



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

APLICACIONES DE LA INGENIERÍA TISULAR EN
ODONTOLOGÍA.

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:

REBECA DE LA CRUZ GALARZA

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL

ASESORA: Dra. SILVIA MALDONADO FRÍAS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Dedicatorias

A Dios:

Por amarnos tanto y permitirnos aprender con cada experiencia, por guiar nuestros pasos y cuidarnos, porque sin él nada sería posible.

A mis padres:

Rebeca Galarza Muñoz y Enrique Carmelo De la Cruz Velázquez, por darme la vida, su amor, cariño y cuidado. Sin su apoyo este sueño no se habría vuelto realidad, les amo con todo mi corazón para siempre.

A mis hermanos:

Enrique, Adán y David quienes han compartido una vida de alegrías y travesuras, quienes me han aconsejado, consolado, cuidado y compartido los buenos momentos.

A Helamán:

Por enjugar mis lágrimas y darme ánimos en los momentos difíciles, hiciste que no me diera por vencida, por encontrar siempre la forma de hacerme feliz, por apoyarme siempre en todos los proyectos por mas locos que estos fueran, por complementarme como persona, por compartir todo conmigo, por cuidarme, por todas las cosas que he aprendido de ti, por todos los hermosos y felices momentos que hemos vivido juntos, por tu gran amor y por muchas cosas más, siempre te llevo en mi corazón. Eres lo mejor que me ha pasado gracias por compartir todo esto conmigo ¡Te amo!

A mi amiga Laura:

Por convertir los infiernos en paraísos, por ser un ejemplo de alegría y fortaleza.

A mis amigos:

Fabiola, Deisy, Francisco y Andrés con quienes empecé este camino que era totalmente nuevo y desconocido para todos, y aunque cada quien a tomado su propio camino les llevo en mi corazón y les deseo lo mejor.

A mi tutora:

Esp. Lila Areli Domínguez Sandoval, por todo su apoyo, consejos y ejemplo, por guiarme en la elaboración de esta tesina.



A mi asesora:

Dra. Silvia Maldonado Frías por compartir sus concomimientos conmigo, asesorar esta tesina y por su ejemplo de profesionalismo y calidad humana.

A toda mi familia:

A mis abuelitas Rosita y Lupita por su gran amor y ejemplo de vida, las amo con todo mi corazón, a mis primas Ix, Diana, Nic, Wendy, Tefy, Jaque y Rocío por su ejemplo y amor, por ser mis primas y amigas, a todos mis tíos y tías, a la familia y primitos pequeñitos que viven en E.U. que aunque estén lejos saben que les amamos y siempre les tenemos presentes. A mis abuelitos Miguel y Juan que aunque ya no están con nosotros los llevamos en nuestro corazón y sabemos que les volveremos a ver, sé que allá arriba también están muy felices por este logro, les amo abuelitos, infinitamente, gracias por el gran legado que nos han dejado.

A mis pacientes:

A todos mis familiares, amigos, hermanos de la iglesia y personas que confiaron en mí y me permitieron prestarles servicio a través de la aplicación de los conocimientos adquiridos. Muchas gracias, ¡ustedes forman parte de este logro!

A la UNAM:

Por ser mi segundo hogar, por poner a mí alcance todos los medios necesarios para lograr un aprendizaje de calidad, por impulsar actividades culturales que nos ennoblecen, por forjar mi carácter, por ser cuna de grandes escritores, científicos, humanistas y filósofos, por no discriminar a nadie sin importar su raza, su condición social o económica, permitiendo que el único límite para llegar alto sea el que uno se ponga. Desde el primer día en que forme parte de esta institución me he sentido muy orgullosa, siempre le estaré agradecida por el enorme tesoro que es mi educación.



Aplicaciones de la ingeniería tisular en odontología

Índice

Capítulo 1	7
1.1 Introducción.....	7
1.2 Propósito.....	8
1.3 Objetivo general.....	8
1.4 Objetivos específicos	8
Capítulo 2. Ingeniería tisular	9
2.1 Concepto.....	9
2.2 Historia.....	9
2.3 Componentes fundamentales de la ingeniería tisular.....	10
2.3.1 Células.....	10
2.3.1.1 Células madre.....	11
2.3.2 Andamios.....	12
2.3.2.1 Biomateriales en ingeniería tisular.....	13
2.3.3 Biomoléculas, inductores y factores de crecimiento.....	18
2.4 Procedimientos.....	20
2.4.1 Ingeniería tisular por transferencia celular (terapia celular):	20
2.4.2 Ingeniería tisular por inducción.....	20
2.4.3 Ingeniería tisular por elaboración de constructos.....	21
2.5 Métodos y técnicas en Ingeniería tisular.....	22
2.5.1 Técnicas de cultivo celular.....	22
2.5.1.1 Métodos enzimáticos.....	23
2.5.1.2 Técnicas de explante.....	23
2.5.2 Técnicas de ensamblaje y asociación de componentes tisulares	24
2.5.2.1 Biorreactores.....	25
Capítulo 3. Aplicaciones de la ingeniería tisular en odontología	26
3.1 Periodonto.....	26
3.1.1 Regeneración tisular guiada.....	26
3.1.2 Trasplante de hueso autólogo.....	28



3.1.3 Proteínas derivadas de la matriz del esmalte.EMG Emdogain	28
3.1.4 Regeneración ósea guiada.....	30
3.1.5 Apicogénesis, apicoformación y maturogénesis.....	32
3.2 CATM.....	33
3.2.1 Distracción ósea.....	35
3.2.1 Trasplante autólogo de condrocitos.....	36
3.3 Mucosa oral.....	36
3.4 Complejo dentino-pulpar.....	39
Capítulo 4. Investigaciones de la ingeniería tisular en odontología.....	40
4.1 Mucosa oral.....	40
4.2 Glándulas salivales.....	40
4.3 Complejo articular temporomandibular CATM.....	42
4.4 Pulpa.....	43
4.5 Dentina.....	45
4.6 Periodonto de inserción: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar:.....	47
4.7 Odontogénesis.	48
4.8 Tecnologías en desarrollo.....	49
Discusión.....	52
Conclusiones.....	57
Bibliografía.....	58



CAPÍTULO 1

1.1 Introducción

La ingeniería tisular es un campo de estudio multidisciplinario, relativamente nuevo pero muy prometedor pues consiste en construir tejidos artificiales para restaurar, sustituir o incrementar las funciones de los propios tejidos orgánicos. Para ello se han combinado varias ciencias como la biología molecular y celular, la histología, las ciencias de los materiales, la inmunología y técnicas quirúrgicas.

Actualmente se utiliza en medicina para generar piel, la cual es utilizada en personas que han sufrido quemaduras graves, así como para la formación de cartílago a través del trasplante de injertos osteocondrales y trasplante de condrocitos para personas con defectos articulares en rodilla; así como para la formación de hueso.

En odontología uno de los más grandes retos es la reposición de tejidos que se han perdido por lesiones o patologías, como es en el caso de la periodontitis donde hay pérdida de hueso, ligamento y encía; por lo que la ingeniería tisular ofrece una línea de tratamiento eficaz al procurar regenerar los tejidos dañados por tejidos con las mismas características, arquitectura y función.

En este momento en odontología se utiliza la ingeniería tisular por inducción para la regeneración del periodonto, ejemplo de ello es la regeneración tisular guiada; así como la ingeniería tisular por elaboración de constructos para crear sustitutos de la mucosa bucal.

Se está investigando la regeneración de tejidos como pulpa, dentina, hueso y mucosa oral, inclusive la generación de nuevos órganos dentales



que restituyan los faltantes. Se han realizado avances importantes que en algunos casos se han llevado a la práctica clínica.

Se espera que la Ingeniería Tisular de lugar a un nuevo campo en la Odontología: La “odontología Regenerativa” que, ofrecerá al paciente una mejor alternativa de tratamiento.

1.2 Propósito:

La presente revisión pretende introducir al odontólogo en la ingeniería tisular, dando a conocer sus aplicaciones actuales y futuras en el campo de la odontología

1.3 Objetivo general

Conocer que es y en que consiste la ingeniería tisular y sus aplicaciones actuales y a futuro en odontología

1.4 Objetivos específicos

- Conocer lo que se necesita para construir tejidos biológicos artificiales
- Conocer en que áreas de la odontología ya se esta utilizando la ingeniería tisular y como.
- Conocer lo que se esta investigando actualmente sobre ingeniería tisular aplicada a la odontología que nos permita tener aplicaciones a futuro.



CAPÍTULO 2.

INGENIERÍA TISULAR

2.1 Concepto:

La ingeniería tisular consiste en la construcción de tejidos biológicos artificiales y su utilización terapéutica ya sea para restaurar, sustituir o incrementar las actividades funcionales de los tejidos orgánicos. Tiene por objeto la construcción de tejidos nuevos y funcionales a partir de células procedentes de cultivos y para lo cual requiere del diseño y utilización de biomateriales que sirvan como soporte.¹

2.2 Historia

El término Ingeniería tisular, fue acuñado por Fung en la primavera 1987, durante una reunión de la Fundación Nacional de Ciencias, pero muchas de las técnicas utilizadas en ella habían sido desarrolladas en décadas anteriores.²

La idea de la ingeniería tisular se forjó con la unión de la experiencia ganada en diversos campos, como la biología celular, la bioquímica, la biología molecular, la histología, la inmunología, las técnicas quirúrgicas, ciencias de los materiales y su posterior aplicación a la ingeniería de nuevos tejidos.^{1,5}

Hoy científicos de diversas áreas (molecular, celular, biológica) colaboran activamente con ingenieros biomecánicos para desarrollar tejidos

análogos que permiten a los médicos mejorar mantener y restaurar la función de un órgano.²

2.3 Componentes fundamentales de la ingeniería tisular

La ingeniería Tisular se basa en tres componentes fundamentales

- 1) Células madre
- 2) Andamios
- 3) Biomoléculas o inductores o factores de crecimiento.³ (fig. 1).

