



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ACTIVIDAD Y FACTORES DE ESTIMULACIÓN  
CELULAR EN LA REGENERACIÓN ÓSEA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ISAAC IVÁN HERNÁNDEZ MOLINA

TUTORA: Mtra. MARÍA CONCEPCIÓN ÁLVAREZ GARCÍA



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.





---

## AGRADECIMIENTOS

A mis Padres, que son un pilar y una base importante en mi vida, que me enseñaron a luchar por mis sueños y no desistir por muy complicado que se torne la situación, es por ellos y gracias a ellos que me siento tan orgulloso de concluir este paso tan importante en mi vida.

Gracias María del Carmen Molina Ortega, sin tu paciencia y tolerancia a mi frustración no habría logrado lo que hasta ahora estoy terminando. Te amo Mamá.

Gracias Isaías Hernández Rodríguez, tu fuerza y alegría que hasta la fecha me transmites me animan a continuar en este camino duro llamado vida. Te amo Papá.

A mi hermana Ivonne Zulim Molina Ortega, por enseñarme que el esfuerzo siempre es recompensado con grandes logros, por la confianza que tu familia me otorga en todo momento.

A mi sobrina Sahily Sherling Rodríguez Molina, mi motor y mis ganas de ser, que con su sonrisa y su alegría me motiva a ser mejor cada día y así poder heredar un mejor futuro para ella y todos los niños de mi país.

A mi familia por apoyarme en momentos difíciles y estar presentes con esa sonrisa y orgullo que les daba que yo me esforzara por ser mejor en el ámbito escolar y personal, gracias por esos regaños, palabras y sonrisas que me otorgaron con sinceridad.



---

A mi amada universidad, por otorgarme tanto conocimiento que sin duda es invaluable, por forjarme como profesional y darme las herramientas necesarias para ser una persona productiva y trabajadora.

A mi tan apreciada Facultad de Odontología, donde conocí increíbles profesores que me transmitieron sus enseñanzas y me motivaron a continuar en este arduo trabajo por aprender y que me enseñaron que la Odontología es una labor hermosa.

A mi tutora, la Maestra María Concepción Álvarez García, quien me motivó a elegir este tema tan interesante y que me apoyó durante todo este proceso de titulación, toda su ayuda sin duda alguna es un tesoro que guardaré con cariño.

A mis compañeros y amigos de estudio, sin duda formaron parte importante durante toda mi formación profesional con sus palabras de aliento y ánimos para continuar adelante.

A Dios por abrirme el camino, cuidarme, guiar mis pasos y permitirme terminar mis estudios, por traer a mi vida a todos mis seres queridos que forman parte importante para mí.

Y a todas aquellas personas que forman parte importante en mi vida y que me apoyaron cada momento. A todos ustedes, muchas gracias.

Isaac Ivan Hernández Molina.



## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
<b>CAPÍTULO 1. HUESO</b>	<b>8</b>
1.1 Hueso	8
1.2 Estructura ósea	11
1.2.1 Hueso cortical compacto	11
1.2.2 Hueso trabecular esponjoso	12
1.3 Hueso alveolar	13
<b>CAPÍTULO 2. REGENERACIÓN ÓSEA</b>	<b>15</b>
2.1 Células óseas	16
2.1.1 Osteoblastos	16
2.1.2 Osteoclastos	19
2.1.3 Osteocitos	20
2.2 Osteoinducción	21
2.3 Osteoconducción	22
2.4 Osteogénesis	23
<b>CAPÍTULO 3. INJERTOS Y SUSTITUTOS ÓSEOS</b>	<b>24</b>
3.1 Autoinjerto	24
3.2 Xenoinjerto	25
3.3 Aloinjerto	26
3.4 Materiales aloplásticos	27
3.4.1 Vidrio bioactivo	28
3.4.2 Materiales derivados del coral	28



---

<b>CAPÍTULO 4. ACTIVIDAD CELULAR Y FACTORES DE ESTIMULACIÓN EN LA REGENERACIÓN ÓSEA</b>	<b>30</b>
4.1 Actividad celular	30
4.2 Factor de transcripción RUNX2	31
4.2.1 Estructura del Factor RUNX2	32
4.2.2 Función del Factor RUNX2	33
4.3 Fosfatasa alcalina	34
4.4 Osteocalcina	36
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>38</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>39</b>



## INTRODUCCIÓN

La actividad celular durante el proceso de regeneración ósea está dada por la interacción entre proteínas, hormonas, factores de estimulación celular y células mesenquimales pluripotenciales.

Los sustitutos óseos utilizados en la regeneración ósea son tan importantes como la actividad celular y los factores de estimulación que están presentes en el proceso de formación de hueso nuevo, los cuales deben cumplir con cualidades necesarias como osteoconducción, osteoinducción y osteogénesis para que funcionen de manera adecuada. También es importante el tipo de injerto o sustituto óseo que se vaya a ocupar, ya que cada tipo de injerto tiene una función especial, esto dependerá si nos referimos a un injerto Autólogo, Xenoinjerto, Aloinjerto o un injerto Aloplástico.

Existen factores de estimulación celular como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y el Factor de transcripción Runx 2, que son esenciales durante el proceso de osteogénesis, ya que están directamente relacionados con la diferenciación de células mesenquimales hacia la clase osteoblástica.

Si alguno de estos factores de estimulación celular se encuentra disminuido o simplemente no se expresa adecuadamente durante el proceso de regeneración ósea, la formación de hueso nuevo se verá comprometida, dando así una producción de hueso deficiente o una nula formación de hueso nuevo.



## CAPÍTULO 1. HUESO

El tejido óseo es un tejido conjuntivo especializado que se caracteriza por una matriz extracelular mineralizada.<sup>1,2,3</sup>

### 1.1 Hueso

La característica que distingue el tejido óseo de los otros tejidos conjuntivos es la mineralización de su matriz, la cual, produce un tejido muy duro capaz de proveer sostén y protección. El mineral del que está compuesto es fosfato de calcio en la forma de cristales de hidroxiapatita  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ .<sup>1,2,3</sup>

El tejido óseo también sirve como sitio de depósito de calcio y fosfato, los cuales, pueden ser movilizados de la matriz ósea y ser captados en la sangre según sea necesario para mantener la concentración adecuada en todo el organismo, es decir, la regulación homeostática de calcio o también conocida como calcemia.<sup>1,2,3,4</sup>

El principal componente estructural de la matriz ósea es colágeno tipo I y en menor medida colágeno tipo V. La matriz ósea también contiene otras proteínas no colágenas que forman la sustancia fundamental del tejido óseo. Tanto el colágeno como los componentes de la sustancia fundamental se mineralizan para formar tejido óseo.<sup>2,4,5</sup>

Los cuatro grupos principales de proteínas no colágenas que hay en la matriz ósea son los siguientes:

- Macromoléculas de proteoglicanos: contienen una proteína central con cantidades diversas de cadenas laterales de glucosaminglicanos (hialuronato, condroitín sulfato y queratán sulfato) unidos por medio de



un enlace covalente. Contribuyen a que el tejido óseo ofrezca resistencia a la compresión, la fijación de factores de crecimiento e inhibición de la mineralización.

