y la consiguiente regeneración por medio de técnicas de regeneración guiada de tejidos con o sin la posibilidad de injertos óseos y el uso de factores de crecimiento. Sin embargo, con estas técnicas no se obtiene la estructura primaria o sana en su totalidad del periodonto. Por eso surge la necesidad de inducir la regeneración del sistema periodontal en su totalidad, que permite a las células del ligamento periodontal desarrollarse y al mismo tiempo a los otros tejidos obtener un sistema periodontal organizado y completo.<sup>14</sup>

Para la regeneración periodontal, un posible enfoque es la ingeniería tisular que implica la incorporación de células progenitoras en una construcción tridimensional prefabricada, que posteriormente se implanta en el sitio del defecto. Esta estrategia supera algunas de las limitaciones asociadas con los procedimientos regenerativos convencionales, ya que permite la colocación directa de factores de crecimiento y células progenitoras en el defecto, para eliminar la fase de retraso esperado del reclutamiento de células progenitoras para el sitio de la herida.<sup>37</sup>

Un resultado exitoso de la ingeniería tisular periodontal requiere los siguientes factores esenciales:

1. Un suministro adecuado de células progenitoras apropiadas con la capacidad de diferenciarse en los fenotipos formadores de tejidos maduros requeridos, incluyendo osteoblastos, cementoblastos y fibroblastos.
2. Las señales apropiadas para modular la diferenciación celular y neogénesis tisular
3. Un andamiaje de matriz extracelular tridimensional conductivo para soportar y facilitar estos procesos (Figura 18).<sup>37</sup>



Figura 18. Esquema que muestra la interrelación entre los componentes esenciales de los biomateriales compuestos en ingeniería tisular periodontal.<sup>17</sup>

Además, las señales genéticas que promueven nuevas redes vasculares son esenciales para proporcionar la base nutricional para la homeostasis tisular.<sup>37</sup>

En la década reciente se han desarrollado múltiples trabajos para impulsar el cultivo de células del ligamento periodontal humano de dientes permanentes como posible fuente de células para la regeneración periodontal.



Las células con las características de las células troncales mesenquimales se han encontrado en la regeneración de tejidos periodontales, lo que implica su participación en la regeneración periodontal.

Las propiedades de las células troncales también se han observado en células derivadas de otros tejidos dentales, que incluye la pulpa de dientes humanos deciduos y se encontró que tenían una gran capacidad proliferativa y expresan marcadores vasculares relacionados, como factor básico de crecimiento de fibroblastos y la endostatina. Además, estas células son capaces de generar hueso robusto *in vivo*.<sup>5</sup>

#### 4.1 CÉLULAS TRONCALES UTILIZADAS EN LA REGENERACIÓN PERIODONTAL

Las células troncales adultas o somáticas han sido reconocidas por su capacidad para diferenciarse en múltiples tipos de células y su capacidad de autorrenovación. Algunas células troncales mesenquimales juegan un papel dominante en la reparación y reconstrucción de los tejidos periodontales. Tanto las células madre mesenquimatosas derivadas de la dentición como algunas no derivadas de la dentición como lo son las células troncales de la médula ósea, las hematopoyéticas y las de tejido adiposo que poseen la capacidad de regeneración periodontal bajo ciertas condiciones con diferenciación inducida, proliferación, secreción celular y sus interacciones.<sup>37</sup>

Las células madre en general pueden ser identificadas y aisladas de poblaciones de células mixtas, mediante 4 técnicas:

1. Clasificación de anticuerpos celulares.
2. Selección inmunomagnética.
3. Tinción inmunohistoquímica.
4. Criterios fisiológicos e histológicos.<sup>6</sup>



#### 4.1.1 CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES

Durante varios años se consideró a la célula troncal hematopoyética como la única célula en la médula ósea con capacidad generativa y se pensaba que solo era multipotencial. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la composición de la médula ósea es más compleja, pues en ella se ha identificado un grupo heterogéneo de células troncales adultas, entre las que se encuentran los tipos siguientes<sup>38</sup>:

- Hematopoyéticas.
- Mesenquimales (estromales).
- Población lateral.
- Células progenitoras adultas multipotentes (MAPC).<sup>38</sup>

Las células troncales mesenquimales (CTM) han sido identificadas por primera vez en aspirados de sangre de médula ósea de un adulto gracias a su capacidad para formar organizaciones clonogénicas de células adherentes fibroblásticas o de unidades fibroblásticas organizadas en colonias con potencial de someterse a proliferaciones *in vitro* y diferenciarse en distintas líneas celulares estromales.<sup>14</sup>

Además, se pueden aislar de diferentes tejidos y en cultivo, muestran características tales como: morfología similar a la de los fibroblastos, propiedades adherentes plásticas y la capacidad de formar colonias y diferenciarse en linajes osteogénicos, adipogénicos y condrogénicos (Figura 19).<sup>39</sup>



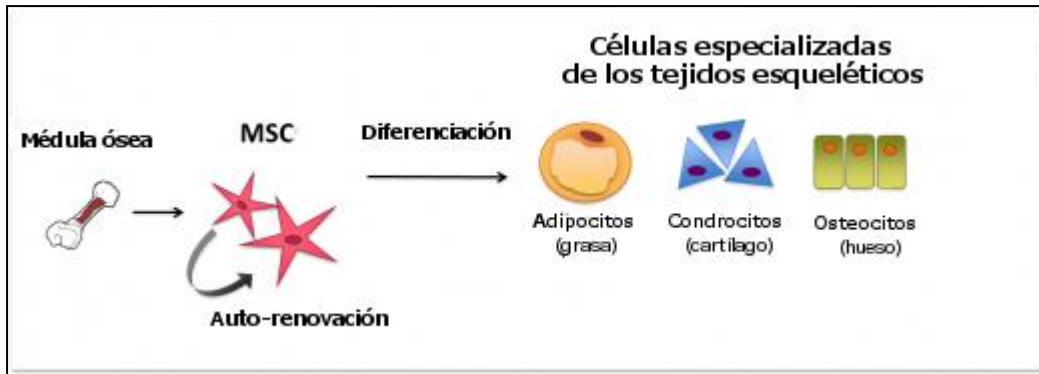


Figura 19. Esquema que muestra la capacidad de las CTM de diferenciarse en diferentes linajes celulares.<sup>40</sup>