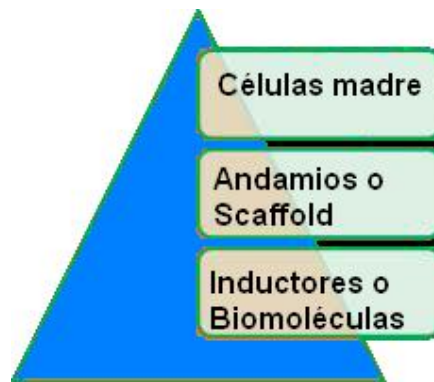


Fig. 1 Componentes principales que se usan en Ingeniería tisular para formar nuevo tejido en laboratorio

Imagen obtenida de : Rosales R.,Neri K Ojeda F., *Ingeniería Tisular en Odontología*, rev ADM, 2012, vol LXIX pp.164-167

2.3.1 Células

Las células que participan en la construcción de un nuevo tejido, deben tener capacidad reproductiva, es decir células en ciclo celular que no hayan entrado todavía en el proceso de diferenciación terminal.³



2.3.1.1 Células madre

Las que cumplen con las características de capacidad reproductiva, es decir células que no han entrado en el proceso de diferenciación son las células madre o troncales que se han definido como células no diferenciadas con alta capacidad de autorrenovación que pueden dar origen a uno o más tipos de células especializadas con funciones específicas en el organismo; las células troncales se sitúan al inicio del linaje de un tejido determinado.⁴

De acuerdo al potencial de diferenciación, las células madre pueden ser totipotenciales, pluripotentes, multipotentes y oligopotentes. Las células madre totipotenciales pueden dar origen a un organismo completo incluyendo el tejido germinal.⁵ Las pluripotentes son aquellas capaces de generar o diferenciarse en cualquier tipo celular del organismo, de las tres capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo. Las células madre multipotentes se diferencian en algunos tipos celulares, pues están comprometidas en una línea celular específica y las oligopotentes que forman un órgano o tejido particular.⁶

De acuerdo a su origen las células madre pueden ser embrionarias y adultas. Las embrionarias son aquellas obtenidas a partir de la masa celular interna del blastocito, es decir, aquellas obtenidas de estadios embrionarios. Son pluripotentes capaces de diferenciarse en todos los tipos celulares, por lo que pueden servir como fuente renovable de células para las futuras terapias de reemplazo celular.⁶

Las células madre adultas también conocidas como células madre somáticas, en cambio son células que han sido identificadas en diferentes órganos y tejidos y residen dentro de áreas específicas denominadas nichos de un organismo adulto. Son células multipotentes



presentes en muy bajo número en cada tejido y tienen una capacidad limitada de proliferación.⁶

Se han obtenido importantes avances en el estudio y aplicación de las células madre adultas, ya que ellas muestran notables ventajas sobre las embrionarias, pues su manipulación resulta más simple, pueden ser autólogas y, por tanto, no ocasionan trastornos inmunológicos; no presentan limitantes éticas ni legales, ni tampoco se ha comprobado que produzcan neoplasias, lo que contrasta positivamente con las células embrionarias cuya obtención y expansión son más complejas, tienen potencial inmunogénico por ser alogénicas, enfrentan problemas éticos y legales y además tienen capacidad tumorigénica in vivo.⁷

2.3.2 Andamios

Son biomateriales que pueden proporcionar a las células un espacio en tres dimensiones para formar los tejidos nuevos con la estructura y función apropiada³. Como la mayoría de los tipos de células de los mamíferos son dependientes de anclaje y pueden morir si no hay una base de adhesión celular; los biomateriales proporcionan un sustrato de adhesión que ofrece a las células sitios específicos en el cuerpo con una eficiencia de carga. Los biomateriales pueden proporcionar propiedades mecánicas que sirven de apoyo en contra de las fuerzas, como las diseñadas con una estructura tridimensional. Además, las señales bioactivas como péptidos de adhesión celular y factores de crecimiento se pueden integrar junto con las células para ayudar a regular la función de las mismas.³

Los biomateriales son compuestos de origen natural o sintético que se utilizan para sustituir la matriz extracelular del tejido a reproducir. La



mayor parte de ellos presenta una estructura que permite un adecuado crecimiento de las células en su interior y/o en su superficie.¹

Los más utilizados se obtienen a partir de tejidos biológicos humanos o animales, especialmente el colágeno tipo I o la fibrina, otros ejemplos son el ácido poliláctico o el ácido poliglicólico.¹

Deben cumplir las siguientes características para garantizar calidad y funcionalidad:

1. Biocompatibilidad o aceptación por el organismo receptor
2. Ausencia de toxicidad o efectos secundarios indeseables
3. Ser químicamente estable e inerte
4. Cumplir con los requerimientos biomecánicos como resistencia mecánica, elasticidad, tiempo de fatiga suficiente
5. Facilidad de producción y procesamiento.¹

2.3.2.1 Biomateriales en ingeniería tisular

Como se mencionó anteriormente los biomateriales utilizados en ingeniería tisular son importantes para permitir el crecimiento celular y deben cumplir con determinadas cualidades, a continuación se mencionan los diferentes tipos de materiales que son utilizados debido a sus características:

Cerámicas:

Las cerámicas, son materiales químicamente inertes, no suelen desencadenar respuestas no deseadas en el tejido en el que se implantan, y no son susceptibles de ataque microbiano.⁸



Desde la perspectiva de los biomateriales, las cerámicas engloban un grupo de compuestos inorgánicos de composición variada que son estables químicamente frente al oxígeno, los medios ácidos, alcalinos y salinos, y los disolventes orgánicos. Son muy resistentes al desgaste y generalmente se comportan como buenos aislantes térmicos y eléctricos. Todas estas propiedades son ventajosas para el desarrollo de prótesis óseas. Bajo este calificativo se incluye a la alúmina (óxido de aluminio), la hidroxiapatita (fosfatos cálcicos, como por ejemplo $[Ca_3(PO_4)_2]_3Ca(OH)_2$), diferentes formas de carbono y los denominados biovidrios (cuya composición se basa en $SiO_2 - CaO - Na_2O - P_2O_5$ y algunos que contienen MgO y K_2O).⁸

Un tratamiento sistemático de las cerámicas permite dividir las en varios grupos:

- Carbones: cerámicas densas e inertes que forman parte de los implantes vasculares; quizás la variedad más utilizada es el grafito. presentan módulos de elasticidad parecidos a los del hueso, por lo que exhiben buena compatibilidad con materiales hidrocarbonatos como el tejido óseo. Una de sus ventajas es que no experimentan fatiga, a diferencia de la mayoría de los metales y polímeros sintéticos.⁸
- Cerámicas cristalinas bioinertes: como la alúmina, de elevada densidad y gran pureza. Son compuestos muy utilizados en implantes dentales debido a sus características de gran resistencia a la corrosión, buena compatibilidad y resistencia mecánica.⁸
- Cerámicas porosas: posibilitan el crecimiento del tejido circundante y la adhesión celular al interior a través de sus poros. Los más



representativos son los corales; también la alúmina puede incluirse entre los materiales de este grupo, pero debe ser tratada para adquirir la porosidad característica de estos compuestos. La existencia de dichos poros permite, además, la vascularización del implante, por lo que sirven como excelentes modelos en procesos de osificación. El gran problema de estas cerámicas es la debilidad mecánica, sobre todo cuando se trata de productos de elevada porosidad.⁸

- Cerámicas de superficie reactiva o bioactivas: (hidroxiapatita y vidrios bioactivos), cuyo uso se potencia por mostrar una determinada reactividad química del implante frente a los tejidos circundantes. La gran ventaja de este tipo de implantes es que se pueden reabsorber a largo plazo desapareciendo los potenciales problemas de biocompatibilidad. Este tipo de cerámicas son utilizadas frecuentemente para la preparación de implantes que induzcan y posibiliten la formación de estructuras óseas; normalmente se destinan a aplicaciones ortopédicas. También se han utilizado para inmovilizar vértebras para proteger la médula espinal. El principal inconveniente que presentan es que los iones liberados durante el proceso de reabsorción deben encontrarse a una concentración compatible con el medio fisiológico circundante y, a la vez, no resultar tóxicos.⁸

Mezclas o *composites*:

Su característica fundamental es la de estar compuestos por dos fases en los que se consigue una conjunción de las propiedades de cada una de las fases por separado. Ejemplos de materiales de este tipo son las mezclas colágeno-hidroxiapatita y las de biovidriopoliuretano de alta densidad.⁸



Polímeros sintéticos:

Las propiedades físicas y estabilidad química de este grupo de biomateriales, dependen de un conjunto de variables tales como la composición química del polímero y de su grado de entrecruzamiento. Una de las ventajas que presentan es que se les puede dotar de una amplia variedad de propiedades por introducción de aditivos químicos, macromoléculas o segundas fases. La forma, la estructura, la textura, la rigidez y la flexibilidad son propiedades que *a priori* pueden determinar su utilización.⁸

Se pueden establecer dos grandes grupos dentro de los polímeros, los elastómeros y los plásticos.

Los elastómeros pueden ser sometidos a grandes deformaciones, teniendo la capacidad de volver a adquirir sus dimensiones y formas originales. Los plásticos, son materiales cuya estructura es más rígida y pueden subdividirse en función de cual sea su comportamiento térmico. Así, los termoplásticos pueden ser sometidos a tratamiento térmico, de modo que una vez fundidos es posible otorgarles una forma adecuada para su posterior aplicación. Entre los polímeros sintéticos también se consideran los hidrogeles, cuyo nombre deriva de su gran afinidad por el agua y de la incorporación de la misma en su estructura, y que pueden ser tanto elastómeros como plásticos. Diferentes moléculas también se incorporan en su matriz hidratada. La composición de los hidrogeles es muy variada; se han utilizado polímeros naturales [por ejemplo polímeros aniónicos (ácido hialurónico, condroitín sulfato y ácido algínico), polímeros catiónicos (polilisina y quitosán), polímeros anfipáticos (colágeno, fibrina) o polímeros neutros (dextrano)] así como una gran número de polímeros sintéticos o mezclas de los mismos. La estabilidad química de los polímeros depende de la fuerza de los enlaces químicos y de su mayor o



menor accesibilidad superficial; factores estéricos pueden ocultar enlaces químicos protegiéndolos del entorno y por tanto de la degradación.⁸

Metales:

Los metales han sido muy utilizados como biomateriales con dos propósitos: fabricación de prótesis para reemplazar una parte del cuerpo (articulaciones, placas craneales, clavos, etc.), o implantes utilizados en la estabilización y ayuda al proceso normal de reparación de un tejido (por ejemplo, unión de huesos rotos). Entre los metales más utilizados con estos fines cabe destacar diferentes clases de aceros inoxidable, aleaciones tales como Co-Cr, Co-Cr-Mo, Co-Cr-Ni, así como titanio y distintas aleaciones a base de titanio, aluminio y vanadio.⁸

El titanio posee gran biocompatibilidad y alta sinergia con el tejido óseo, usado ampliamente en ortopedia y cirugía oral.⁹

Materiales de origen biológico:

Existe un amplio conjunto de productos naturales que pueden ser utilizados como biomateriales; sin embargo, presentan el inconveniente de la potencial inducción de una respuesta inmunológica y consiguiente proceso de rechazo, que puede minimizarse llevando a cabo una preparación previa del material. La mayor parte de estos biomateriales proceden del tejido conjuntivo que en el organismo forma los tendones, los huesos, la piel, los ligamentos y diversas membranas⁸.

El componente del tejido conjuntivo que se utiliza como biomaterial, es el colágeno, proteína que puede formar fibras y otras estructuras como redes.