- Glucoproteínas multiadhesivas: actúan en la adhesión de células óseas y las fibras colágenas de la sustancia fundamental mineralizada. Entre estas proteínas destacan la: Osteonectina (sirve como adhesivo entre colágeno y los cristales de hidroxiapatita), Osteopontina (media la adhesión de las células de la matriz ósea) y Sialoproteínas I y II (regulan la adhesión celular e induce la formación de fosfato de calcio durante el proceso de mineralización).
- Proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas: incluye la Osteocalcina (captura el calcio desde la circulación, ya que atrae y estimula a los osteoclastos en el remodelado óseo).
- Factores de crecimiento y citocinas, proteínas reguladoras pequeñas.<sup>1,2</sup>

El hueso está compuesto por matriz ósea y otros tejidos conjuntivos, los cuales incluyen al tejido hematopoyético y al tejido adiposo, junto con vasos sanguíneos y nervios. Cabe mencionar que si un hueso forma parte de una articulación móvil o sinovial, entonces existirá también cartílago hialino.<sup>1,2,3,6,7</sup>

El tejido óseo puede clasificarse en dos maneras:

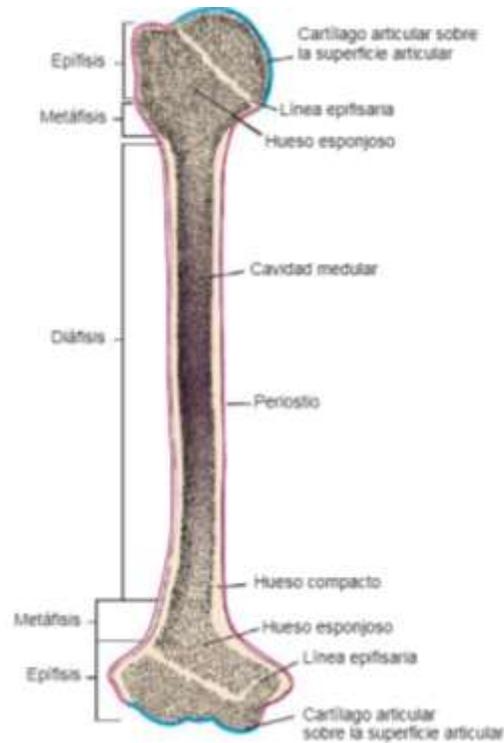
Conforme a su estructura:

- En hueso compacto (denso).
- En hueso esponjoso (trabeculado).<sup>1</sup>



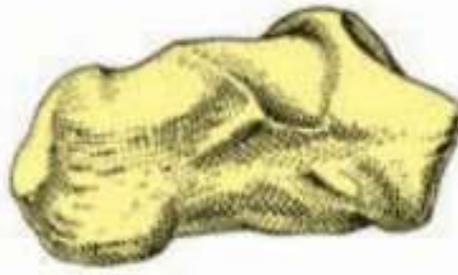
De acuerdo a su forma:

- Huesos largos: tienen una longitud mayor que las otras dos dimensiones y se componen por una diáfisis y dos epífisis (**Fig. 1**). (p.ej. tibia).



**Fig. 1** Estructura de un hueso largo.<sup>1</sup>

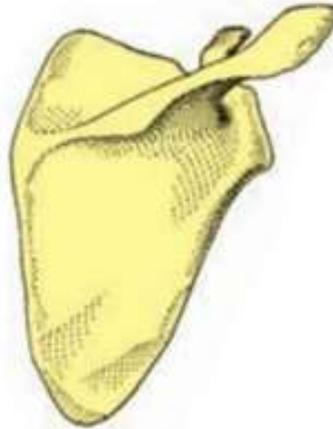
- Huesos cortos: que tienen sus tres dimensiones casi iguales (**Fig.2**). (p. ej. huesos del carpo).



**Fig. 2** Hueso corto (calcáneo, vista lateral).<sup>7</sup>



- Huesos planos: que son delgados y anchos (**Fig.3**). (p. ej. huesos de la calota craneana y el esternón).



**Fig. 3** Hueso plano (escápula, vista posterior).<sup>7</sup>

- Huesos irregulares: que poseen una forma que no permite clasificarlos dentro de los tres grupos anteriores (p. ej. vértebras, etmoides).<sup>1</sup>

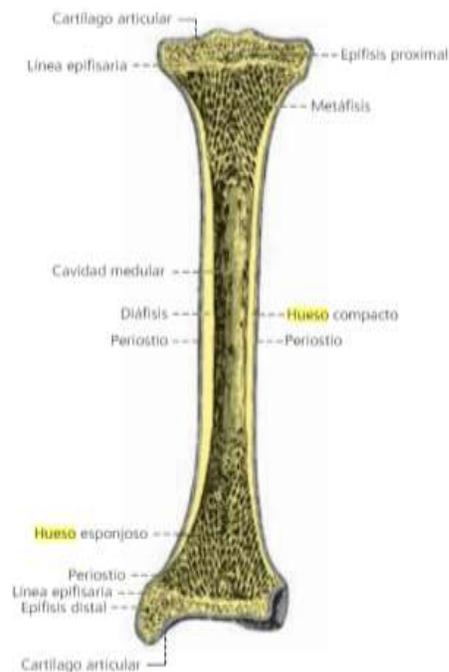
## 1.2 Estructura ósea

El hueso está compuesto por una matriz ósea que es una estructura rígida, que, a su vez, está compuesta por hueso compacto y hueso esponjoso.<sup>1</sup>

El tejido óseo tiene en su estructura general hueso cortical compacto, siendo éste el de más dureza y rigidez, y hueso trabecular esponjoso, el cual tiene una mayor resistencia a la compresión, ya que posee trabéculas óseas por donde se distribuyen las fuerzas compresivas y pasan vasos sanguíneos y nervios que aportan vascularización e inervación.<sup>8,9</sup>

### 1.2.1 Hueso cortical compacto

Compone el 80% del conjunto del esqueleto, se sitúa en la parte externa de todos los huesos y forma la diáfisis de los huesos largos (**Fig. 4**).



**Fig. 4** Corte longitudinal de un hueso largo (tibia).<sup>7</sup>

Está constituido por una yuxtaposición de osteonas (cilindros de diámetro de entre 200-300 $\mu$ m) que tienen en el centro un canal de Havers de alrededor de 50 $\mu$ m de diámetro, paralelos al eje de la diáfisis.