En la cavidad oral, las células troncales mesenquimales adultas se encuentran clasificadas en dos tipos, de acuerdo a su capacidad para generar complejo dentinopulpar o no; dentales (aquellas que sí poseen dicha capacidad) y no dentales (aquellas que no son capaces de generar complejo dentinopulpar). Entre las CTM dentales encontramos las células troncales de la pulpa dental, las células troncales de dientes deciduos exfoliados y células troncales de la papila apical, entre otros. Mientras que las células troncales mesenquimales no dentales incluyen; células troncales del ligamento periodontal y células troncales del tejido gingival (Figura 20).<sup>41</sup>

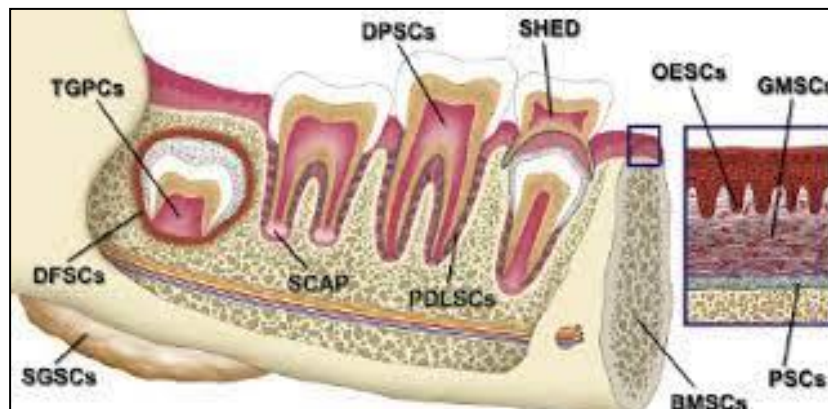


Figura 20. Esquema que muestra las diferentes ubicaciones en donde se pueden encontrar CTM.<sup>42</sup>



Para todo este conjunto de CTM existe una serie de marcadores de superficie comunes, tales como:

- STRO-1, una proteína de superficie utilizada en el reconocimiento de células madre.
- CD29, también conocida como integrina beta-1.
- CD44, que es una glicoproteína integral de membrana.
- CD73, que cumple funciones como molécula de adhesión celular y media la unión de linfocitos al endotelio.
- CD90, glicoproteína expresada principalmente en leucocitos y que participa en las interacciones celulares entre sí y con la matriz.
- CD105, que es una glicoproteína homodimérica de membrana asociada al epitelio vascular humano donde participa como componente del TGFb (*Transforming growth factor-beta*).
- CD146, también conocido como molécula de adhesión de células de melanoma, que es una molécula de superficie de la familia de las inmunoglobulinas expresada en varios tipos de endotelio humano.
- CD166, molécula de adhesión de leucocitos activados, es una molécula expresada en la superficie de células madre mesenquimales adultas y natales.
- CD271, que es considerado uno de los dos tipos de receptores para neurotrofinas.<sup>41</sup>

Para que las CTM se puedan clasificar como tales deben expresar los antígenos mesenquimales CD73, CD90 y CD105 y no tener antígenos hematopoyéticos como CD34, CD45, CD14 y CD11b. Además, se ha planteado que las CTM pueden expresar los siguientes antígenos: CD13, CD29, CD44, CD116 y el receptor a del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Expresan diferentes moléculas de adhesión: ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), ICAM-3 (CD50), VCAM (CD106), L selectina (CD62L), LFA-3 (CD58), ALCAM (CD66), NCAM (CD56), endoglobina (CD 105) y CD 72.



Por otro lado, estas células son negativas a las reacciones citoquímicas: fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida y negro sudán.<sup>43</sup>

Las células madre mesenquimales, presentan múltiples ventajas, por ejemplo, fácil aislamiento, cultivo y estabilidad fenotípica *in vitro*, demostrada capacidad de diferenciación y además, importantes propiedades inmunomoduladoras utilizadas de manera alogénica.<sup>14</sup>

Debido a la capacidad inmunomoduladora que poseen estas células, pueden evitar el rechazo alogénico mediante diferentes mecanismos. Numerosos estudios han demostrado que las CMM no permiten el reconocimiento de antígenos al interferir en la función de las células dendríticas y de los linfocitos T, por lo que tienen un efecto inmunosupresor local debido a su capacidad de secretar citocinas.<sup>43</sup>

#### 4.1.2 CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

El ligamento periodontal es un tejido delgado similar a un ligamento que conecta el diente con el alvéolo del hueso alveolar y contiene las poblaciones de células madre/progenitoras para la cicatrización de heridas periodontales y la homeostasis.<sup>44</sup>

Seo B.-M y col. 2004, identificaron la población de CTM de PDL, denominadas células madre de PDL (PDLSC), y se demostró que generaba uniones específicas del diente, un complejo similar al cemento/PDL, en ratones inmunocomprometidos.<sup>44</sup>

El ligamento periodontal humano (PDL) encierra una subpoblación de células madre que son responsables de mantener y regenerar la estructura y función del tejido periodontal. Estas células exhiben multipotencia, como lo demuestra su capacidad para diferenciarse en osteoblastos, fibroblastos y cementoblastos dentales y para formar tejidos similares al cemento y PDL y generalmente se denominan células madre del ligamento periodontal (PDLSC).<sup>45</sup>



Las células troncales mesenquimales posnatales del ligamento periodontal expresan marcadores de superficie, como Stro-1, CD105 (endoglina, antígeno SH2), CD146 (MUC 18) y CD166 (ALCAM, antígeno SB10), y tienen una capacidad pluripotente para diferenciarse *in vitro* en adipocitos, osteoblastos y cementoblastos para formar los tejidos de inserción periodontal. Para la reparación del ligamento periodontal se ven involucradas células progenitoras mesenquimales capaces de formar fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos.<sup>5</sup>

Los análisis *in vivo* con PDLSC realizados en ratones inmunocomprometidos, sugirieron la participación de estas células en la regeneración del hueso alveolar al propiciar la formación de una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se asociaron íntimamente al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado.<sup>7</sup>

Además, estas células derivadas del huésped pueden someterse a aislamiento, expansión *ex vivo* (cultivo de células troncales) y reimplantación de estas células. En herida/defecto periodontal o inyectado directamente como una suspensión o entregado por andamios de biomateriales o portadores de células.<sup>45</sup>



## CAPÍTULO V

### 5. CASOS CLÍNICOS

A continuación, se mostrarán casos clínicos donde la medicina regenerativa con células troncales tuvo éxito, demostrando así su eficacia en la regeneración periodontal.