Además sus características mecánicas, como su elevada fuerza tensil, extensibilidad, la formación de agregados moleculares, la retención de agua y la posibilidad de formación de geles. De sus características químicas se pueden resaltar su capacidad para formar enlaces de entrecruzamiento, la degradación por colagenasas, la reabsorción tisular, la semipermeabilidad y la capacidad para interactuar con diversas moléculas. No menos importantes, además fundamentales, son sus características biológicas: antigenicidad reducida (por entrecruzamiento), favorece la adhesión celular, interacciona con plaquetas y produce la activación de los componentes del sistema de coagulación sanguínea. Por otro lado, algunas de las propiedades del colágeno se pueden regular, lo que a su vez controla su biocompatibilidad, por tratamiento con agentes de entrecruzamiento, como el glutaraldehído y el formaldehído.⁸

2.3.3 Biomoléculas, inductores o factores de crecimiento.

La célula responde al medioambiente extracelular detectando señales químicas o estímulos físicos que desencadenan la apropiada respuesta de las mismas mediante la activación de distintos mecanismos moleculares y biológicos que conducen a división, migración, diferenciación, mantenimiento del fenotipo o apoptosis.³ Son estas señales las que regulan la división o la especialización de las células madre.

Algunos factores de crecimiento son usados para aumentar el número de células madre, tal es el caso del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), por sus siglas en inglés, factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factor simulador de colonia (CSF), factor de crecimiento epidérmico (EGF). Otros modulan la respuesta inmune humoral y celular (interleucinas 1-13)

mientras otras son importantes reguladores de la angiogenesis como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o son importantes para la cicatrización de heridas y la regeneración de tejido endotelial, tales como el factor de crecimiento transformante alfa y beta. Una familia distinta de factores de crecimiento implicados en el desarrollo dental y la regeneración son las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) conocidas por su habilidad para inducir la formación de hueso y cartílago.^{10, 11}

Las proteínas morfogenéticas óseas son factores de crecimiento multifuncionales que pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β . Las primeras BMPs se identificaron originalmente por su capacidad para inducir la formación de hueso ectópico cuando eran implantadas bajo la piel de los roedores. Hasta la fecha, alrededor de 20 miembros de la familia de las BMP se han identificado y caracterizado. Tienen diferentes perfiles de expresión, afinidades diferentes para los receptores y por lo tanto actividades biológicas únicas *in vivo*¹⁰ (Fig. 2).

Abreviatura	Factor	Fuente primaria	Actividad	Utilidad
BMP	Proteína morfogenética ósea	Matriz ósea	BMP inducen a la diferenciación osteoblástica y mineralización del hueso	Usadas para sintetizar células madre y secretar matriz mineral
CSF	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
EGF	Factor de crecimiento epidermal	Glándulas submaxilares	Promueve la proliferación de células mesenquimales y epiteliales	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico	Amplio rango de células	Promueve la proliferación de muchas células	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
PDGF	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
TGF Beta	Factor de crecimiento transformante beta.	Matriz dental, 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

Fig.2 Factores de crecimiento usados en odontología. imagen tomada de Rendón J, Jiménez, L., Urrego P., *Células madre en odontología*, Rev.CES Odont.2011;24(1)51-58



2.4 Procedimientos

La ingeniería tisular actualmente utiliza tres tipos de procedimientos para lograr sus objetivos.

2.4.1 Ingeniería tisular por transferencia celular (terapia celular)

Las células son aisladas, mantenidas y tratadas in Vitro, para después ser inyectadas en la circulación sanguínea o implantadas en determinados lugares del organismo y de esta manera suplen la deficiencia estructural o funcional de aquel órgano o tejido.¹

Ejemplos de esto tenemos la utilización de células madre hematopoyéticas del cordón umbilical y de medula ósea o la transferencia de condrocitos autólogos para la reparación y sustitución de cartílago articular.¹

2.4.2 Ingeniería tisular por inducción:

Se utilizan señales moleculares, generalmente factores de crecimiento, los cuales estimulan a las células madre pluripotentes o células madre progenitoras existentes en la región donde deseamos crear el nuevo tejido, para potenciar su proliferación, diferenciación y distribución.

Esto se hace colocando los factores de crecimiento directamente o colocando células capaces de segregar dichos factores.

La matriz extracelular, como producto natural o como biomaterial elaborado de modo artificial, tiene también en ciertos casos la propiedad de inducir la formación de nuevos tejidos.



En algunos casos se utilizan biomateriales y señales moleculares para inducir la construcción de algunos tejidos. El biomaterial actúa como barrera creando espacio para facilitar el posterior crecimiento expansivo del nuevo tejido. Este es el mecanismo que se utiliza en la regeneración tisular guiada que se practica como tratamiento en la enfermedad periodontal.¹

2.4.3 Ingeniería tisular por elaboración de constructos:

Un constructo es el resultado de la asociación de los tres elementos básicos: células, biomaterial y factores de crecimiento. Para ello se aíslan células del organismo y se sitúan junto a los factores de crecimiento, sobre o dentro del biomaterial más adecuado dependiendo de que tejido u órgano se desea construir¹ (Fig. 3).

Se pueden utilizar modelos con un solo tipo de células y un solo tipo de biomaterial como en algunos constructos de cartílago; o con varios tipos de células y de biomaterial, como ocurre en constructos de piel o mucosa o de vasos arteriales, en los que se utilizan células endoteliales y musculares y distintos tipos de biomateriales.¹

El diseño y elaboración de constructos debe intentar conseguir:

- a) la naturaleza estructural y funcional de los tejidos naturales
- b) tamaños y formas adecuados
- c) posibilidad de continuar su desarrollo una vez implantado en el cuerpo
- d) integrase completamente en el huésped.¹

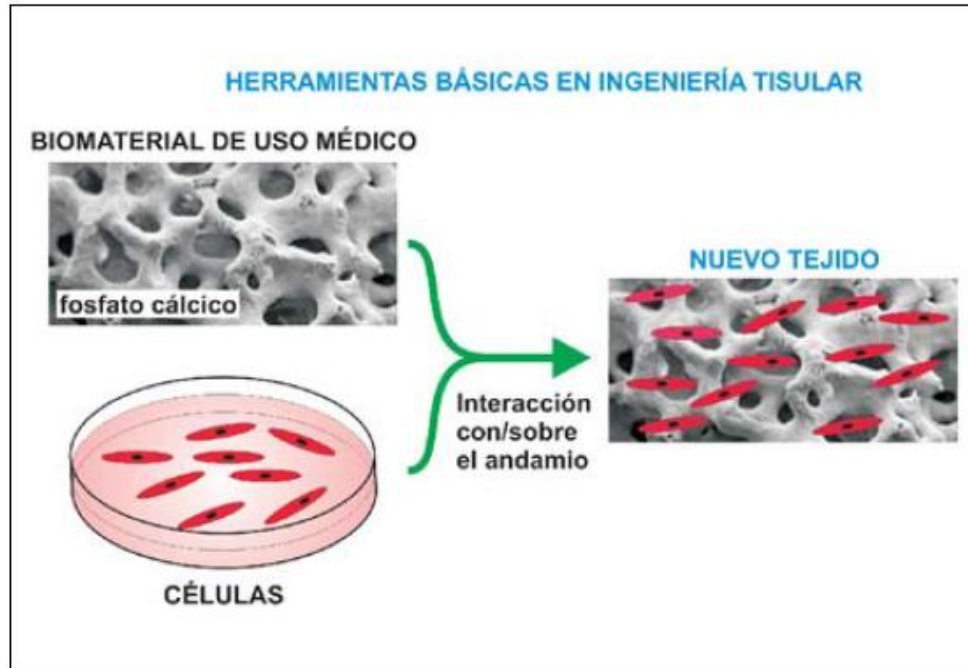


Fig. 3 Ingeniería tisular por constructos. imagen tomada de Lizarbe M., *Sustitutos de tejidos: de los biomateriales a la ingeniería tisular*, *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp)*, 2007, Vol. 101, Nº. 1, pp 227-249,

2.5 Métodos y técnicas en Ingeniería tisular

La generación de tejidos artificiales requiere aislar y cultivar células en el laboratorio y disponer de biomateriales capaces de sustituir a las matrices extracelulares.¹

Se describen a continuación las técnicas básicas de aislamiento y cultivo celular.

2.5.1 Técnicas de cultivo celular

Se entiende por cultivo celular al conjunto de técnicas que permiten el mantenimiento de las células 'in vitro', manteniendo al máximo sus propiedades fisiológicas, bioquímicas y genéticas.¹²



Se debe contar con una adecuada fuente de células de la cual se aíslan las células a cultivar. Por lo que las células se pueden obtener de muestras de biopsia de un individuo (células adultas), del cordón umbilical del recién nacido (células del cordón) o de un embrión en desarrollo (células embrionarias).¹

En cualquiera de los casos se utilizarán métodos de aislamiento, los más frecuentes son los métodos enzimáticos y las técnicas de explante.

2.5.1.1 Métodos enzimáticos

Las muestras biológicas son tratadas enzimáticamente para eliminar la matriz extracelular y aislar las células de interés, las enzimas más utilizadas son las colagenasas, las dispasas y la tripsina.¹

Las células se mantienen en cultivo en el laboratorio utilizando diferentes medios específicos que permiten el crecimiento y la proliferación de dichas células. Las células de cultivo se pueden almacenar en estado vital utilizando cámaras de cultivo a 37°C y una atmósfera enriquecida en CO₂ o bien pueden congelarse y mantenerse en estado quiescente en bancos de tejidos hasta el momento de su utilización.¹

2.5.1.2 Técnicas de explante

Es la utilización de fragmentos de tejido de tamaño macroscópico que son directamente mantenidos en cultivo. Así proliferarán las células a partir de los fragmentos de tejido generándose cultivos primarios de las células procedentes de éste¹ (Fig.4. A y B).

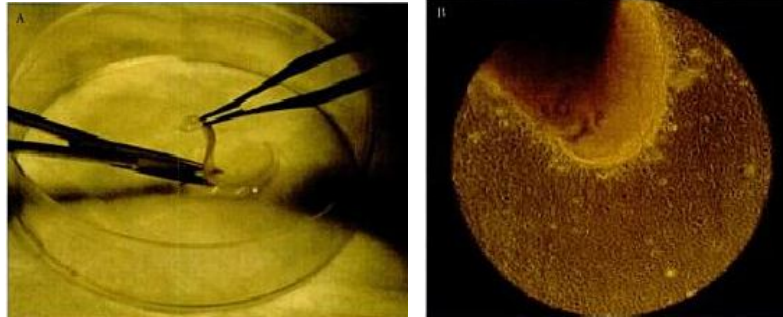


Fig.4. A) Aislamiento de células a partir de una biopsia, Técnica de explante. B) Proliferación de células en cultivo a partir de explante.