Los canales de Volkman aseguran comunicaciones transversales entre las osteonas.<sup>6</sup> La solidez del hueso cortical compacto depende de su geometría y de las propiedades mecánicas del tejido mineralizado y su resistencia depende de las características de las presiones aplicadas (intensidad y dirección) asegurando así, la solidez de los huesos largos.<sup>9</sup>

### 1.2.2 Hueso trabecular esponjoso

Completa el 20% restante del esqueleto adulto y se compone de hemiosteonas en forma de medialuna que se encuentran orientadas hacia la médula ósea. Su estructura está formada por pilares y placas conectados entre sí, formando



una red tridimensional, con espacios huecos alrededor llenos de médula hematopoyética, adipocitos y numerosos vasos sanguíneos.<sup>9</sup>

La red trabecular se construye y se orienta según las presiones mecánicas a las que está sometida, ofreciendo una superficie de intercambio considerable con el medio exterior, debido a una remodelación ósea más rápida en comparación con el hueso cortical, puesto que permite una movilización del calcio y el fósforo a partir del sector óseo hacia el sistema sanguíneo, con el objetivo de mantener la homeostasis fosfocálcica.<sup>9</sup>

Las redes trabeculares predominan en las vértebras, las epífisis y las metáfisis de los huesos largos, y asegura principalmente su resistencia mecánica, sobre todo a la compresión. Para optimizar la resistencia a estas presiones, la organización del tejido óseo trabecular es altamente anisótropa, es decir, que no presenta una organización interna regular.<sup>9</sup>

### **1.3 Hueso alveolar**

El proceso alveolar es la porción del maxilar y la mandíbula que forma y sostiene a los alveolos dentarios. Se genera cuando el diente erupciona a fin de proveer la inserción ósea para el ligamento periodontal; desaparece de manera gradual una vez que el diente se ha perdido.<sup>4,5,6</sup>

El hueso alveolar tiene su origen embriológico en la condensación inicial del ectomesénquima alrededor del germen dental inicial. Las apófisis alveolares dependen de la existencia de dientes y se encuentran siempre y cuando alojen éstos.<sup>4,8</sup>



La apófisis alveolar está formada por hueso alveolar propio, en el que se insertan las fibras de Sharpey; hueso compacto formado por la cortical vestibular y oral, y hueso esponjoso localizado entre ellos.<sup>4,6</sup>

Además de sostener los dientes, el hueso maxilar y mandibular también sirve para insertar los músculos, como armazón a la médula ósea y actúa como reservorio de iones, en mayor parte de calcio.<sup>4</sup>

El hueso es un tejido conjuntivo mineralizado que consta de un 60% de materia inorgánica, un 25% de materia orgánica y un 15% de agua. La fase mineral consta de hidroxapatita, cristales pequeños en forma de aguja o finas láminas de unos 8µm de grosor y de longitud variable.<sup>3,4</sup>

Alrededor del 90% de la materia orgánica es colágeno de tipo 1, además posee otras proteínas como osteonectina, osteocalcina, osteopontina y proteoglicanos.<sup>4,6</sup>

Si bien la organización interna del tejido del hueso alveolar cambia de manera constante, conserva casi la misma forma desde la infancia hasta la vida adulta.



## CAPÍTULO 2. REGENERACIÓN ÓSEA

El tejido óseo posee distintas funciones, proteger a los órganos vitales como el cerebro y la médula espinal a través del cráneo y vértebras, gracias a la dureza de dicho tejido; a los pulmones y corazón por medio de las costillas que componen la caja torácica, así mismo, permite una locomoción rápida dada por la estructura misma de los huesos.<sup>8,9,10</sup>

El tejido óseo alberga la médula ósea que está compuesta por un envoltorio cortical externo macizo y sólido, y una estructura trabecular interna hueca y más ligera.<sup>9</sup> Posee células madre y es responsable de la formación de las células sanguíneas.<sup>9,11</sup>

La regeneración tisular es un proceso que consta de una restauración e integración a la condición original de un tejido después de haber recibido un trauma, el cual se diferencia del proceso de reparación, que consta de una formación de tejido cicatricial o cicatriz que posee características diferentes al tejido original.<sup>8</sup>

El tejido óseo es el único tejido del organismo a excepción del tejido embrionario que posee esta cualidad de regeneración total después de sufrir una lesión.<sup>8</sup> Durante el proceso de regeneración ósea se origina una respuesta que involucra vasos sanguíneos, células y matriz extracelular.<sup>8</sup>

Tras haber recibido un trauma en el tejido óseo se produce una respuesta inflamatoria y un hematoma inicial, las células del coágulo que se ha formado liberan interleucinas y factores de crecimiento, lo que origina la migración de linfocitos, macrófagos, precursores de células osteoclasticas y células mesenquimales pluripotenciales.



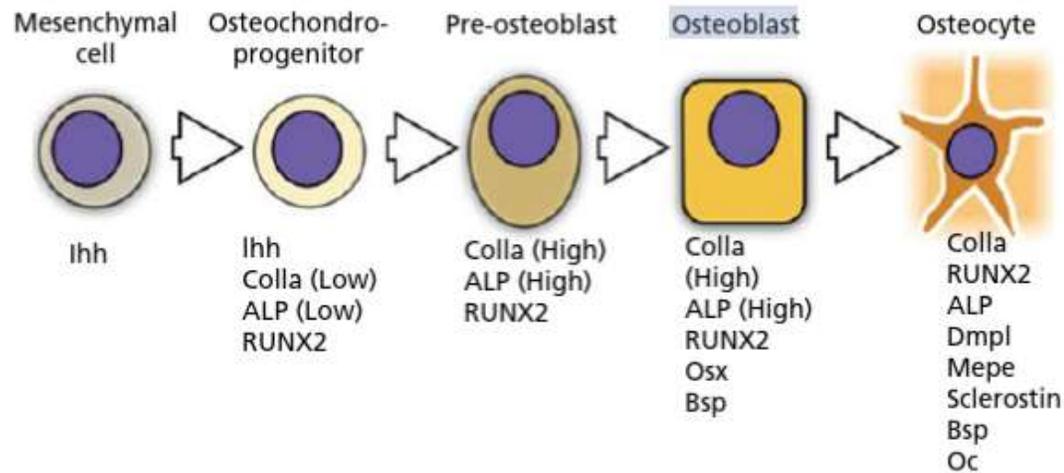
También se producen señalizaciones moleculares que promueven la diferenciación de las células mesenquimales pluripotenciales hacia células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos, lo que dará origen a un nuevo tejido fibrovascular que reemplazará al coágulo inicial previamente formado.<sup>8</sup>

## **2.1 Células óseas**

Las células óseas proceden de dos grandes familias de células madre: las células madre mesenquimatosas (estromales), las cuales representan menos del 1% de células mononucleares de la médula ósea, siendo éstas las implicadas en la formación ósea (osteoblastos y condrocitos), y las células madre de la estirpe hematopoyética monocito-macrófago que dará lugar a los osteoclastos, encargados de la resorción ósea.<sup>9</sup>

### **2.1.1 Osteoblastos**

Los osteoblastos son células grandes (20-30  $\mu\text{m}$ ), de una forma poliédrica, con citoplasma basófilo y con un aparato de Golgi y un retículo endoplasmático rugoso de tamaño importante. (**Fig. 5**).