#### 5.1 CASO 1

Carini. F y colaboradores en el año 2011<sup>14</sup>, realizaron un caso clínico basado en una experimentación aprobada por el Ministerio de Salud italiano para el tratamiento piloto de 7 pacientes. La duración total fue de 48 meses. Los pacientes fueron informados verbalmente sobre lo que se realizaría. Se excluyeron de la experimentación sujetos que presentaban patologías sistémicas, condiciones alteradas de salud, mujeres embarazadas o en lactancia, fumadores (>10 cigarrillos x día).

En esta selección con el primer paciente reportaron:

- Paciente masculino de 40 años
- Estado periodontal: El examen clínico y radiográfico confirmaba la presencia de los defectos periodontales con valor de PPD de 8 mm en relación con las superficies distales del elemento 1.7 que también tuvo una furcación de grado II (Fig. 2) y un valor de PPD de 7 mm en la superficie distal de del diente 4.5 (Fig. 3). Con un diagnóstico de acuerdo a la nueva clasificación de: Periodontitis Estadio III Grado A Generalizada.

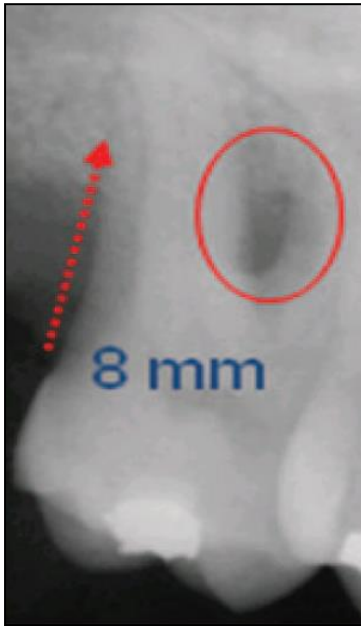


Figura 2. Diente 1.7 con déficit periodontal preoperatorio<sup>14</sup>

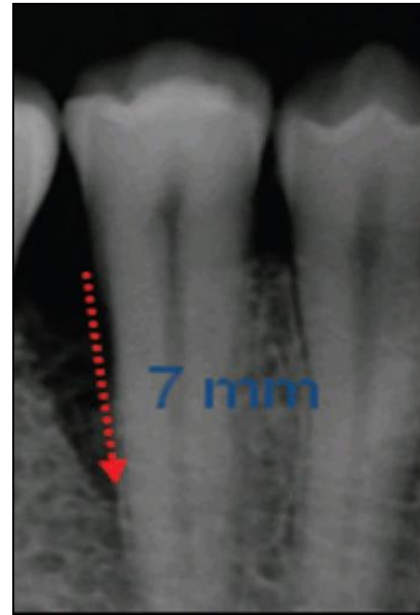


Figura 3. Diente 4.5 con déficit periodontal preoperatorio<sup>14</sup>

- Tratamiento previo a la implantación:

Fase 1 periodontal, motivación e instrucción de higiene oral, realización de raspado y alisado radicular. Corrección de la presencia de trauma oclusal, ferulización de dientes con movilidad.

- Extracción de células troncales: Las CT se han obtenido mediante la extracción de 15ml de la médula ósea de la cresta ilíaca del paciente. Para la futura colocación de estas células se utilizó un andamio Colágeno (® di Gingistat -VEBAS) en donde se obtuvieron un millón de células por 125mm<sup>3</sup> de andamio.
- Intervención quirúrgica: Antes de empezar el tratamiento el paciente realizó un enjuague por 2 minutos con Clorhexidina 0,12%. Al comienzo de la intervención quirúrgica se suministraron 2 gramos de amoxicilina y ácido clavulánico. Posteriormente se anestesió las zonas a tratar con lidocaína y adrenalina 1:50000. El acceso quirúrgico se realizó con una

incisión intrasulcular que incluyó cuatro elementos dentales en proximidad al elemento dental relacionado con el defecto periodontal. Se realizó 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 (Fig. 5).



Figura 5. Fase quirúrgica<sup>14</sup>

Se introdujo el andamio que contiene las células troncales cultivadas (Figs. 6 y 7), compactándolas en más estratos hasta la finalización del defecto por medio de un obturador estéril logrando llenar por completo el defecto periodontal. Se procedió a realizar la sutura cerrando los puntos del borde hasta la unión cemento adamantina por medio de puntos colchoneros.



Figura 6. Scaffold con MSCs.<sup>14</sup>



Figura 7. Injerto Scaffold y MSCs.<sup>14</sup>

- Fase post-quirúrgica: Para controlar el edema y el dolor se recetó Nimesulide, de 100 mg al final de la intervención, y otra 8 horas después para lograr un efecto analgésico y antiinflamatorio, 2 veces al día durante un período máximo de 5 días.

Se continuó con la terapia antimicrobiana con la modificación de 1gr cada 12 hrs por 6 días junto con enjuagues de clorhexidina de 0.12% por 2 minutos durante 2 semanas, únicamente en las zonas tratadas.

Las suturas se retiraron a los 9 días, se programaron controles semanales durante 4 semanas.

- Resultados: Seis meses después de la intervención quirúrgica se han observado FMPS, FMBS, PPD y CAL y se ha realizado una radiografía intraoral (Figs. 9 y 10). A nivel distal del elemento 1.7 se registra un valor de PPD de 4 mm y una reducción de las furcaciones de primer grado. En el nivel distal del elemento 4.5 se registra un valor de PPD de 3 mm, indicando un mejoramiento en ambos defectos en relación al valor inicial. En la radiografía se ha observado un relleno del área cerca de los defectos periodontales preoperatorios.