Imagen tomada de Gómez de Ferraris Ma. E. y Campos A., *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*, 3ª Ed, México, Editorial Medica Panamericana, 2009

2.5.2 Técnicas de ensamblaje y asociación de componentes tisulares

Para la generación en laboratorio de sustitutos de órganos o tejidos que reproduzcan la estructura y la histología del órgano original (sustitutos organotípicos), en ocasiones es necesario asociar diferentes componentes tisulares. En odontología, es frecuente la necesidad de asociar un componente tisular de tipo epitelial, constituido fundamentalmente por una única población celular, y de un componente de tipo conectivo, formado por células inmersas en un matriz extracelular. Un ejemplo de este tipo de aproximación lo encontramos en la fabricación de sustitutos de la mucosa oral humana mediante ingeniería tisular, en la que los queratinocitos del epitelio son cultivados sobre la superficie de un sustituto estromal en el que los fibroblastos proliferan inmersos en un biomaterial biocompatible¹ (fig 5.).

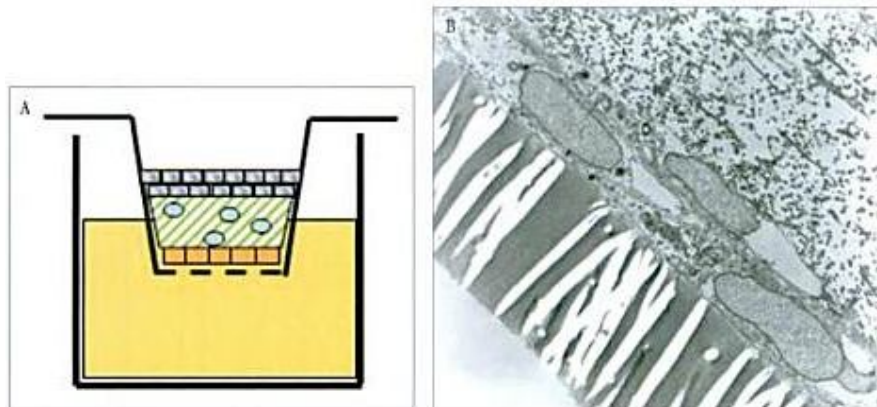


Fig. 5 Esquema y microfotografía electrónica de células y biomateriales ensamblados sobre un soporte poroso

Imagen tomada de Gómez de Ferraris Ma. E. y Campos A., *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*, 3ª Ed, México, Editorial Medica Panamericana, 2009

2.5.2.1 Biorreactores

Para el ensamblaje y mantenimiento de los distintos componentes tisulares, lo más habitual es utilizar biorreactores¹. Los biorreactores son sistemas que mantienen un ambiente biológicamente activo y que, por tanto permiten el cultivo y el desarrollo de estructuras biológicas complejas, incluyendo los tejidos generados mediante ingeniería tisular. Entre estos, destacamos los insertos porosos, en los que una membrana sintética porosa permite el paso de nutrientes desde un compartimento acelular hacia el compartimento en el que se cultiva el tejido. Estos insertos, además, permiten el cultivo diferencial de distintas zonas del tejido, manteniendo unas zonas en cultivo sumergido y otras en exposición directa al aire. Este método, denominado aire-líquido, favorece la estratificación y maduración del epitelio de los tejidos generados mediante ingeniería tisular.¹



CAPÍTULO 3.

APLICACIONES DE LA INGENIERÍA TISULAR EN ODONTOLOGÍA

3.1 Periodonto

La ingeniería tisular del periodonto de inserción tiene por objeto sustituir los tejidos dañados por nuevos tejidos capaces de sustentar la pieza dentaria. En la actualidad algunas técnicas de ingeniería tisular constituyen el tratamiento regenerativo de elección de la enfermedad periodontal y de otras patologías periodontales.¹

El tratamiento periodontal regenerador comprende procedimientos diseñados especialmente para restaurar las partes del aparato de sostén dentario perdidas debido a la periodontitis. Se define regeneración como la reproducción o reconstrucción de una parte perdida o dañada de manera tal, que la arquitectura y la función de los tejidos perdidos o dañados quedan restituidas por completo.¹³

3.1.1 Regeneración tisular guiada

La regeneración tisular guiada busca la restauración de hueso, cemento y ligamento periodontal a sus niveles originales, Para lograr este objetivo se hace necesaria una migración selectiva de células derivadas del ligamento periodontal y el hueso alveolar; las matrices cumplen la función de impedir que lleguen al sitio receptor tanto células epiteliales como los fibroblastos gingivales.^{15, 14}



Como membranas se han empleado diferentes materiales de barrera tanto no reabsorbibles como reabsorbibles. Entre los primeros, se han utilizado membranas de metil-celulosa (filtros Millipore), de politetrafluoretileno (Teflón- PTFE), y de politetrafluoretileno expandido (PTFEe). Como membranas reabsorbibles se han empleado colágeno de origen humano y animal, fascia-lata liofilizada, injertos de duramadre, pligactín 910, ácido poliglicólico, ácido pliláctico, poliortoester, pliuretano y polyhidroxibutirato.¹⁵

De manera mas detallada la RTG consiste en aprovechar el importante potencial de renovación de los tejidos periodontales, especialmente, los ubicados a nivel del periápice. Para lograr estimular las células allí existentes –células madre, osteoblastos, cementoblastos, etc.- se establece un espacio y un nicho favorable para que dichas células puedan proliferar y diferenciarse sintetizando matriz extracelular. Para ello se utiliza una membrana que separe el defecto periodontal, que se pretende sustituir, del tejido epitelial y conectivo suprayacente que tiene una capacidad mucho mayor para proliferar y llenar el defecto con un tejido blando. El uso de membranas no reabsorbibles requiere una segunda intervención de extracción de la membrana cuatro a doce semanas más tarde. Distintos estudios histológicos han confirmado que la técnica estimula la formación de nuevo cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. Estudios demuestran que la mineralización obtenida en los tejidos duros neoformados es semejante a la de los tejidos originarios.¹

La formación de nuevos tejidos en la región periodontal puede, asimismo, estimularse con la utilización de factores de crecimiento y proteínas. Estos compuestos pueden utilizarse, según el estado clínico, en forma aislada o combinada y /o en asociación con la RTG. Los factores de uso más frecuente son PDGF, IGF-1, FGFb, BMP-2,4,7 y 12. La BMP-12 recombinante induce la formación de un ligamento periodontal,



funcionalmente orientado, con capacidad de unir el nuevo hueso alveolar y el nuevo cemento neoformado. La combinación entre PDGF e IGF-1 ha demostrado una gran capacidad para inducir la formación de hueso alveolar. En la actualidad también se utilizan como inductores proteínas sintéticas del tipo de las amelogeninas, proteínas que son similares a las encontradas en la capa interna de la vaina de Hertwig, especialmente, para la formación de nuevo cemento.¹

3.1.2 Trasplante de hueso autólogo

Otra forma de inducir el desarrollo de nuevos tejidos periodontales es mediante el trasplante de hueso autólogo extraído del propio paciente. El hueso autólogo ha demostrado tener propiedades osteoinductivas y, tras su utilización, se ha logrado constituir nuevo ligamento periodontal, hueso y cemento. Los resultados obtenidos tras utilizar hueso heterólogo o material sintético biocompatible, como fosfato tricálcico, hidroxiapatita, etc. no son tan satisfactorios.¹

3.1.3 Proteínas derivadas de la matriz del esmalte. Emdogain

En los últimos años como ya se ha mencionado se ha venido trabajado con factores de crecimiento celular, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento "Insulin-Like"(IGF), y con factores de diferenciación celular, en especial con proteínas morfogenéticas del hueso (BMP). El objetivo de estos nuevos enfoques en la terapéutica regenerativa sería el de seleccionar y mejorar la repoblación celular durante la curación de la herida periodontal.¹⁶



Desde esta perspectiva, las proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain) han mostrado su capacidad para inducir la regeneración periodontal.¹⁶

Durante el desarrollo de la raíz, la vaina epitelial de Hertwig deposita proteínas de la matriz del esmalte sobre la superficie de la dentina recién formada, estas proteínas son las que estimulan la diferenciación de las células mesenquimales a cementoblastos para que estos formen el cemento radicular, una vez se ha formado la capa de nuevo cemento las fibras de colágena del ligamento periodontal se insertan a él. El derivado de la matriz del esmalte (DME) está constituido por un extracto de proteínas obtenidas a partir del diente de cerdo en desarrollo, la mayor parte son amelogeninas, pero también se han identificado ameloblastina y enamulina.¹⁶

Se supone que el mecanismo de acción de estas proteínas se efectúa por su estímulo sobre las células madre del periodonto quienes pondrían en marcha el proceso que ocurre durante el desarrollo natural de la raíz dentaria. Estudios realizados "in vitro" en células provenientes del ligamento periodontal, en cementoblastos y en osteoblastos, han demostrado que estas proteínas son capaces de estimular su capacidad de producir proteínas y la proliferación celular.¹⁶

En estudios histológicos realizados tanto en animales como en humanos, se ha demostrado que los derivados de la matriz del esmalte (DME) son capaces de regenerar cemento acelular y hueso. Desde el punto de vista clínico, las principales ventajas de esta técnica radican en su fácil manejo clínico y en la buena tolerancia por parte de la encía durante el período de cicatrización postcirugía.¹⁶

El Grupo Cochrane de Salud Oral realizó un meta-análisis con el objetivo de probar la eficacia del derivado de la matriz del esmalte para el tratamiento de defectos intraóseos, solo encontraron 10 trabajos que reunieran los criterios de selección. Los revisores concluyen que comparado con el desbridamiento quirúrgico, el derivado de matriz del esmalte mostró mejorías estadísticamente significativas en el nivel de inserción (1.3 mm) y en la reducción de profundidad de bolsa (1 mm), aunque desde su utilidad clínica estas mejorías pueden ser discutibles¹⁶ (Fig. 6).