**Fig. 5** Diferenciación y forma del osteoblasto.<sup>11</sup>

Proceden de células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea, endostio, periostio y pericitos perivascuales.<sup>11,12,13</sup>

Los osteoblastos representan alrededor del 5% de las células óseas; su función es construir la matriz ósea. Están en estrecha comunicación con los osteocitos y osteoclastos, para optimizar la masa ósea y asegurar su renovación.<sup>5,6,8,9</sup>

Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica o sustancia osteoide a un ritmo de 2 a 3  $\mu\text{m}$  por día y expresan una enzima característica, la fosfatasa alcalina (ALP), que permite la mineralización a un ritmo de 1 a 2  $\mu\text{m}$  por día.<sup>12,13</sup>

Actualmente se sabe que los osteoblastos sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso; dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular; contribuyen a la mineralización de la matriz osteoide, gracias a la fosfatasa alcalina; median en la reabsorción llevada a



cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas específicas y sintetizan factores de crecimiento.<sup>11,12,13</sup>

La vida media de los osteoblastos es de 1 a 10 semanas, al término de las cuales pueden desaparecer por mecanismos de apoptosis, transformarse en células limitantes o de revestimiento (bone lining cells) o en osteocitos (15%).<sup>12</sup>

### Proliferación y diferenciación de los osteoblastos

Se efectúa bajo el control de numerosos factores de transcripción, como el factor de transcripción Runx2, es una proteína que dirige la formación ósea. El factor de transcripción Runx2 orienta la diferenciación de las células madre mesenquimatosas hacia la vía osteoblástica.<sup>9</sup> (Fig. 6).

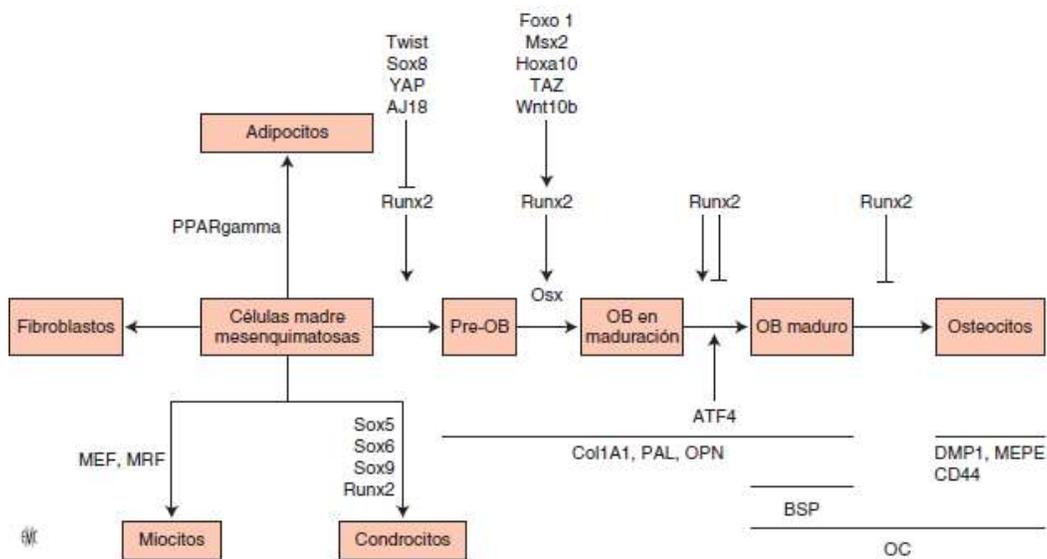


Fig. 6 Diferenciación de los osteoblastos.<sup>9</sup>



### 2.1.2 Osteoclastos

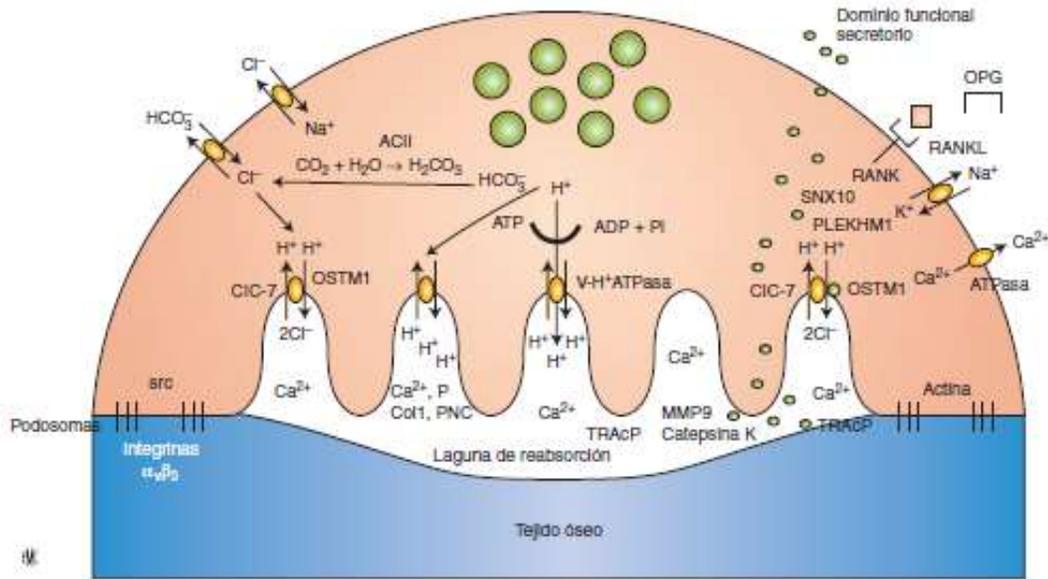
Son células grandes (100  $\mu\text{m}$ ), multinucleadas, ricas en mitocondrias y vacuolas. Son células encargadas de la reabsorción ósea. Contienen fosfatasa ácida tártraro resistente (TRAP), que permite la desfosforilación de las proteínas, cuya actividad es aprovechada para su identificación, tanto in vivo como in vitro, además contienen receptores de calcitonina.<sup>8,12,13</sup>

Los osteoclastos proceden de células madre hematopoyéticas medulares denominadas “Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos” (CFU-GM), precursoras de macrófagos y monocitos.<sup>12</sup>

Los osteoclastos multinucleares maduros poseen dos polos celulares cuya función principal es la de reabsorber la matriz ósea. El polo basal, en contacto con el tejido óseo, tiene la función de disolver primero la fase mineral del tejido óseo y después la fase orgánica, mayoritariamente formada por colágeno de tipo I (alrededor del 95%).