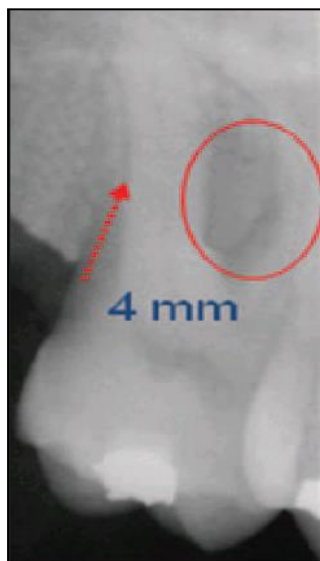


Figura 9. Diente 1.7 6 meses postoperatorio.<sup>14</sup>

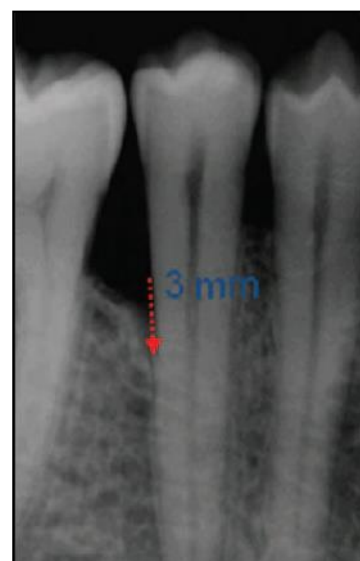


Figura 10. Diente 4.5 6 meses postoperatorio.<sup>14</sup>



## 5.2 CASO 2

Fuentes Ayala E. y colaboradores, en el año 2013, reportaron un caso clínico sobre el uso terapéutico de células madre en la enfermedad periodontal. Describiendo lo siguiente:

- Paciente de sexo masculino de 24 años de edad.
- En el examen intraoral se observó pérdida dentaria no rehabilitada, relación diente-encía alterada, hiperemia generalizada, contactos deficientes, atascamiento de alimentos, hiperestesia de varios dientes, bolsas periodontales de 4 a 12 mm y movilidad grado I en varios dientes. El estudio radiográfico evidenció notable pérdida ósea maxilar (Figura A).



Figura A. Radiografía donde se muestra la pérdida ósea maxilar.<sup>46</sup>



- Posteriormente, se le explicó al paciente el resultado de la la valoración periodontal, procedimientos, incluida la cirugía y el nuevo método de regeneración ósea. Una vez obtenido su consentimiento, se procedió a su evaluación por el servicio de hematología para determinar si el paciente tenía las condiciones requeridas para realizar la movilización de células madre a sangre periférica, tras lo cual resultó incluido.
- Inicio del plan de tratamiento y etapa pre-quirúrgica: En esta etapa se incluyó la educación y motivación del paciente para realizar una correcta higiene oral, control de la placa dentobacteriana; la remoción de cálculo y pulido de las superficies dentales. Dentro de los procedimientos no quirúrgicos se irrigaron las bolsas periodontales con clorhexidina al 0,2%.
- Extracción de células troncales: Para la movilización de las CMN-SP el paciente recibió tratamiento con factor estimulador de colonias granulocíticas (FSC-G), (Hebervital, HeberBiotec S.A, La Habana, bulbos de 300 µg) en una dosis total de 40 µg/ kg de peso dividida en 4 subdosis de 10 µg/kg cada 12 h, administradas por vía subcutánea. Tres horas después de la última dosis se realizó la extracción de 500 mL de sangre total. Las CMN-SP se concentraron por sedimentación después de la adición a la sangre extraída de Gelofusine al 4 % en una proporción de 1:6 mL de sangre total. El volumen final del concentrado celular obtenido fue de 50 mL con una viabilidad celular del 98 % y un contenido de CMN de  $1 \times 10^9/L$ .<sup>46</sup>
- Etapa quirúrgica: se realizó colgajo periodontal Kirkland o de bolsillo, en los dientes 23, 24, 25, 26 y 27. Pasados siete días de la intervención se aplicó la terapia celular mediante su perfusión en el maxilar (fig. 2A). En cada sitio de implantación se infundió aproximadamente 1mL de concentrado celular para un total de 10 mL.



Figura 2A. Perfusión del maxilar con células troncales adultas<sup>46</sup>.

- Estapa post-quirúrgica: Se indicaron colutorios de clorhexidina al 0,2 %, dos veces al día durante 10 días; y metronidazol 250 mg y amoxicilina 500 mg cada 8 h por siete días.
- Resultados: El paciente no presentó complicaciones. Clínicamente, a los 7 días no se observaron signos de inflamación, la encía mostraba una coloración rosa coral. A los 15 días el paciente refirió sentirse muy bien y seguro durante el acto de la masticación. Se prosiguió con su evolución clínica y a los 21 días mantenía una evolución satisfactoria. A los 12 meses se realizó sondeo de las bolsas reales, que evidenció disminución de la profundidad de estas (fig. 2B). Se hizo un estudio radiográfico evolutivo en el que se observó formación ósea y mayor densidad ósea (fig.1B).<sup>46</sup>

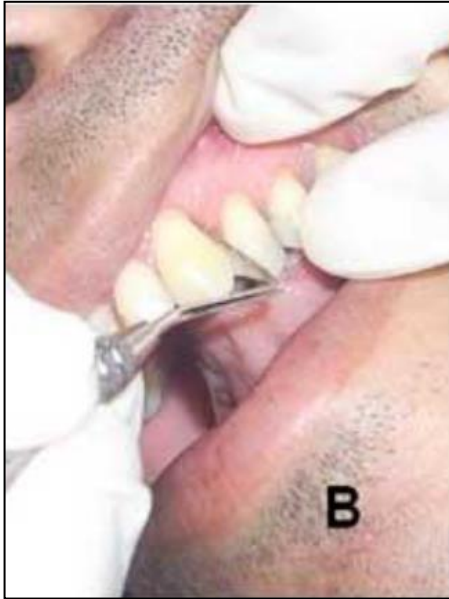


Figura 2B. Sondeo 12 meses después de la perfusión con células madre.<sup>46</sup>



Figura 1B. Imagen que muestra una notable regeneración ósea, 12 meses después de la perfusión.<sup>46</sup>

### 5.3 CASO 3

Fuentes Ayala E. y colaboradores en el año 2018, realizaron un corte preliminar de 18 pacientes de un estudio cuasiexperimental con control simultáneo, con pacientes que cumplieron con los criterios de diagnóstico, inclusión y exclusión establecidos.