Fig. 6. Caso tratado con proteínas derivadas del esmalte. Tomado de Alpiste F., Buitrago P., de Grado P., Fuenmayor V., Gil F., *Regeneración periodontal en la practica clínica*, Scielo, Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet) 2006 v.11 n.4 Madrid jul. Pp. 1-27

3.1.4 Regeneración ósea guiada

Una variedad de ingeniería tisular por inducción es la regeneración ósea guiada (ROG), que se utiliza en implantología, a diferencia de la RTG,



que se utiliza en periodoncia. Uno de los objetivos básicos de la ROG es neoformar hueso alrededor de implantes dentales intraóseos.¹

Para que se establezca una relación eficaz con neoformación ósea entre el hueso y el implante, mediante el mecanismo de osteogénesis inducida, se debe sellar la superficie del implante para aislarlo del medio bucal (para evitar la contaminación bacteriana) y frenar la proliferación del tejido conectivo, que normalmente, tiende a producir un mecanismo de cicatrización a expensas del tejido blando. Para ello, al igual que en la RTG, se colocan membranas de PTFE (politetrafluoroetileno) de primera o segunda generación (simiporosas y compactas, respectivamente) que actúan como barreras y facilitan la repoblación selectiva por células osteogénicas en el espacio aislado junto al implante. Se ha demostrado que si el recubrimiento por la membrana es oclusivo, se puede obtener hueso no laminar en dos meses y laminar, en cuatro. Para acelerar la osteogénesis también se utilizan los factores de crecimiento citados con anterioridad y/o injerto de hueso.¹

La cicatrización del tejido óseo es más lenta. Los materiales que actúan de barrera para poder llevar a cabo dichas técnicas se son las membranas cuya función como en la RTG es excluir los tejidos dentales con poca o sin capacidad regenerativa, como es el epitelio gingival y favorecer la migración de células derivadas de los tejidos con potencial regenerativo, como hueso alveolar y el ligamento periodontal.¹⁷

La técnica más empleada, es la colocación de barreras biocompatibles entre el colgajo y el defecto periodontal u óseo favoreciendo la migración de células que promueven la regeneración.¹⁷

Para la finalidad que se pretende con la regeneración ósea guiada (ROG), solo las células derivadas del hueso alveolar juegan un papel importante en la regeneración del tejido óseo perdido.¹⁷



Existen dos tipos de membranas las reabsorbibles y las no reabsorbibles, la principal ventaja a la hora de usar membranas reabsorbibles, es que no es necesaria una segunda cirugía, consiguiendo así una disminución en la morbilidad de la técnica. De esta manera se logran los objetivos de poder aumentar o regenerar las deficiencias de proceso alveolar.

La ROG esta indicada en:

- Aumento de reborde alveolar
- Furcas clasell
- Defectos infraóseos (2-3 paredes)
- Defectos en dehiscencia
- Perforación del seno maxilar
- Pérdida ósea provocada por absceso periapical
- Recesión
- Aumento de reborde para colocación de implantes.
- Con la colocación de implantes en alvéolos postextracción no inmediata
- Con la colocación simultánea de implantes en alvéolos postextracción inmediata.¹⁷

3.1.5 Apicogénesis, apicoformación y maturogénesis

Otra variedad de ingeniería tisular por inducción es la que se realiza en endodoncia en aquellos casos en los que el diente tiene un ápice abierto,

inmaduro o incompleto fruto de su proceso de rizogénesis anómala o inacabada. Si existe pulpa vital, el tratamiento de inducción, denominado apicogénesis o apexogénesis, es conservador y tiene como objeto mantener la vitalidad y lograr, exclusivamente, el cierre biológico natural



del ápice radicular con la formación de dentina y cemento radicular. Si existe una pulpa necrótica, con o sin lesión periapical crónica, el tratamiento de inducción, denominado apicoformación o apexificación, tiene por objeto la formación de una barrera de tejido mineralizado en el ápice radicular.¹

La apexogénesis y la apexificación son procesos de apicoinducción que se estimulan mediante el uso de materiales sellantes que contengan hidróxido de calcio, clorhidrato de clorhexidina o el agregado e trióxido mineral (MTA) sobre las células de reserva del periápice. En la apexogénesis, el conducto se cierra con los tejidos mineralizados, dentina y cemento neoformado. La apexificación conduce, sin embargo, a la formación de un depósito, generalmente, irregular, de tejido mineralizado similar al hueso o al tejido cementario que da origen a un ápice amorfo. En este contexto se denomina maturogénesis al tratamiento de inducción conservador que pretende, en un diente con ápice abierto y pulpa vital, la formación de una raíz completa con la deposición continua de dentina a lo largo del conducto radicular y no exclusivamente del ápice.¹

3.2 CATM

La ingeniería tisular aplicada al CATM tiene por objeto la elaboración de tejidos y estructuras artificiales que puedan terapéuticamente sustituir o paliar las lesiones degenerativas, traumáticas o del desarrollo que causan, sin que otra terapéutica lo solvente, problemas invalidantes en la anatomía y la fisiología de la región. Hay que señalar, sin embargo, a este respecto, que algunos de los tejidos del CATM son avasculares, ya que

carecen de vasos propios, como, por ejemplo, la zona central del disco articular, y el cartílago que se nutre por difusión del pericondrio. Tienen,



por tanto una capacidad de respuesta muy limitada para su reparación o regeneración.¹

La ingeniería tisular en el CATM puede aplicarse a distintos niveles: en el cartílago, en el disco articular, en el tejido óseo mandibular y en el tejido muscular masticatorio.¹

Algunos autores proponen utilizar condrocitos diferenciados a partir de células madre mesenquimatosas para no tener que extraer y, en consecuencia, dañar tejido cartilaginoso sano con las complicaciones que, a veces, ello implica.¹

La ingeniería tisular por inducción también se ha utilizado para reparar lesiones del tejido cartilaginoso articular. A tal efecto se han utilizado los factores de crecimiento IGF-1, TGF- β y BMP-2 que, en general, estimulan la producción de colágeno tipo II y de proteoglicanos, sus efectos sobre la construcción de nuevo tejido articular, son sin embargo muy limitados.¹

La elaboración de constructos de cartílago por ingeniería tisular permite sustituir áreas más extensas de los defectos articulares. Las células cartilaginosas se introducen en matrices de distinta naturaleza para configurar una estructura sólida que, según el tipo de biomaterial de la matriz, puede incluso modelarse para adecuar el constructor al defecto articular que se pretende sustituir. Los biomateriales que se utilizan como matrices para la elaboración de cartílago son, fundamentalmente, los biomateriales sintéticos (PGA, PLA y PLGA), los hidrogeles (alginato y agarosa) y los polímeros naturales (colágeno y fibrina). Los resultados

en cuanto a la consistencia, del constructo son variables. Si se utiliza colágeno es preferible el tipo II, que es el existente en el cartílago.¹



3.2.1 Distracción ósea.

La ingeniería tisular que se aplica al hueso mandibular, mas relacionado con la ATM, es la que tiene por objeto incrementar, con tejido óseo neoformado, la longitud del hueso mandibular para ajustar estructural y funcionalmente el equilibrio en una o en ambas articulaciones temporomandibulares. La modalidad de ingeniería tisular más utilizada es la ingeniería tisular por inducción, mediante una técnica desarrollada hace ya algunos años, que se conoce con el nombre de distracción ósea u osteogénica. Esta técnica se aplica, en especial, a la mandíbula, para tratar los defectos mandibulares que aparecen en diferentes síndromes y que necesariamente afectan a la ATM (Treacher Collins, microsomía hemifacial, Perre Robins) y en otras enfermedades secundarias como anquilosis o traumas de la articulación temporomandibular. La distracción se desarrolla sobre el callo blando o tejido de granulación resultado de una fractura quirúrgica previa. Este tipo se sustituye, gradualmente, por tejido conectivo fibroso y aumenta la capilarización a partir de los extremos de ambas fracturas. Luego aparecen, junto a los capilares, células mesenquimáticas que se diferencian primero hacia osteoblastos, encargados de la sustitución del tejido fibroso por osteoide. Este tejido osteoide se mineraliza, para dar lugar a la fase de callo duro, que dura de dos a tres meses. En el desarrollo de todo este proceso, un distractor va separando los extremos óseos periódicamente alargando la estructura intermedia en la que tienen lugar los cambios histológicos que se acaban de describir. El hueso durante el periodo de consolidación (donde ya no existe actividad expansiva del distractor) va adquiriendo progresivamente sus propiedades biomecánicas. Los resultados clínicos de la distracción ósea Guiada mandibular son alentadores, ya que se han obtenido

distracciones entre 20 a 50 mm, tanto en casos unilaterales como bilaterales.¹



3.2.1 Trasplante autólogo de condrocitos

En relación con el cartílago, la denominada ingeniería tisular por transferencia celular, en el caso que nos ocupa el trasplante autólogo de condrocitos, ha demostrado ser, hasta el momento, una de las técnicas más eficaces para la reconstrucción de cartílago. Se ha utilizado este método para reparar cartílago articular de numerosas articulaciones, incluida la ATM. El procedimiento consiste en extraer por artroscopía cartílago sano de sitios vecinos y, tras expandir las células en cultivo, proceder a su implantación en la zona afectada.¹

3.3 Mucosa oral

El tratamiento quirúrgico de numerosos procesos de la cavidad oral, como carcinomas, leucoplasias extensas, liquen plano erosivo, etc, requiere con frecuencia sustituir la mucosa oral, dado el importante déficit de la misma que se produce, bien por la naturaleza propia de la lesión, o como consecuencia del propio acto quirúrgico. Por tanto, la fabricación de mucosa oral mediante ingeniería tisular constituye una posibilidad terapéutica a la hora de reemplazar los tejidos de revestimiento perdidos traumáticamente o extirpados durante la cirugía.¹

Sustitutos monocapa

Entre los primeros y mas básicos métodos de fabricación de un sustituto de mucosa se encuentran el de Rheinwald y Green que es un método de cultivo de queratinocitos para generar laminas de estas células que

son usadas como cobertura de heridas, se utilizan dos métodos para la obtención de monocapas de queratinocitos de mucosa oral: el tejido



disgregado con enzimas y el tejido epitelial cortado en pedazos pequeños o explantes. Las fuentes de material para ambas es tejido gingival, paladar duro y otras regiones de la mucosa oral.¹⁸

Las aplicaciones clínicas de estas láminas han sido varias: cicatrización de heridas de paladar asociadas a palatoplastia convencional, vestibuloplastia, cobertura de defectos mucogingivales, reconstrucción de cavidad oral postresección de tumores y gingivoplastía asociada a terapia de implantes. Los inconvenientes se encuentran en su pobre resistencia al estrés mecánico debido a la ausencia de tejido conectivo.¹⁸

Sustitutos bicapa

Los sustitutos bicapa están constituidos por dos capas: una equivalente de tejido conectivo o análogo de matriz extracelular (ECMA) empleado como sustrato y otra que semeja al epitelio.¹⁸

El AlloDerm es la marca registrada de una matriz termal acelular, obtenida a partir de piel humana cadavérica. La estructura tiene polaridad ya que en su superficie esta presente la lámina basal para permitir la adhesión y el crecimiento de los queratinocitos y subyacente se encuentra la matriz porosa que permite la infiltración de fibroblastos y células endoteliales del huésped. Su espesor la hace menos frágil que las laminas de queratinocitos lo cual facilita su manipulación, aplicación y estabilización dentro de la cavidad oral. Según su evaluación este sustituto monocapa es exitoso, permite la infiltración celular y neovascularización al igual que la epitelialización a partir de los bordes de la herida, sin evidencia de respuesta inmune o rechazo al aloinjerto.¹⁸



Más recientemente la fabricación de mucosa oral mediante ingeniería tisular se realiza a partir de queratinocitos y fibroblastos procedentes de pequeñas biopsias de la cavidad bucal. Los queratinocitos y fibroblastos se aíslan y expanden en cultivos específicos que estimulan el desarrollo de ambas estirpes celulares. El siguiente paso consiste en la fabricación de un corión artificial que aloje a los fibroblastos y dé consistencia a la futura mucosa. Para ello, se han utilizado distintos compuestos como colágeno, fibrina, etc., o mezclas de varios de ellos. Estudios han demostrado que la construcción de geles de fibrina de plasma humano y agarosa ofrece una serie de ventajas. Entre ellas destacan que el gel de fibrina y agarosa es consistente y no se contrae ni se compacta y es de fácil manejo y bajo costo y permite una alta viabilidad de los fibroblastos en su interior.¹