Los osteoclastos se fijan a la matriz ósea gracias a moléculas de adhesión situadas en los podosomas, acidifican esta zona de reabsorción ósea por medio de la producción de protones (iones  $\text{H}^+$ ), donde varias enzimas e intercambiadores de iones participan en esta acidificación, después de la acción de estos factores se produce una fuerte concentración de calcio en esta zona.

La matriz colagénica es digerida a su vez por hidrolasas liberadas por exocitosis, posteriormente se excretan productos que degradan el colágeno al medio extracelular formando una laguna de reabsorción llamada Laguna de Howship (**Fig. 7**).<sup>8,9,13</sup>



**Fig. 7** Osteoclasto maduro.<sup>6</sup>

La duración de vida de un osteoclasto humano es de alrededor de 2 semanas y posteriormente entra en apoptosis. Los osteoclastos secretan moléculas consideradas de acoplamiento con los osteoblastos que favorecen la formación ósea.<sup>9</sup> Cabe mencionar que los osteoclastos también están implicados en la regulación de la hematopoyesis y la angiogénesis.<sup>9</sup>

### 2.1.3 Osteocitos

Los osteocitos son las células más abundantes del hueso (10 veces más que los osteoblastos), poseen una forma estrellada y su cuerpo se sitúa en el interior de lagunas u osteoplasmas. Los procesos citoplasmáticos se comunican entre sí a través de los conductos calcóforos que están llenos de fluido óseo extracelular. Los osteocitos están en contacto entre ellos y con otras células de la superficie, como las células bordeantes y los osteoblastos, por medio de uniones de tipo “gap”, que permiten el transporte intercelular de pequeñas moléculas, como las prostaglandinas y el monóxido de nitrógeno (NO).



Se estima que el 10% de los osteoblastos maduros se encuentran en el interior del tejido óseo en pequeñas cavidades que reciben el nombre de osteoplastos, para convertirse en osteocitos. Un osteoblasto necesita 3 días para convertirse en un osteocito y la duración de su vida puede llegar a ser hasta de 25 años.<sup>6,8,13</sup>

Los osteocitos tienen varias funciones primordiales en el tejido óseo. Se consideran como mecanosensores (células capaces de transformar estímulos mecánicos en señales biológicas).

Los osteocitos son capaces de controlar la remodelación ósea secretando factores que regulan la diferenciación y función de los osteoblastos, como la esclerostina, que controla el comportamiento de los osteoclastos a través de la secreción del ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  (RANKL), factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 y 11 (IL-6, e IL-11), en particular cuando entran en apoptosis, participan en la movilización rápida de calcio de la matriz ósea para hacerlo disponible en la circulación general.<sup>9</sup> Se ha demostrado que los osteocitos secretan el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), que es una hormona importante que regula el metabolismo del fósforo favoreciendo su pérdida renal y también controla el proceso de mineralización ósea.<sup>6,9,12</sup>

## 2.2 Osteoinducción

La osteoinducción es un proceso que da lugar a la mitogénesis de las células ectomesenquimales indiferenciadas hacia la formación de células osteoprogenitoras con capacidad de formar hueso nuevo.<sup>14,15</sup>



Los factores de crecimiento están presentes en la matriz ósea hasta que la remodelación o un traumatismo ocasionan su solubilización y liberación, por lo que el hueso dispone de estos factores en el momento y cantidad adecuados.<sup>14</sup>

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son citocinas anabólicas como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento transformante  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$  (TGF- $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$ ) y las BMP-2, 4, 6, 7, 9 y 13, que pertenecen a la superfamilia de factores de crecimiento transformantes (TGF); no todas las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) tienen un comportamiento osteoinductor, ya que solo se consideran osteoinductoras las BMP-2, 4, 6 y 7.<sup>14,16</sup>

Las BMP osteoinductoras inducen la mitogénesis que es el proceso de inducción de la mitosis de las células madre mesenquimales y su diferenciación hacia los osteoblastos. Las células, en presencia de BMP-7, se diferencian directamente a osteoblastos evitando el paso intermedio por tejido cartilaginoso y saltando el proceso de osificación endocondral. Otros factores (TGF- $\beta$ , IGF, FGF, PDGF y VEGF) inducen la multiplicación celular, pero no pueden diferenciar una célula.<sup>14,16</sup>

### **2.3 Osteoconducción**

La osteoconducción es la capacidad de un material para servir como un andamio sobre el cual el hueso puede unirse y crecer. Durante la reparación ósea primaria los fragmentos de fractura opuestos regulan la capacidad osteoconductiva. En la reparación ósea secundaria, el callo de la matriz extracelular actúa como un andamio sobre el cual se pueden unir células formadoras de tejido óseo y desarrollar hueso nuevo.<sup>14,15</sup>



El sustituto óseo, que posea la capacidad osteoconductiva, podrá facilitar el proceso de orientación de los nuevos vasos sanguíneos y sistemas de canales de Havers, sobre los cuales se asentarán y proliferarán las células con capacidad regenerativa y comenzará el proceso de formación de hueso nuevo.<sup>14</sup>

## **2.4 Osteogénesis**

La osteogénesis se refiere al aporte de células en el sustituto óseo, que si encuentran condiciones óptimas, podrán transformarse en osteoblastos y/u osteocitos, y de esta forma participar en la formación de hueso nuevo.<sup>14,15</sup>



## **CAPÍTULO 3. INJERTOS Y SUSTITUTOS ÓSEOS**

Los sustitutos o injertos óseos son materiales que se emplean para poder reproducir la función de los tejidos óseos vivos en un organismo de una forma segura, mecánicamente funcional y biológicamente aceptable para el cuerpo, puesto que son implantados de manera temporal o permanente y cuya función es la de tratar de restaurar el defecto existente y si es posible conseguir una regeneración tisular.<sup>14,17,19,23</sup>

### **3.1 Autoinjerto**

El injerto óseo autólogo es obtenido del propio paciente, el cual puede ser de la zona de hueso esponjoso o hueso cortical. Normalmente se obtiene de zonas intraorales como el mentón, tuberosidad maxilar o rama ascendente de la mandíbula los cuales se ocupan generalmente para pequeños defectos óseos. Y de zonas extraorales como cresta ilíaca, calota o tibia, cuando el defecto óseo requiere mayor cantidad de injerto de hueso.<sup>18,22,23</sup>

La elección de cada abordaje dependerá del tipo, tamaño y forma de la cavidad o defecto óseo, la experiencia clínica y preferencia del profesional que lo realice.<sup>18</sup>

El injerto óseo autólogo o autoinjerto es considerado como el estándar de oro ya que posee las tres cualidades que un injerto o sustituto óseo debe cumplir, osteoinducción, osteoconducción y osteogénesis.