- Criterios de diagnóstico: Los pacientes debían presentar las dos primeras características esenciales de la periodontitis crónica para hacer el diagnóstico: bolsas periodontales reales (al menos cuatro), pérdida ósea vertical en al menos dos dientes con evidencias radiográficas. En el estudio se incluyeron como criterios la voluntariedad del paciente, pacientes no fumadores o que hayan abandonado este hábito por lo menos con tres años de anterioridad. Se excluyeron los pacientes con enfermedades malignas activas o que hayan recibido tratamiento de



quimio o radioterapia en los últimos cinco años, pacientes con maloclusión grave, embarazo y lactancia.<sup>47</sup>

- Técnica: A los pacientes se le confeccionó historia clínica, se realizó estudio radiográfico, para corroborar la presencia de periodontitis crónica. Una vez identificados los pacientes a incluir, estos se dividieron en dos grupos, un grupo estudio y un grupo control. Todos los pacientes fueron tratados siguiendo el plan de tratamiento aplicado a pacientes con periodontitis crónica.

Los pacientes del grupo estudio, en la etapa II del plan de tratamiento se les realizó la perfusión de células mononucleares siete días después de ser intervenidos quirúrgicamente (colgajo periodontal).

- Etapa quirúrgica e implantación de células troncales: Se planificó la cirugía periodontal y se prepararon las condiciones para la movilización con factor estimulante del crecimiento granulocítico (FEC-G), en dosis de 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dividido en 4 subdosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 12 h. Posteriormente asistieron al Banco de Sangre del Hospital Abel Santamaría, para la obtención y el procesamiento de las células mononucleares de sangre periférica. El volumen final del concentrado celular fue de 50 mL con una viabilidad celular del 98 % y un contenido de células madre mononucleares (CMN) de  $1 \times 10^9/\text{L}$ . Para la perfusión con células troncales mononucleares, se depositaron aproximadamente 0,04 mL/defecto/mm de profundidad del defecto y 0,3 mL/diente en la encía circundante a los dientes afectados. Luego de la perfusión de células mononucleares los pacientes fueron evaluados clínicamente en consulta a los 7, 15, 21 y 30 días. A partir de los 6 meses los pacientes fueron evaluados clínicamente y radiográficamente hasta los 24 meses. El grupo control fue evaluado siguiendo el mismo esquema.<sup>47</sup>
- Variables de estudio: dientes afectados, presencia de sangrado al sondeo, bolsas periodontales, movilidad dentaria, pérdida de inserción y evidencia radiográfica. El nivel de inserción se midió en dientes que



presentaban pérdida ósea vertical; índice de extensión y gravedad de la pérdida de inserción (ESI), de Carlos y cols. La evaluación radiográfica se realizó por la escala descrita por Pérez A.<sup>47</sup>

- Resultados: La evolución clínica de las variables periodontales estudiadas en ambos grupos al inicio y final del tratamiento se muestra en la tabla 5. Se apreció una disminución de todos los valores en las variables clínicas. En el caso de los dientes afectados, al final del estudio no existieron dientes afectados en el grupo estudio y en el grupo control dos dientes se mantuvieron afectados. El sangrado al sondeo, las bolsas periodontales y la movilidad dentaria no se observaron al final del estudio en ninguno de los grupos. A nivel radiográfico, también se observó una gran mejoría de las lesiones causadas por la periodontitis crónica como se observa en la tabla 6.

Tabla 5. Evolución clínica de las variables periodontales estudiadas en ambos grupos al inicio y final de tratamiento.<sup>47</sup>

Variables	Terapia celular		Terapia convencional	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Dientes afectados	210	0	215	2
Sangrado al sondeo	350	0	348	0
Bolsas periodontales	188	0	199	0
Movilidad dentaria	55	0	68	0

Tabla 6. Evolución radiográfica al inicio y al final de aplicar el tratamiento.<sup>47</sup>

Estadio	Terapia celular		Terapia convencional	
	Inicio	Final	Inicio	Final
I	9	0	9	2
II	0	0	0	1
III	0	0	0	6
IV	0	0	0	2

### 5.4 OTROS CASOS

En las siguientes tablas, se verán más casos llevados por diferentes autores en diversos grupos de poblaciones, que muestran los resultados de incluir la terapia regenerativa en el tratamiento de lesiones periodontales.

REFERENCIA	TIPO DE CÉLULAS A USAR	BIOMATERIAL +/- MEMBRANA	GRUPOS Y NÚM DE PARTICIPANTES	TIPO DE DEFECTO / TAMAÑO / INFLAMACIÓN INDUCIDA	TRATAMIENTO	PERIODO DE OBSERVACIÓN	RESULTADOS
Menicanin D. y col. 2014	PDLSC	Gelfoam + Gore-Tex	<ul style="list-style-type: none"> <li>A (7)</li> <li>B (7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defecto intraóseo 5 mm de profundidad</li> <li>Sin inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PDLSC+Gelfoam (A)</li> <li>Gelfoam (B)</li> </ul>	2 meses	El grupo PDLSC muestra una regeneración superior en hueso y fibras de colágeno (similares a las fibras de Sharpey) insertadas en neocemento.
Mrozik KM. y col. 2013	PDLC	Gelfoam + membrana de barrera reabsorbible	<ul style="list-style-type: none"> <li>A (7)</li> <li>B (7)</li> <li>C (6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dehiscencias 10 mm de profundidad</li> <li>Sin inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PDLC+ Gelfoam (A)</li> <li>Gelfoam (B)</li> <li>Vacio (C)</li> </ul>	1 mes	Regeneración de cemento mejorada después de la implantación alotélica de PDLSC
Nagahara T. y col. 2015	BMSC	$\beta$ -TCP atelocolágeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>A(20)</li> <li>B(20)</li> <li>C(16)</li> <li>D(10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defecto de furca clase III 4 mm de profundidad</li> <li>Con inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BMSC+<math>\beta</math>-TCP+atelocolágeno (A)</li> <li>BMSC+atelocolágeno (B)</li> <li><math>\beta</math>-TCP+atelocolágeno (C)</li> <li>Atelocolágeno (D)</li> </ul>	1 y 2 meses	La nueva longitud del cemento en los grupos A y B, fue mayor a las 4 y 8 semanas en comparación con los grupos de control. Se insertaron nuevas fibras de tejido conectivo en el cemento de ambos grupos (A y B). El nuevo volumen óseo mejoró en el grupo A pero no en el grupo B.
Nakajima R. y col. 2014	*Células troncales del alvéolo dental *Medio osteoinductivo	PGA + $\beta$ -TCP	<ul style="list-style-type: none"> <li>A (6)</li> <li>B (6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos intraóseos 5x5mm<sup>2</sup></li> <li>Sin inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSC/PGA+<math>\beta</math>-TCP (A)</li> <li>PGA+<math>\beta</math>-TCP (B)</li> </ul>	2 meses	Un análisis histológico mostró hueso recién formado en ambos grupos, mientras que tejido similar al cemento recién formado y tejido similar a la fibra de Sharpey se observaron sólo en el grupo A.
Núñez J. y col. 2012	CDC o PDLSC	Colágeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>A (8)</li> <li>B (8)</li> <li>C (8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos intraóseos 3x4 mm<sup>2</sup></li> <li>Con inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CDC+Colágeno (A)</li> <li>PDLSC+Colágeno (B)</li> <li>Colágeno (C)</li> </ul>	3 meses	Se encontraron tasas más altas de cemento en los grupos de prueba, así como una ganancia más significativa en la unión y en el tejido conectivo. PDLSC y CDC no lograron estimular más la regeneración ósea.