La elaboración in Vitro de la mucosa oral se realiza sobre distintos dispositivos-biorreactores, soportes porosos de policarbonato, etc.- y se lleva a cabo depositando primero el corion artificial, con los fibroblastos en su interior, y colocando posteriormente sobre él los queratinocitos previamente aislados y expandidos, todo ello en un medio de cultivo adecuado que se va renovando progresivamente. Para favorecer la estratificación del epitelio se establece una interfase aire-líquido.¹

En varios días se produce la proliferación y diferenciación de la población queratinocítica, esto es, estratificación, aparición de sistemas de unión, especialmente desmosomas, y síntesis de filamentos intermedios de citoqueratinas. En el corion artificial, los fibroblastos comienzan a sintetizar material extracelular, especialmente, colágeno.¹

En general los ensayos clínicos de los sustitutos de mucosa oral en humanos incluyen reconstrucción de estructuras orales secundaria a resección de tumores, aloinjerto de epitelio cultivado sobre defectos



mucoperiósticos posterior a la palatoplastia, vestibuloplastía, gingivoplastia asociada a terapia de implantes e injerto de epitelio palatino cultivado en pacientes con déficit severo de encía adherida.¹⁸

3.4 Complejo dentino-pulpar

La pulpa dental es un tejido conjuntivo que provee las funciones de nutrición, dentinogenesis, sensorial y defensiva del diente. La técnica convencional para inducir la regeneración pulpar consiste en la utilización de hidróxido de calcio para el recubrimiento pulpar directo. El hidróxido de calcio promueve la formación de un puente dentinario sobre la pulpa expuesta, se cree que esto está relacionado a la combinación de su efecto antimicrobiano, atribuida a su alto pH y a la estimulación de la formación de dentina terciaria, atribuida a la liberación de iones de calcio. Recientemente, el mineral trióxido agregado (MTA) ha sido propuesto como una alternativa para el recubrimiento pulpar, así como los sistemas adhesivos.¹⁹



CAPÍTULO 4

INVESTIGACIONES DE LA INGENIERÍA TISULAR EN ODONTOLOGÍA

En la actualidad se están investigando nuevas técnicas, materiales, biomoléculas etc, que podrían tener grandes alcances en el campo de la ingeniería tisular aplicado a la odontología. A continuación se describen algunas de estas investigaciones en distintas áreas de la odontología.

4.1 Mucosa oral

En la actualidad, además de buscar mejorar el proceso de fabricación de mucosa oral artificial y buscar nuevos compuestos para construir un corion artificial más adecuado, se está investigando la incorporación al epitelio de otras poblaciones celulares, como las células de langerhans, y los criterios biológicos de control de calidad que deben exigirse a una mucosa oral artificial para su posible utilización en distintos protocolos terapéuticos.¹

4.2 Glándulas salivales

El parénquima de las glándulas salivales puede resultar dañado irreparablemente en pacientes con síndrome de Sjögren o en casos de irradiación para tratamiento antitumoral en las regiones de la cara y el cuello, lo que implica una xerostomía grave y concomitantemente, graves molestias y dificultades funcionales. Las investigaciones orientadas a la solución de estos problemas se desarrollan, principalmente, en dos direcciones:



1. El uso de técnicas de terapia génica para inducir que las células de las glándulas afectadas desarrollen actividades de síntesis capaces de reparar el daño tisular
2. La aplicación de técnicas de ingeniería tisular para construir tejido glandular salival funcional de reemplazo.

Los protocolos de ingeniería tisular utilizados hasta el momento, básicamente, a nivel experimental, han consistido en asociar células procedentes de glándulas salivales con soportes o matrices de distinta naturaleza. Los soportes y matrices utilizados son muy variables, destacando entre ellos un sustrato natural como traquea desnuda o compuestos como colágeno tipo I, celulosa, matrigel (componentes de membrana basal), geles de dextrano o asociaciones de varios de ellos. Los resultados demuestran que en tres o cuatro semanas, las células presentan el fenotipo y las características funcionales propias de las células acinares, incluida la producción de amilasa y, en algunos casos, el fenotipo y las características funcionales de las células ductales.¹

Para la utilización terapéutica de estos constructos se ha propuesto el diseño de organoides tridimensionales y de dispositivos tubulares de fondo ciego para su posterior implantación en la cavidad bucal. Los organoides más eficaces se han obtenido utilizando células primarias procedentes de glándula salival humana, colágeno y matrigel como sustrato. En los dispositivos tubulares, la pared de los tubos artificiales se construye de biomaterial biodegradable y la luz se reviste con células de glándulas salivales cultivadas y expandidas previamente. Para el futuro se ha sugerido que antes de irradiar la región podría fabricarse una glándula salival artificial por ingeniería tisular a partir de una pequeña biopsia de glándula salival del propio paciente. Una vez construida la glándula podría implantarse en el paciente al terminar el protocolo de irradiación y contribuir, de este modo, a paliar los problemas derivados de la misma.¹



4.3 Complejo articular temporomandibular CATM

Cuando el disco articular está muy dañado, su extracción –disquectomía– podría estar indicada, aunque se trata de una técnica que genera importantes complicaciones. La elaboración de constructos de discos articulares por ingeniería tisular constituye, por tanto, un objetivo básico de la ingeniería tisular en esta área. A tal efecto se han elaborado experimentalmente discos tridimensionales con matriz de PGA y 95% de porosidad, células de distinto origen y factores de crecimiento IGF-1 y TGF-beta. Los resultados no son todavía muy satisfactorios.¹

En relación con el hueso mandibular hay que señalar que, al igual que ocurre con el cartílago, pueden elaborarse constructos para sustituir defectos óseos. La elaboración se realiza de forma semejante a la del cartílago, pero con células de naturaleza ósea. Este tipo de ingeniería tisular no es frecuente aplicarla a la sustitución de las estructuras óseas de la ATM.¹

Finalmente, en lo que a la sustitución o reparación del tejido muscular en los músculos masticatorios se refiere hay que señalar que hasta el momento se han realizado estudios experimentales implantando células madre del propio sujeto o células satélites aisladas sin que se hayan obtenido resultados muy satisfactorios. Otros diseños de ingeniería tisular muscular utilizan mioblastos de donantes que insertan en un biomaterial degradable in Vitro con el objeto de desarrollar un organoide que pueda posteriormente implantarse.¹



4.4 Pulpa

La pulpa y la dentina forman, una unidad biológica, estructural, embriológica y funcional que se denomina complejo pulpodentinario. Por esto, la ingeniería tisular de la pulpa está estrechamente relacionada con la de la dentina. Hay un importante potencial regenerativo que poseen las células pulpares de reserva, entre las que se incluye la célula madre pulpar o DPSC, por sus siglas en inglés, recientemente identificada. La estimulación y diferenciación de estas células y la formación de una matriz dentinaria que pueda sustituir con eficacia la dentina perdida o alterada es el objetivo de la investigación que se está desarrollando en este campo.¹

Además de contribuir a la formación de nueva dentina, algunos autores han construido por ingeniería tisular pulpa artificial, utilizando fibroblastos en distintos tipos de matrices- colágena, alginato, etc- para el posible uso de dichos sustitutos en algunos tratamientos endodónticos.¹

La célula madre de la pulpa, la célula DPSC, es, como han demostrado algunos autores, una célula con capacidad diferenciativa multipotencial y no sólo una célula destinada a la diferenciación odontoblástica. La utilización de medios de cultivo específicos hace que la célula DPSC se diferencie formando otros tipos celulares entre los que destaca su diferenciación hacia células nerviosas que expresan in Vitro nestina o proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Si la pulpa dental de los individuos debería preservarse o no para un posible uso posterior de estas células multipotentes es algo que está en discusión y que seguramente va a depender del grado de progreso que alcance la investigación en el aislamiento, la tipificación y las posibilidades de diferenciación de las células madre de la pulpa.¹



También, la producción de dentina y pulpa dental ha sido lograda en estudios de laboratorio y en animales usando estrategias de ingeniería de tejido. La pulpa dental contiene células madre progenitoras, las cuales pueden proliferar y diferenciarse en odontoblastos formadores de dentina. La ingeniería de tejido con la tríada de células madre progenitoras de la pulpa, morfógenos, y soportes pueden proveer un método útil, alternativo para el recubrimiento pulpar y tratamiento de conductos radiculares.¹⁹

Los factores de crecimiento asociados con la diferenciación a odontoblastos, ameloblastos, la secreción de matriz de dentina y la regeneración del complejo dentina-pulpa incluyen TGF- β , factor de crecimiento humano recombinante BMP2, BMP4, BMP5, BMP7, FGF, factor de crecimiento-1 humano recombinante similar a la insulina (IGF-1 y 2), amelogenina, productos génicos de empalme de amelogenina (A+4 y A-4), fosfoproteína de dentina, sialofosfoproteína de dentina, sialoproteína ósea, matriz de proteína de la dentina, dentonina.²⁰

Se ha propuesto algo que algunos denominan endodoncia biológica al buscar conseguir la regeneración mediante constructos tisulares, que al ser implantados se diferencien a tejido pulpar, estos constructos conformados por un andamio inteligente, biomoléculas y células madre autólogas, constituyen en sí una estrategia versátil ya que las condiciones de diseño del constructor podrían adaptarse a las necesidades de cada paciente. Cabe mencionar que la neoformación de tejido vascularizado semejante al tejido pulpar, en un estudio en biomodelos realizado en 2010 por Nör y colaboradores³, es un avance destacado que podría ayudar a que esto se convierta en una realidad.