Suele ser difícil demostrar por medio de estudios histológicos, que el injerto autólogo posea estas tres cualidades ya que al momento de obtener el injerto suele desvitalizarse y algunas células mueren.



Sin embargo los osteocitos y células progenitoras de hueso remanentes pueden contribuir casi de inmediato a la formación de hueso nuevo.<sup>21,22,23</sup>

La porción calcificada del injerto óseo autólogo puede ser incorporada rápidamente dentro del hueso nuevo y ser revitalizado por una neovascularización, siendo así reabsorbido o remodelado según sea el caso.<sup>20</sup> Sin embargo, la obtención de autoinjertos óseos implica, un procedimiento quirúrgico del sitio donante con el consiguiente riesgo de morbilidad postoperatoria, infección, dolor.

La obtención de hueso autólogo conlleva en aumento considerable en el tiempo quirúrgico y en algunos casos la cantidad de injerto obtenido puede llegar a ser insuficiente.<sup>18</sup>

### **3.2 Xenoinjerto**

Los xenoinjertos son sustitutos óseos que provienen de un donante de una especie diferente a la del receptor, es decir de algún animal. Los sustitutos óseos de origen animal provienen generalmente de bovinos.<sup>17,21,23</sup>

Los xenoinjertos no tratados ya no se utilizan en la actualidad ya que generan una reacción inmunológica intensa. Algunos xenoinjertos se someten a un tratamiento a alta temperatura, lo que corresponde a un proceso de ceramización que los transforma en una cerámica de hidroxiapatita (HA), que suele ser idéntica a las hidroxiapatitas sintéticas a las que se puede asemejar.<sup>17,18,21</sup>

Después del tratamiento que recibe el xenoinjerto, éste presenta una arquitectura ósea idéntica a la del hueso esponjoso humano.



La red trabecular está constituida por la fase mineral y la red de colágena. Cabe mencionar que los xenoinjertos poseen osteoconducción y osteoinducción, dos de las tres cualidades que deben cumplir los injertos óseos para poder realizar el proceso de regeneración ósea.<sup>17,18,21</sup>

### **3.3 Aloinjerto**

El injerto óseo alogénico o aloinjerto es aquel que es transferido entre dos individuos genéticamente diferentes pero de la misma especie, es decir de humano a humano, este tipo de injerto óseo se obtiene de un donante cadáver o de un donante vivo.<sup>15,17,21,23</sup>

Este tipo de injerto óseo se puede encontrar en forma de partículas de hueso esponjoso troceado, hueso corticoesponjoso, láminas de hueso cortical o incluso, como segmentos completos de hueso, dependiendo de los requerimientos de la zona a tratar.<sup>17,18,21</sup>

La forma granulada del material para injerto alógeno ofrece una mayor superficie y mejor adaptación dentro de la zona a tratar, siendo el más utilizado habitualmente para aumento de reborde alveolar y corregir los defectos de contorno.<sup>20,21</sup>



Las ventajas y desventajas del injerto óseo alógeno se describen en la tabla 1.

<b>Injerto óseo alógeno o Aloinjerto</b>	
<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Proviene de otro donante evitando la molestia adicional al paciente en la recuperación.	Reabsorción importante del material injertado en el defecto.
Disponibilidad amplia.	Deja menor volumen de reborde alveolar.
Puede ser utilizado en procedimientos de manera ambulatoria.	Costo elevado.
Posee osteoconducción y osteoinducción.	No posee osteogénesis.

**Tabla 1:** Ventajas y desventajas.<sup>20</sup>

### **3.4 Materiales aloplásticos**

Los sustitutos óseos aloplásticos son aquellos que provienen de una fabricación sintética. Se encuentran en distintos tamaños, formas y texturas. Los más comunes son los provenientes de cerámicos, como lo son el fosfato de calcio sintético (hidroxiapatita y fosfato tricálcico), vidrio cerámico bioactivo, que está compuesto por sales de calcio, fosfato, sodio y silicio.

La cualidad que prevalece en los sustitutos óseos aloplásticos es la de osteoconducción, ya que sirven en mayor parte solo como andamiaje, a pesar de que no suelen ser usados con mucha frecuencia, estos tipos de injertos son



una opción viable si solo se busca mantener un nivel óseo aceptable para una futura rehabilitación protésica.<sup>18,21</sup>

### **3.4.1 Vidrio bioactivo**

Los vidrios bioactivos pertenecen a la familia de biomateriales cerámicos, es una cerámica bioactiva como la hidroxiapatita y otros fosfatos de calcio. Los vidrios bioactivos se componen en mayor parte por óxido de silicio ( $\text{SiO}_2$ ), óxido de sodio ( $\text{Na}_2\text{O}$ ), óxido de calcio ( $\text{CaO}$ ) y óxido de fósforo ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ).<sup>17</sup>

En la actualidad el vidrio bioactivo tiene indicaciones de uso en los ámbitos ortopédico, dental, craneal y en la cirugía de columna. En ortopedia, pueden rellenar pérdidas óseas o servir como revestimiento protésico.<sup>21</sup> Poseen una biocompatibilidad excelente y que, en contacto con los tejidos biológicos circundantes, pueden crear un enlace químico en la interface implante/tejido del huésped.<sup>17</sup>

### **3.4.2 Materiales derivados del coral**

El coral es un producto de origen animal procedente del exoesqueleto de invertebrados marinos denominados “pólipos”.

Cada pólipo interviene en la formación de cristales cálcicos, que permiten la construcción de macizos coralinos por la sucesión de ciclos de biomineralización.

Existen muchas especies de corales. Algunas de ellas poseen una estructura porosa parecida a la del hueso esponjoso, mientras que otras tienen una estructura más similar a la del hueso cortical. Es justo por esta similitud que justifica su uso como un sustituto óseo.<sup>17,21</sup>



---

El coral es un carbonato de calcio en forma de cristales de aragonito en más del 98%. El coral natural se somete a distintos tipos de tratamientos mecánicos, físicos y químicos durante su fabricación lo que permite una caracterización perfecta y su utilización quirúrgica.