Ozasa M. y col. 2014	ASC	Gel de fibrina	<ul style="list-style-type: none"> <li>A</li> <li>B</li> </ul> <p>Sin número</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos de furca clase II</li> <li>4 mm de profundidad</li> <li>Con inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASC+Gel de fibrina (A)</li> <li>Gel de fibrina (B)</li> </ul>	1-5 meses	Los sitios trasplantados con ASC han mostrado regeneración periodontal, incluido nuevo hueso alveolar, ligamento periodontal y formación de cemento con fibras insertadas verticalmente
Sonayama W. y col. 2006	PDLC+SCAP	Gelfoam+HA+β-TCP	<ul style="list-style-type: none"> <li>A (6)</li> <li>B (6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cavidad alveolar</li> <li>Sin inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PDLC+SCAP /Gelfoam+HA+β-TCP (A)</li> <li>HA+β-TCP</li> </ul>	1 mes	Regeneración periodontal observada en grupos de prueba: formación de una bio-raíz con una buena fuerza de compresión.
Tsumanuma Y. y col. 2011	PDLC o BMSC o Células periósticas	PGA/β-TCP/Colágeno tipo I	<p>(4)</p> <p>A, B, C, D</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos intraóseos</li> <li>5x5 mm<sup>2</sup></li> <li>Sin inflamación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PDLC/PGA+β-TCP/Colágeno o tipo I (A)</li> <li>BMSC/PGA+β-TCP/Colágeno o tipo I (B)</li> <li>Células periósticas/PGA+β-TCP/Colágeno o tipo I (C)</li> <li>TCP/Colágeno o tipo I (D)</li> </ul>	1 mes	El grupo de células PDL muestra un espesor de cemento más significativo. Además, presencia de fibras de colágeno correctamente orientadas, mientras que están oblicuas en el grupo B y paralelas en el grupo C. sin embargo. No hay diferencia en la formación de hueso o en el epitelio de unión largo.

Tabla 7. Estudios y ensayos realizados por diversos autores sobre el uso y resultados de la terapia regenerativa en lesiones periodontales.<sup>48</sup>



REFERENCIA	TIPO DE CÉLULAS A USAR	BIOMATERIAL +/- MEMBRANA	GRUPOS Y NÚM DE PARTICIPANTES	TIPO DE DEFECTO / TAMAÑO / INFLAMACIÓN INDUCIDA	TRATAMIENTO	PERIODO DE OBSERVACIÓN	RESULTADOS
Iwata 2018 <sup>49</sup>	PDLSC autólogas aisladas de los terceros molares	β-TCP	10	Defectos intraóseos	PDLS + β-TCP	6 meses	Los parámetros clínicos (PD, AL) y la evaluación radiográfica (altura del hueso) mejoraron en los 10 casos a los 6 meses del trasplante. Estos efectos terapéuticos se mantuvieron durante un periodo de seguimiento medio de 55 ± 19 meses.
Chen 2016 <sup>49</sup>	PDLS autólogas aisladas de los terceros molares de los pacientes	Bio-oss®	30 participantes con un total de 41 defectos	Defectos intraóseos	21 defectos tratados con GTR y Bio-oss® sin células madre. Los otros 20 fueron tratados con PDLS + Bio-oss®	No se menciona	Cada grupo mostró un aumento significativo en la altura del hueso alveolar, mientras que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de células y el grupo de control. El uso de PDLS autólogas es seguro y no produce efectos adversos significativos.
Jiang y col. 2016 <sup>50</sup>	PDLC	Espionia de colágeno	6	Defecto periodontal intraóseo de 3 paredes	PDLC + Espionia de colágeno	12 semanas	El 60% de los defectos tratados tuvieron una regeneración ósea y de cemento considerable.
Feng 2010 <sup>49</sup>	PDLS autólogas obtenidas de terceros molares	Material de injerto óseo CALCITITE 4060-2	Tres participantes con 16 defectos	Defectos intraóseos	Los 16 defectos fueron tratados con PDLS + CALCITITE 4060-2	No se menciona	El examen clínico (PD, AL y GR) indicó que las PDLS podrían brindar beneficios terapéuticos para los defectos periodontales. Todos los pacientes tratados no presentaron efectos adversos durante el seguimiento

Tabla 7. Estudios y ensayos realizados por diversos autores sobre el uso y resultados de la terapia regenerativa en lesiones periodontales.<sup>49, 50</sup>

En el sitio web CincialTrials.gov (CT) desarrollado por U.S. National Institutes of Health (NIH), se pueden encontrar ensayos clínicos y estudios observacionales sobre regeneración periodontal mediante ingeniería de tejidos aplicado en humanos, son un total de 17 artículos donde 7 están finalizados y los restantes son de autores desconocidos o estudios inconclusos. Al revisar los artículos se pueden observar los siguientes resultados de 4 artículos que corresponden a regeneración periodontal.