4.5 Dentina

Dentina y pulpa forman, una sola estructura, integrada funcionalmente y que como ya se mencionó se conoce con el nombre de complejo dentino-pulpar. La posibilidad de construir dentina artificial por medio de ingeniería tisular está, por tanto, indisolublemente asociada al importante potencial regenerativo que tiene la pulpa.¹

La ingeniería tisular por inducción constituye una de las tres estrategias básicas existentes para la construcción de un nuevo tejido. En dicha estrategia se utilizan factores de crecimiento o compuestos de distinta naturaleza sobre el lugar concreto del organismo, en el que se requiere construir el nuevo tejido con el propósito de estimular la actividad de las células adultas o la proliferación y la diferenciación de las células madre allí existentes.¹

En la construcción de nuevo tejido dentinario, la ingeniería tisular por inducción es una de las estrategias más utilizadas. En este sentido se han desarrollado protocolos de regeneración de dentina, induciendo el desarrollo de la misma, a partir de la acción sobre la pulpa de distintas sustancias inductoras o de una combinación de ellas. Básicamente, a nivel experimental y, en algunos casos en la clínica se han utilizado: 1) factores de crecimiento entre los que destacan las proteínas morfogenéticas óseas recombinantes BMP-2, BMP-4 y BMP-7, la proteína osteogénica 1-OP1-, TGF- β y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas –PDGF- y 2) compuestos inertes, entre los que destaca el polvo de dentina desmineralizado. El mecanismo de acción de estos compuestos sobre los odontoblastos ya existentes o sobre las células pulpares de reserva, especialmente, sobre la célula madre DPSC, aunque resulte, probablemente similar a la dentinogénesis, no se conoce con absoluta exactitud. Se ha descrito, sin embargo, que además de actuar



sobre las células algunos factores, como los BMP actuarían favoreciendo también la regeneración nerviosa.¹

Para construir tejido dentinario se ha utilizado recientemente el procedimiento de ingeniería tisular por elaboración de constructos. Se trata de reproducir artificialmente in Vitro una estructura semejante a la dentina para luego implantarla sobre la pulpa expuesta o amputada. El nuevo tejido una vez trasplantado, sustituye a la antigua dentina y /o estimula la formación de una dentina nueva. Los constructos están formados por vehículos, matrices o soportes de distinta naturaleza (colágeno, fibronectina, polímeros sintéticos, hidrogeles de alginato, etc) que contienen factores de crecimiento, como por ejemplo la BMP-7, o células pulpares de reserva o ambos. Los constructos se colocan luego en la proximidad de la superficie pulpar (en el fondo de una cavidad profunda labrada en la dentina) para ocupar dicho espacio y producir, de forma programada, dentina terciaria. Algunos autores añaden B-glicerofosfato y otros compuestos a los constructos celulares, con el propósito de conseguir un tejido mineralizado.¹

Otros estudios buscan la regeneración de la dentina usando células madre de los dientes deciduos²¹. En estudios recientes se ha demostrado que las células madre DPSC de la pulpa en asociación con una matriz de hidroxiapatita y fosfato tricálcico, pueden experimentalmente dar origen a odontoblastos y a dentina, incluso, de tipo tubular, lo que abre nuevas posibilidades en este campo.¹

Finalmente, las técnicas de terapia génica en asociación con las técnicas de ingeniería tisular permiten incorporar a las células madre DPSC de la pulpa los genes de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) a través de vectores virales. La utilización de este procedimiento u otros similares tendría por objeto, ante la limitada vida media de las BMP, mantener una



elevada concentración de dichas moléculas en el proceso de formación de la dentina artificial. El procedimiento consiste en adherir células madre, con los genes de BMP incorporados a una de las vertientes de la matriz o soporte artificial seleccionado para que se diferencien en odontoblastos. El constructo elaborado se trasplanta sobre la pulpa expuesta en la cavidad tallada en la pieza dentaria.¹

4.6 Periodonto de inserción: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar

Otras técnicas aplicables en la ingeniería tisular del periodonto de inserción son la elaboración de constructos, formados por matrices artificiales (colágeno o polímeros) y células de distinta naturaleza, para implantarlos en el defecto periodontal o la utilización de la terapia génica para incorporar, en distintas células a implantar, genes que estimulen la síntesis de distintos factores de crecimiento. La utilización de cementoblastos clonados ha demostrado ser útil en la elaboración de constructos periodontales. Estas últimas técnicas son actualmente objeto de numerosos estudios experimentales.¹

Actualmente se ha implementado el uso de células madre, (también llamadas progenitoras) obtenidas de ligamento periodontal (PDLSC, por sus siglas en inglés) en la ingeniería tisular para el desarrollo de nuevas terapias de regeneración periodontal.²²

Estos hallazgos sugieren que el ligamento periodontal de dientes temporales y permanentes pueden constituir una fuente de células troncales para potenciales aplicaciones clínicas. Sin embargo, se deben investigar todavía la significancia clínica de las diferencias fenotípicas de las células progenitoras: células progenitoras mesenquimales (MPC),



ligamento periodontal de permanentes (PePDL) y ligamento periodontal de deciduos (DePDL).²²

Por otra parte se siguen estudiando los sustitutos derivados de fibroblastos humanos, la gran ventaja de la utilización de estos injertos es que una pequeña cantidad de tejido tomado puede servir como fuente para una cantidad adecuada de material de injerto según la necesidad del paciente.²³

Así mismo se estudia la eficacia de realizar injertos con concentrado de plaquetas o plasma rico en plaquetas (PRP).²³

4.7 Odontogénesis

La construcción de piezas dentarias, con sus distintos tejidos, por ingeniería tisular se está llevando a cabo experimentalmente a través de dos protocolos distintos. Por un lado el modelo del grupo de Yelick que utiliza células cultivadas del germen dentario sobre modelos de dientes incisivos, molares, etc- elaborados con biomateriales biodegradables del tipo Poliglicólico/poli-L-Láctico (PGA/PLLA) y Poli-co-glicolico-láctico (PLGA) Para elaborar los modelos se utiliza también el polivinilsiloxano (PVS). El desarrollo de los tejidos dentarios exige la implantación de los modelos en ratones atímicos para que dicho desarrollo cuente con la suficiente aportación sanguínea.¹

El segundo protocolo experimental para construir dientes por ingeniería tisular es el que promueve el grupo de Sharpe. Este grupo para promover el desarrollo dentario utiliza dos elementos: células madre de origen no dentario – células madre neurales, células de médula ósea, etc, con el



objeto de sustituir a las celos ectomesenquimáticas y epitelio oral embrionario extraído de la superficie del arco mandibular.¹

El conjunto- epitelio embrionario oral y células madre no dentales se coloca bajo la cápsula renal, una localización ectópica que permite una buena aportación sanguínea y unas condiciones fisiológicas adecuadas para un proceso de desarrollo dental largo en el tiempo.¹

4.8 Tecnologías en desarrollo.

A continuación se describen algunas de las tecnologías que apenas se están desarrollando y que podrían ser utilizadas en ingeniería tisular a futuro

La terapia génica

La terapia génica consiste en usar medios de entrega de genes que codifican para un sustrato deseado (factores de crecimiento, morfógenes o moléculas de la matriz extracelular) a las células somáticas, para dar estimular o inducir a un proceso biológico natural para la regeneración de tejido deseada. Se utilizan vectores virales o no virales para la entrega de estos genes.²⁴

Vectores virales.

Los vectores virales son genéticamente alterados de modo que conserven su capacidad de infectar una célula, sin causar la enfermedad y mediante el uso de la maquinaria genética propia de la célula huésped conseguir la formación de las moléculas proteínicas deseadas. Adenovirus, retrovirus, herpes virus simple y lentiviruses, están siendo investigados para ser utilizados en la terapia génica.²⁴



Vectores no virales

El sistema de entrega no viral utiliza plásmidos, péptidos, liposomas catiónicos, electroporación, y sonoporación para suministrar los genes y hacer frente a los problemas de inmunogenicidad y mutagénesis. Los desafíos implicados en el proceso son: la entrega precisa de los genes necesarios en las células del tejido diana, y controlar la expresión génica espacial y temporal en la que se requieren niveles con un mínimo de toxicidad clínica sistémica.²⁴

Tanto en un enfoque in vivo y ex vivo puede ser utilizado, dependiendo de la morfológica y fisiológica características del tejido diana, el tipo vector utilizado, la naturaleza de la enfermedad y la seguridad del procedimiento. En el enfoque in vivo, el gen se administra sistémicamente en el torrente sanguíneo o localmente en el tejido diana por inyección o inhalación.²⁴

La terapia génica es una alternativa potencial para superar las desventajas de la terapia con proteínas (factores de crecimiento, biomoléculas).²⁴

Andamios inyectables

Este enfoque hace uso de hidrogeles que como andamios inyectables que se pueden implantar con una jeringa. Esto permitiría que el tejido pulpar diseñado por ingeniería tisular pueda ser administrado en un suave y tridimensional andamio, es decir un polímero de hidrogel. Esta es una técnica no invasiva y fácil para lograr depositar el tejido pulpar creado en los sistemas de conductos radiculares, pero tienen la gran limitación de tener un control limitado sobre la formación y desarrollo del tejido, y son todavía no ha demostrado ser funcional. Para hacer hidrogeles más



prácticos, la investigación se centra en hacerlos fotopolimerizables para formarestructuras rígidas, una vez que se implantan en el sitio del tejido.²⁴

Impresión celular tridimensional

Se desarrollado una impresora que puede reproducir tejido humano, así como estructuras celulares. En este enfoque, se utiliza dicho dispositivo para dispensar capas de células suspendidas en un hidrogel. Con ellos se podría recrear la estructura del tejido pulpar del diente tridimensionalmente por medio del posicionamiento preciso de las células que imitan estructura natural del tejido dental pulpar. Esto puede implicar la colocación de odontoblastos alrededor de la periferia, con fibroblastos en el núcleo. El principal desafío involucrado es la orientación precisa de las suspensiones celulares de acuerdo con la asimetría apical y coronal del espacio pulpar en un tejido funcional in vivo, y en limpieza y conformación de los conductos radiculares.²⁴



DISCUSIÓN

Son sorprendentes los avances que ha tenido la ciencia durante la segunda mitad del siglo XX y principios de este siglo, y gracias a estos avances se han podido combinar diversas áreas como la histología, la biología celular, la inmunología, ciencias de los materiales, la fisiología y la genética entre otras. A 26 años de haberse acuñado el término “ingeniería tisular”, han quedado abiertas las puertas de muy prometedores avances.

Como se mencionó al principio de esta revisión, el fin de la ingeniería tisular es restaurar, sustituir o incrementar las actividades de los propios tejidos orgánicos mediante la construcción de tejidos biológicos artificiales, su meta es la regeneración de los tejidos entendiéndose esta como la devolución de las características, tanto de la arquitectura así como de la función de las zonas dañadas esto también lo procura la medicina regenerativa.

La ingeniería tisular y la medicina regenerativa van muy de la mano ya que ambas buscan la regeneración tisular y se apoyan la una en la otra, pero no hay que confundirlas ya que la medicina regenerativa da más énfasis en la terapia celular mientras que la ingeniería tisular se enfoca en usar biomateriales para lograr su objetivo.

Se está pasando de solo sustituir el tejido con biomateriales a regenerarlo y esto debido a los avances en el estudio de las células madre.

Con el fin de aplicar terapias basadas en células madre para el tratamiento de enfermedades, debe ser identificado el microambiente



apropiado para guiar el desarrollo de las células madre a través de los 6 pasos siguientes

1. Aumentar la supervivencia de las células madre en el receptor / trasplante
2. Integrar las células trasplantadas en el tejido circundante sin dañar al receptor; las estrategias de investigación debe procurar evitar el problema del rechazo inmune, sin la utilización a largo plazo de los fármacos inmunosupresores.
3. Aumentar la proliferación de células madre para generar cantidades suficientes de tejido.
4. Inducir la diferenciación de células madre en el tipo celular deseado
5. Mantener las células diferenciadas y conservar sus funciones.
6. Eliminar las células no deseadas.²⁵

Así es como el estudio de las células madre y sus aplicaciones tiene desafíos por superar.