La reabsorción del sustituto óseo a base de coral se realiza gracias a los osteoclastos, que segregan la enzima anhidrasa carbónica. Tanto la reabsorción coralina y como la neoformación ósea son bastante variables en tiempo y dependen del lugar donde se implanta, del tipo de coral que se ocupó, de su porosidad y de su tamaño.<sup>17</sup>



## **CAPÍTULO 4. ACTIVIDAD CELULAR Y FACTORES DE ESTIMULACIÓN EN LA REGENERACIÓN ÓSEA**

Después de la fase de proliferación de células madre mesenquimatosas (MSC) o progenitoras, se produce una expresión significativa de Runx2, colágeno tipo I (COL-I) y fosfatasa alcalina (ALP). También se necesita una mayor expresión de Osterix (OSX) y la secreción de proteínas de la matriz ósea como la osteocalcina (OCN), la sialoproteína ósea (BSP) I / II y colágeno tipo I (COL-I), para facilitar los cambios morfológicos y la transformación de preosteoblastos en osteoblastos maduros.<sup>24</sup>

Los factores de estimulación celular son señales bioquímicas capaces de modificar las respuestas de las células del organismo, ya que están directamente relacionados con el control de crecimiento y diferenciación celular; como lo es en este caso el factor de transcripción Runx 2.<sup>24</sup>

Los dos factores de transcripción vitales, Runx2 y OSX, median la influencia de las células mesenquimatosas en la formación de osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y células de revestimiento óseo.<sup>24</sup>

### **4.1 Actividad celular**

Durante el proceso de regulación del metabolismo de calcio y fósforo, el tejido óseo se encuentra en una constante renovación, denominada remodelación ósea, que es efectuada por múltiples unidades celulares, que se encargan de la reabsorción y formación de hueso nuevo.



La remodelación ósea consta de dos etapas: la primera etapa que consta de reabsorción de hueso y la segunda etapa donde se produce la formación de hueso.<sup>9</sup>

La primera etapa de la remodelación ósea comienza con una retracción de las células bordeantes óseas y la degradación de matriz de colágeno, la cual, tiene como propósito de atraer a los preosteoclastos que posteriormente se van a fusionar entre sí y formar osteoclastos, que son los encargados de degradar la matriz ósea formando así la laguna de Howship.<sup>9</sup>

Posteriormente, los osteoclastos se sustituyen por células del tipo macrófago que se depositan en el fondo de la laguna de Howship preparando la llegada de los osteoblastos.

Finalmente los osteoblastos producen hueso nuevo depositando matriz osteoide en la laguna de Howship que posteriormente se mineralizará. Todo este proceso de remodelación ósea está mediada por distintos factores de estimulación ósea y de hormonas, especialmente la hormona paratiroidea (PTH).<sup>9</sup>

#### **4.2 Factor de transcripción RUNX2**

El Runx2 es el factor de transcripción maestro que se comunica con los promotores de sus genes objetivo, facilitado por su dominio RUNT. El factor de transcripción Runx2 tiene la capacidad de regular los genes de colágeno tipo I (COL-I), Fosfatasa alcalina (ALP) y Osteocalcina (OCN). También interviene en la producción de la matriz ósea y el proceso de mineralización.<sup>24,25,26,30</sup>



Durante el desarrollo esquelético, la expresión del factor Runx2 predomina durante las primeras etapas de dicho desarrollo, promoviendo así la diferenciación de las células mesenquimatosas hacia la estirpe osteoblástica, sin embargo, la expresión del factor Runx2 va disminuyendo gradualmente durante la formación de los osteoblastos y osteocitos.<sup>30</sup>

#### 4.2.1 Estructura del Factor RUNX2

El gen Runx consta de ocho exones y dos promotores (P1 y P2) involucrados en la regulación de sus niveles transcripcionales (**Fig.8**). Basado en el mecanismo transcripcional de las dos regiones promotoras, se producen dos isoformas principales con un extremo amino de los tipos 1 y 2.

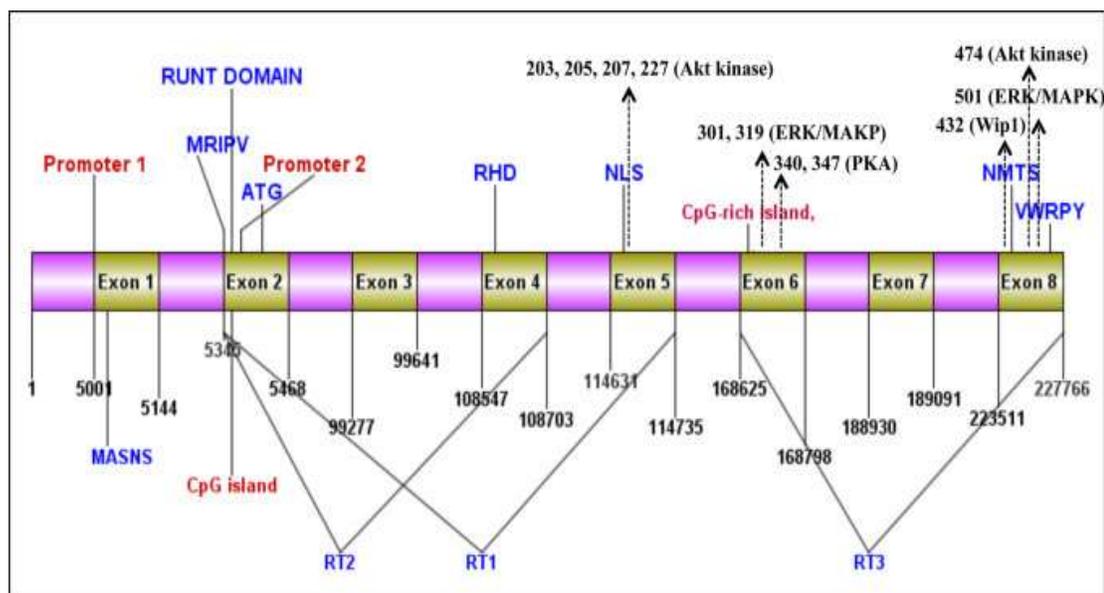


Fig.8 Estructura del factor Runx2.<sup>24</sup>



El nivel de proteína de Runx1 y las isoformas P2 y P1 están constituidas por 453 y 480 aminoácidos, respectivamente. Del mismo modo, la proteína Runx2 está constituida por 507 y 521 aminoácidos en las isoformas P2 y P1, respectivamente, y la proteína Runx3 contiene 415 y 429 aminoácidos en las isoformas P2 y P1, respectivamente.<sup>24</sup>

#### **4.2.2 Función del Factor RUNX2**

El factor Runx2 se une en un lugar llamado elemento de actividad específico de osteoblastos-2 (OSE2) presente en el promotor de numerosos genes marcadores de los osteoblastos para favorecer su expresión.