REFERENCIA	TIPO DE CÉLULAS A USAR	BIOMATERIAL +/- MEMBRANA	GRUPOS Y NÚM DE PARTICIPANTES	TIPO DE DEFECTO / TAMAÑO / INFLAMACIÓN INDUCIDA	TRATAMIENTO	PERÍODO DE OBSERVACIÓN	RESULTADOS
Francesco Ferrarotti (2017) <sup>51</sup>	DPSCS autólogas	Condress®	Grupo prueba: 15 Grupo control: 14	Defecto intraóseo	Grupo prueba: DPSCS + Condress® Grupo control: Condress® + solución fisiológica estéril	6-12 meses	Reducción de la profundidad de sondaje, ganancia de apego clínico y Reducción de la recesión.
Gaetano Isola (2019) <sup>52</sup>	EPC (células progenitoras endoteliales)	No se menciona	Grupo prueba: 88 Grupo control: 79	Pérdida ósea	Evaluación del nivel de células progenitoras endoteliales y correlación del nivel de células progenitoras endoteliales con enfermedad periodontal y cardiovascular.	1 año	Cambios en el nivel de células progenitoras endoteliales
Danae A. Apatzidou (2018) <sup>53</sup>	BM-MSCs	Pegamento de fibrina/vellón de colágeno	30 Grupo A experimental Grupo B experimental Grupo C comparador	Defecto óseo interdental	Grupo A: BM-MSCs/pegamento de fibrina/vellón de colágeno Grupo B: Pegamento de fibrina/vellón de colágeno Grupo C: desbridamiento con colgajo abierto.	12 meses	Ganancia en el nivel de inserción clínica y reducción de la profundidad de sondaje.
Igor D Volotovski (2020) <sup>54</sup>	MSCs	Gel de colágeno	27 Grupo experimental Grupo control	Recesión gingival	Grupo experimental: MSCs+gel de colágeno Grupo control: tratamiento estándar	1 mes	No se menciona

Tabla 8. Estudios y ensayos realizados por diversos autores sobre el uso y resultados de la terapia regenerativa en lesiones periodontales que se encuentran finalizados.



## CONCLUSIONES

- La periodontitis es la segunda enfermedad más común en México y causa pérdida de los tejidos de soporte periodontal, por lo que es un problema grave de Salud Pública bucal.
- La regeneración periodontal mediante ingeniería tisular es una gran alternativa con un futuro prometedor que ha demostrado grandes avances al momento de regenerar hueso, fibras y cemento dental.
- La ingeniería tisular o la medicina regenerativa, al ser muy novedosas deben ser más estudiadas y contar con más reportes de éxito clínico en humanos principalmente en población latina y mexicana, ya que la mayoría de los estudios son en animales.
- También es de suma importancia que en los estudios experimentales se mencione los tejidos afectados incluyendo porcentaje de pérdida ósea, cuantas paredes están afectadas, entre otros.
- Es preciso establecer protocolos de buenas prácticas con enfoque personalizado sobre el manejo de las células troncales para minimizar riesgos al momento de su colocación y su avance posterior en el paciente.
- La ingeniería tisular no solo tiene un enfoque periodontal, también tiene un enfoque endodóntico e incluso protésico.
- La mayoría de los estudios no son a largo plazo y el número de pacientes es reducido.
- Es de suma importancia tener en cuenta el costo-beneficio del tratamiento con células troncales, ya que requiere de materiales especiales, haciendo que su práctica aún no sea tan utilizada.



## BIBLIOGRAFÍA:

1. Medina-Solis CE, Maupomé G, Avila-Burgos L, et al. Políticas de salud bucal en México: Disminuir las principales enfermedades. Una descripción. *Rev Biomed*. 2006;17(4):269-286.
2. Rosales Ibáñez R, Alvarado Estrada KN, Ojeda Gutiérrez F. Ingeniería tisular en Odontología. Julio-agosto. 2012; 164–7.
3. Orive G, Hernández RM, Garcón AR, Igartúa M, Pedráz JL. Ingeniería tisular: desafíos y realidades. *Vitae*. 2003; 10:46–51.
4. Rodríguez YC, Pomarino SG. Avances en regeneración dentaria y periodontal. *Revista Científica Visión Dental*. 2015;18(1):204–13.
5. Afrashtehfar KI, Zerón A. Potencial de regeneración periodontal por medio de células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. 2012;55(4):4–9.7
6. Rendón J, Jiménez LP, Urrego PA. Células madres en odontología. *Rev CES odont*. 2011;24(1):51–8.
7. Dager ES, Salas NLO, Pérez YU, Cosme YR, Pérez NAA. Ventajas y usos de las células madre en estomatología. *MediSan*. 2014;18(9):1318–28.
8. Mata-Miranda M, Vázquez-Zapien GJ, Sánchez-Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Perinatología y reproducción humana*. 2013;27:194–9.
9. Borrego P, Domínguez Rodríguez A, Ortueta L. De la terapia celular a la regeneración periodontal. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2009;8(2):0–0.
10. Leyva Q, León Ramentol L, Torres CC, Nicolau Pestana S. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. *MediSan*. 2017;21(5):574–81.
11. Valle JFR, Puyana VMP, Angel MF, García AR. Biomateriales: desarrollo de andamios para ingeniería de tejidos. En: *Avances en la investigación en ciencia e ingeniería*. 2019.



12. Sabino M, Loaiza M, Dernowsek J, Rezende R, Silva JVL. Techniques for manufacturing polymer scaffolds with potential applications in tissue engineering. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*. 2017;37(2):1–27.
13. Morales Navarro D. Ingeniería tisular como puntal de la medicina regenerativa en estomatología. *Revista Cubana de Estomatología*. 2014;51(3):288–304.
14. Carini F, Menchini Fabris GB, Biagi E, Salvade' A, Sbordone L, Baldoni MG. Estudio experimental sobre la utilización de células madre humanas en la terapia de los defectos periodontales: resultados preliminares. *Av periodoncia implantol oral* [Internet]. 2011;23(2).
15. Wright medical group. Internet. [cited 2022 March 21]. Available from: <http://www.wright.com/wp-content/uploads/2016/11/BIO-CM-HeroCarousel.png>
16. Andamio de células porosas. Internet. [citado 2022 Marzo 21] Disponible en: <http://ppl.ippt.gov.pl/tissue-engineering>
17. Sánchez Nerea, Rios Hector GW. Estrategias de Bioingeniería Tisular en Regeneración Periodontal Multidisciplinar. *periodoncia Clin* No 4. 2016;4:66–76
18. Rivera M. La investigación con células troncales humanas embrionarias y adultas: El nacimiento de la medicina regenerativa Perspectivas científicas, implicaciones epistemológicas y dilemas bioéticos. *Acta médica colombiana*. 2007;32(4):231–44.
19. Gómez De F. Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3a<sup>ed</sup>. México. Editorial Médica Panamericana. 2009.
20. Ferrero G, Gómez M. Fundamentos de la odontología: Periodoncia. 2<sup>aed</sup>. Bogotá. Editorial Pontificia Universidad Javeriana. 2007.
21. Carranza FA, Sznajder NG. Compendio de periodoncia. Médica Panamericana; 1996.
22. Lang NP, Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 Volume Set. John Wiley & Sons. 2015.