En todas las áreas de la ingeniería tisular en odontología se esta buscando mejorar los métodos ya sea de obtención y cultivo de células, así como la creación de biomateriales con mejores características y apropiados para cada tipo de célula y tejido; también se continua investigado como actúan los factores de crecimiento, y se busca mejorar las técnicas quirúrgicas para los distintos procedimientos. De tal modo que se ofrezcan mejores resultados para las técnicas que ya han demostrado cierto grado de eficacia y que se están utilizando en la practica clínica, como lo es la regeneración tisular guiada, la regeneración ósea guiada, el trasplante de hueso autólogo, la apicogénesis la distracción ósea, el transplante autólogo de condorcitos, la fabricación de epitelio para injertos en la mucosa oral, y la estimulación de los odontoblastos para la formación de dentina así como el uso de proteínas



derivadas de la matriz del esmalte o Emdogain. Es importante que se siga investigando en estas áreas para mejorar las técnicas, obtener mejores resultados y disminuir el coste de los tratamientos. Todo ello depende de las tecnologías actuales que al ir avanzando permitirán también el avance de la ingeniería tisular.

En el periodonto los avances que se han dado son muy significativos y alentadores. La ROG es una técnica muy predecible y efectiva, si se realiza con un buen diagnóstico y un correcto análisis del caso¹⁷. La regeneración tisular guiada es algo que ya se usa en la clínica, así como el trasplante de hueso autólogo, aunque hay nuevas técnicas como el uso de proteínas derivadas de la matriz del esmalte Emdogain de las que todavía hay que evaluar sus resultados.

Hay técnicas que se realizan mas a nivel de cirugía máxilofacial como la distracción ósea y el trasplante autólogo de condorcitos.

En la mucosa los modelos desarrollados hasta ahora, tienen limitaciones dadas por la ausencia de componentes vasculares y nerviosos.

Por otra parte hay otras técnicas que se realizan en la clínica y que sin darnos cuenta son consideradas parte de la ingeniería tisular como la apicogénesis o la estimulación de los odontoblastos para la producción de dentina secundaria al colocar hidróxido de calcio como recubrimiento pulpar, cosa que se venia haciendo empíricamente desde hace años, y en este ámbito un nuevo material el mineral trióxido agregado MTA en estudios, a demostrado ofrecer mejores resultados por lo que empieza utilizarse, asi como también se utilizan los sistemas adhesivos para este mismo fin.



Como clínicos esperamos que la investigación nos proporcione resultados útiles y concretos pero los estudios que buscan obtener una rigurosa evidencia científica de los beneficios de estas nuevas técnicas han encontrado que los resultados de todos estos procedimientos reflejan un grado de certeza muy estrecho acerca de la magnitud del efecto global sobre el paciente, pues muchas de estas técnicas son costosas para los pacientes, a veces son procedimientos complicados, y los pacientes no tienen la información suficiente, la disciplina, ni los hábitos de higiene que se requieren para lograr el éxito en estas técnicas. Por lo que no basta con la investigación que se está realizando, es necesario proporcionar suficiente información al paciente a fin de que conozca el tratamiento que se le realiza y concientizarlo de la importancia de los cuidados y la higiene que debe llevar. Por tanto hay que preparar tanto a clínicos como a los pacientes para la aceptación y aplicación de estas nuevas técnicas, y como siempre, en cada caso evaluar el coste-beneficio para el paciente pues el éxito también está determinado compromiso real por parte tanto del clínico como del paciente, pues de lo contrario los procedimientos solo implican un gasto de tiempo, dinero, energía.

En la actualidad en el campo de la ingeniería tisular son muchas las líneas sobre las cuales se está investigando y que a futuro podrían convertirse en los tratamientos ideales, como es el estudio del potencial de regeneración periodontal por medio de células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal, la regeneración de la dentina y la pulpa mediante la implantación de factores de crecimiento que induzcan la diferenciación de células progenitoras en odontoblastos, La terapia génica, impresión celular 3D; la posible realización de una “endodoncia biológica” en donde mediante constructos tisulares que al ser implantados se diferencien a tejido pulpar. La reconstrucción ósea a través de un andamio con células madre. En la mucosa la creación de andamios tridimensionales de agarosa y fibrina en co-cultivo con



fibroblastos y queratinocitos que se integran eficazmente sustituyendo al tejido faltante, reconstituyendo así el defecto con tejido funcional de espesor total con la presencia incluso de vasos sanguíneos lo cual nace como la mejor alternativa para la solución de la problemática de rechazo y cantidad limitada de tejido. La aplicación de técnicas de ingeniería tisular para construir tejido glandular salival funcional de reemplazo mediante el uso de terapia génica para inducir que las células desarrollen actividades de síntesis capaces de reparar el daño tisular de las glándulas afectadas, para de esta manera ayudar a pacientes con Xerostomía y la posibilidad muy a futuro de la construcción de piezas dentarias completas, entre otras posibilidades. Lo que ahora suena como ciencia ficción en un futuro podría convertirse en una realidad, por lo que se debemos estar al pendiente de estas investigaciones.



CONCLUSIONES

La ingeniería tisular tiene el objetivo de buscar la construcción de tejidos biológicos artificiales para restaurar, sustituir o incrementar las actividades funcionales de los tejidos orgánicos.

En odontología ha tenido aplicaciones en periodoncia y en la restitución de mucosa, en el complejo dentino pulpar, en la ATM, pero aun tiene grandes desafíos para perfeccionar las técnicas, métodos y materiales, lo cual se esta estrechamente ligado con el avance de las ciencias en general.

Las investigaciones actuales han dado resultados prometedores, pese a esto la investigación tiene un camino largo por recorrer, con el fin de que esta terapia pueda ser aplicada en la clínica.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez de Ferraris Ma. E. y Campos A., *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*, 3ª Ed, México, Editorial Medica Panamericana, 2009.
2. Falke G. F. y Atala A., *Reconstrucción de tejidos y órganos utilizando ingeniería tisular*. Arch. Argent. Pediatr 2000;98 (2) 103.
3. Rosales R., Neri K Ojeda F., Ingeniería Tisular en Odontología, rev ADM, 2012, vol LXIX Pp.164-167.
4. Brena I., Células troncales, aspectos científicos-filosóficos y jurídicos, 1ª Ed, México, UNAM, 2005, pp.1-25.
5. Munévar J.C., Becerra A. Bermúdez C., Aspectos celulares y moleculares de las células madres involucrados en la regeneración de tejidos con aplicaciones en la práctica clínica odontológica, SciELO, Acta Odontológica Venezolana, 2008 Vol. 46 no.3
6. Nombela C., Valles C., *Células madre*, 1ª ed., Madrid, Editorial Los libros de la catarata, 2010, pp. 37-132.
7. Pérez A., Domínguez L. Ilisástigui Z., *De la terapia celular a la regeneración periodontal*, Rev. Habanera de Ciencias Medicas.2009, Vol.8 no.2 Pp. 1-11
8. Lizarbe M., *Sustitutivos de tejidos: de los biomateriales a la ingeniería tisular*, Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp), 2007, Vol. 101, Nº. 1, pp 227-249,



9. Rendón J, Jiménez, L., Urrego P., *Células madre en odontología*, Rev. CES Odont.2011;24(1)51-58.
10. Mohamed Saber S. E., *Tissue engineering in endodontics*, Journal of oral Science. 2009, Vol.51, no.4, Pp. 495-507.
11. Naderi H., Matin M. y Bahrami A., *Tissue Engineering: Biomaterials, Cell Sources, Angiogenesis, and Drug Delivery Systems*, *J Biomater Appl* 2011 26: 383 originally published online 16 September 2011, hallado en <http://jba.sagepub.com/content/26/4/383>
12. http://www.cultek.com/inf/otros/soluciones/Cultivos%20Celulares/Aplica_Cultivos_Celulares_2007.pdf
13. Lindhe J, Karring T, *Periodontologia Clinica e Implantologia Odontologica*. 4a México, Editorial Medica Panamericana, 2009
14. Martínez J., *Regeneración tisular guiada*, Revista Nacional de Odontología México, 2009, Año 1, Vol. I, Pp. 17-21
15. Vernal R., *Regeneración tisular guiada. Una visión actualizada*, Rev, dental de Chile, 2001; 92(3)Pp.33-44
16. Alpiste F., Buitrago P., de Grado P., Fuenmayor V., Gil F., *Regeneración periodontal en la practica clínica*, Scielo, Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet) 2006 v.11 n.4 Madrid jul. Pp. 1-27.
17. Bargiela P, Torres D, Gutiérrez JL, *Regeneración Ósea Guiada (ROG)*, Revista SECIB On Line 2009; 4: 1 – 8 hallado en http://www.secibonline.com/web/pdf/vol4_2009_articulo_actualizacion1.pdf
18. Bello S. A., Peña J., Estrada L. E., Fontanilla M. R. *Sustitutos de mucosa oral creados mediante ingeniería tisular: una alternativa para la reconstrucción de defectos de mucosa oral*, Rev CES odonto.2001, Vol.14 no.1 Pp. 54-64.



19. Camejo M, *Ingeniería de tejido en la regeneración de la dentina y la pulpa. Revisión de la literatura*, Acta Odontológica Venezolana 2010- VOLUMEN 48 N° 1 Pp 1-5 hallado en: www.actaodontologica.com
20. Malhotra N., Mala K. Regenerative endodontics as a tissue engineering approach: Past, current and future, Aust Endod J. 2012, 38 Pp.137-148.
21. Zheng Y., Wang X.Y., Wang Y. M., Liu X.Y., Zhang C.M., Hou B.X. and Wang S. L., *Dentin Regeneration Using Deciduous Pulp Stem/Progenitor Cells*, J Dent. Res. 2012, 91 Pp. 676-682.
22. Afrashtehfar, K., Zerón A., *Potencial de regeneración periodontal por medio de células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal*, rev. Fac. de Med UNAM, 2012, vol. 55, no.4 Pp. 4-9.
23. Durán Y., Alarcón C., Velásquez D. Aplicación de biomateriales de base biológica, moléculas bioactivas e ingeniería de tejidos en cirugía plástica periodontal. Una revisión. Rev. Clín. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral, 2012, Vol.5 (3);Pp. 144-151
24. Malhotra Neeraj, Kundabala M., Shashirashmi A., *Current Strategies and Applications of Tissue Engineering in Dentistry- A Review Part 2*, Dental Update, 2009 , 36 Pp 639-646
25. Horst. O. Chavez M. Jheon A. Desai T. Klein O., *Stem Cell and Biomaterials Research in Dental Tissue Engineering and Regeneration*, Dent Clin N Am 56, 2012 Pp. 497-520.