23. Componentes del aparato periodontal. Internet. [Citado 2022 Marzo 21]  
Disponible en:  
<https://www.medeco.de/es/odontoestomatologia/periodoncia/aparato-periodontal/>
24. Eley B, Soory M, Manson J. Periodoncia. 6<sup>a</sup>ed. Editorial Elsevier. 2011.
25. Dehisencia : Lindhe J, Karring T, Lang NP, editores. Periodontología clínica e implantología odontológica. Vol 1. 5a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. P. 348 .
26. Fenestración: : Lindhe J, Karring T, Lang NP, editores. Periodontología clínica e implantología odontológica. Vol 1. 5a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. P. 348.
27. Cemento radicular. Internet. [Citado 2022 Marzo 21] Disponible en:  
<https://hr-dental.com/cemento-radicular-que-es-el-cemento-radicular/>
28. Fibras principales del ligamento periodontal. Internet. [Citado 2022 Marzo 21] Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-9-Fibras-principales-del-ligamento-periodontal\\_fig6\\_336269177](https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-9-Fibras-principales-del-ligamento-periodontal_fig6_336269177)
29. División anatómica de la encía. Internet. [Citado 2022 Marzo 21]  
Disponible en: <chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcgicfindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fperiopuella.files.wordpress.com%2F2015%2F08%2Fno-2-encia.pdf&clen=1457746&chunk=true>
30. Papapanou P. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017. World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Journal of Clinical Periodontology. 2018;45(Suppl 20):S162–S170.
31. Enfermedad Periodontal. Internet. [Citado 2022 Marzo 21] Disponible en:  
<https://www.perioexpertise.es/caso-clinico/periodontitis-como-manifestacion-de-enfermedades-sistemicas>
32. Camarena AH, Anaya YB, Pérez MDLM, Mendoza JAL. Bacterias asociadas a enfermedades periodontales. Oral. 2017;17(54):1374–8.
33. Gómez-Moreno G. Patogenia y tratamiento de las enfermedades gingivo-periodontales. RCOE. 2018;23
34. Søren Jepsen et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and



- developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. 45(Suppl 20):S219–S229.
35. Evolución de la Enfermedad Periodontal. Internet. [Citado 2022 Marzo 21] Disponible en: <https://www.clinicadentalirenemorales.com/que-es-la-piorrea/>
36. Tonetti M.S et al. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. 45(Suppl 20): S149–S161.
37. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering an periodontal regeneration. *Australian dental journal*. 2014. (59) 117-130.
38. Hernández Ramírez PY, Balea D. Medicina regenerativa: Células madre embrionarias y adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2004; 20.
39. Queiroz A, Albuquerque-Souza E, Gasparoni LM, et al. Therapeutic potential of periodontal ligament stem cells. *World J Stem Cells*. 2021;13(6):605-618.
40. Capacidad de las CTM de diferenciarse en linajes osteogénicos Internet. [Citado 2022 Marzo 21] Disponible en: <https://www.eurostemcell.org/es/celulas-madre-mesenquimales-las-otras-celulas-madre-de-la-medula-osea>
41. Cea-Sanhueza M, Sánchez-Sanhueza G. Células madre mesenquimales orales: Estado del arte en Odontología. *Avances en Odontoestomatología*. 2016;32(2):97–105.
42. Hiroshi Egusa. Stem cells in dentistry –Part I: Stem cell sources *Journal of Prosthodontic Research*. 2012; 56 (3):151-165.
43. Socarrás-Ferrer BB, Valle-Pérez LO, De La Cuétara-Bernal K, Marsán-Suárez V, Segura MS, Macías-Abraham C. Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2013;29(1):16–23



44. Nagata M, Iwasaki K, Akazawa K, et al. Conditioned Medium from Periodontal Ligament Stem Cells Enhances Periodontal Regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2017;23(9-10):367-377.
45. Vandana KL. et al. Autologous Stem Cell Application in Periodontal Regeneration Technique (SAI-PRT) Using PDLSCs Directly From an Extracted Tooth...An Insight. *Int J Stem Cells*. 2015 Nov; 8(2): 235–237.
46. Fuentes-Ayala, E., de la C Lourido-Pérez, H., León-Amado, L., Quintero-Pérez, W., Fleitas-Vigoa, D., & Pérez-Hernández, L. Y. Uso terapéutico de células madre adultas en enfermedad periodontal. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2013. 29(4).
47. Fuentes Ayala E, Borrego A, León Amado L, Fleitas Vigoa D, Pérez Hernández LY, Gámez Pérez A, et al. Células mononucleares autólogas en la reparación de defectos óseos provocados por la periodontitis crónica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2018;34(3):1–9.
48. Portron S, Soueidan A. et al. Periodontal regenerative medicine using mesenchymal stem cells and biomaterials: A systematic review of pre-clinical studies. *Dent Mater J* 2019; 38(6): 867–883.
49. Li, Q., Yang, G., Li, J., Ding, M., Zhou, N., Dong, H. y Mou, Y. Terapias con células madre para la regeneración del tejido periodontal: un metanálisis en red de estudios preclínicos. *Investigación y terapia con células madre*. 2020. 11 (1), 427.
50. Gaubys, A., Papeckys, V. y Pranskunas, M. Uso de Células Madre Autólogas para la Regeneración de Defectos Periodontales en Estudios con Animales: una Revisión Sistemática y Metanálisis. *Revista de investigación oral y maxilofacial*. 2018. 9 (2), e3.
51. Ferrarotti F. Periodontal Regeneration Using Dental Pulp Stem Cells (DPSCs). University of Turyn. 2017. (2)
52. Gaetano I. Circulating Progenitor Cells Levels in Periodontal Disease Patients. University of Messina. 2019. (3)





53. Apatzidou D. Autologous Alveolar Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells for the Reconstruction of Intra-bony Periodontal Defects (PrtoRegen). Aristotle University Thessaloniki. 2018. (9)
54. Volotovski D. Treatment of Gingival Recession Using Mesenchymal Stem Cells. I. B and Cells Engineering of National Academy of Sciences of Belarus. 2020. (14).