Sin embargo, el factor Runx2 inhibe la diferenciación osteoblástica en un estadio avanzado, bloqueando su maduración. El factor Runx2 también es primordial para mantener el equilibrio entre la formación y reabsorción ósea.<sup>24,25,26</sup>

Otros numerosos factores regulan la actividad del factor Runx2, ya que algunos actúan antes del factor Runx2 como el factor de transcripción TWIST, que es un factor de transcripción de dominio básico hélice-bucle-hélice, que controla la diferenciación de las células madre mesenquimatosas en condrocitos, osteoblastos o adipocitos.<sup>9,24,25</sup>

Otros factores actúan después del factor Runx2 como lo es el Osterix (OSX), cuya expresión en los progenitores mesenquimatosos es activada por las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).



En experimentos con ratones los cuales presentan un déficit de Osterix (OSX), no experimentan ninguna formación ósea y mueren rápidamente después del nacimiento ya que la diferenciación osteoblástica no se efectúa o los marcadores precoces como la fosfatasa alcalina, (ALP) y marcadores tardíos como la osteocalcina están completamente ausentes.<sup>9,24,25</sup>

El factor Runx2 se fija al promotor del gen Osterix (OSX) y regula positivamente la diferenciación osteoblástica y la formación ósea. Además, el complejo del factor nuclear del linfocito T activado (NFAT) y el Osterix (OSX) se unen al promotor del gen del colágeno tipo 1 para activarlo.<sup>24,25,26</sup>

Cuando un grupo de progenitores osteoblásticos expresa el factor Runx2 y colágeno de tipo 1, se produce una fase de proliferación, durante la cual se adquiere la actividad de la fosfatasa alcalina; estos preosteoblastos se vuelven cuboides y secretan las proteínas de la matriz ósea.

Después, la segunda fase de diferenciación se caracteriza por la expresión de los marcadores siguientes: osteocalcina, sialoproteína I y II (BSP-I y II), y colágeno de tipo 1 que caracterizan al osteoblasto maduro.<sup>9,24,25</sup>

### **4.3 Fosfatasa alcalina**

La fosfatasa alcalina pertenece al grupo de ortofosfatos hidrolasas y se encuentran principalmente en las membranas plasmáticas como proteínas localizadas en el lado externo de la membrana o como un componente del complejo de proteínas y fosfolípidos de la membrana.<sup>31</sup>

Similar a la fosfatasa ácida (ACP), la fosfatasa alcalina (ALP) es un tipo de hidrolasa, que representa una familia de enzimas codificadas por 4 diferentes genes, cuya expresión corresponde a la presencia de 4 isoenzimas en el plasma: hepática, ósea, intestinal y placentaria.<sup>27,31,32</sup>



Su papel fisiológico no ha sido entendido completamente, sin embargo, se ha postulado que la fosfatasa alcalina (ALP) probablemente tiene un papel en la mineralización del hueso recién formado.<sup>33,34</sup>

Las isoformas de la fosfatasa alcalina (ALP) en plasma más abundantes, están codificadas por un solo gen en el cromosoma 1, produciendo la isoenzima no específica del tejido que se encuentra en los riñones, el hígado y los huesos.<sup>27,28,32</sup>

Sin embargo, en diferentes tejidos, esta isoenzima original está sujeta a diferentes modificaciones postraduccionales, lo que resulta en diferencias en sus cadenas laterales de carbohidratos. Otros dos genes en el cromosoma 2 codifican ALP de origen placentario e intestinal; otro gen en el cromosoma 2 codifica la llamada isoenzima de células germinales o placentarias, que tiene algunas similitudes antigénicas y físicas con la isoenzima placentaria.<sup>27,28,32</sup>

En las células, la fosfatasa alcalina (ALP) se une principalmente a las membranas celulares, donde parece estar involucrado en la escisión de compuestos que contienen fosfato y puede facilitar el movimiento de sustancias a través de las membranas celulares.

Los hepatocitos producen fosfatasa alcalina (ALP) en el hígado, donde se encuentra unido a la superficie canalicular de las células.<sup>27,28,32</sup>

Los osteoblastos producen fosfatasa alcalina ósea (ALP-B), que parece estar involucrado en la escisión del pirofosfato, un inhibidor de la mineralización ósea. En el hueso, la fosfatasa alcalina (ALP) participa en la deposición de hidroxiapatita en la matriz osteoide.<sup>31,32,33,34</sup>



La fosfatasa alcalina ósea (ALP-B), contiene una enzima unida a la membrana de los osteoblastos, la cual se libera al torrente circulatorio por la actividad de la fosfatidilinositol glicanasa y la formación de vesículas de membrana.

Los estudios han demostrado que la cantidad de actividad de fosfatasa alcalina ósea (ALP-B) en los osteoblastos y en los huesos es proporcional a la formación de colágeno; por lo tanto, puede proporcionar un índice de la tasa de formación de hueso.<sup>33,34</sup>

#### **4.4 Osteocalcina**

La osteocalcina es la principal proteína no colágena de la matriz ósea, producida por osteoblastos, odontoblastos e incluso condrocitos.<sup>34</sup> Es una proteína pequeña de 49 aminoácidos que se encuentra específicamente en el tejido óseo y los dientes.

La osteocalcina representa alrededor del 20% de las proteínas no colagénicas óseas (PNC). Su síntesis por los osteoblastos depende de la vitamina K, cofactor de la  $\gamma$ -glutamil-carboxilasa, enzima que cataliza la carboxilación de los residuos del ácido glutámico (residuos Gla) en la osteocalcina, lo cual aumenta su afinidad para la hidroxiapatita y su incorporación a la matriz ósea. Alrededor del 30% de la osteocalcina pasa también a la circulación sanguínea, según un ritmo circadiano con un pico durante la noche, y su determinación permite una evaluación de la formación ósea.

La osteocalcina también refleja la actividad de acoplamiento entre la reabsorción y la formación ósea, es decir, el grado de remodelación ósea. La vitamina D induce la síntesis de osteocalcina, mientras que los corticoides la inhiben.<sup>4,8,26,35</sup>



La osteocalcina participa en la regulación local del tejido óseo favoreciendo la atracción de los precursores de los osteoclastos y tendría un papel inhibitorio de la formación ósea. No afecta a la mineralización del tejido óseo, a pesar de los residuos Gla.<sup>4,8,29</sup>

También estaría implicada en la homeostasis de la glucosa, aumentando el número de células beta del páncreas, favoreciendo la secreción de insulina y aumentando la sensibilidad a la insulina, así como el mantenimiento de la masa muscular durante el envejecimiento, favorece la producción de testosterona por las células de Leydig y participa en la regulación de la fertilidad masculina.<sup>4,8</sup>



## CONCLUSIONES

La regeneración ósea es un proceso que está presente durante toda la vida, la cual depende de factores de estimulación celular que promuevan la diferenciación de células mesenquimales a células óseas.

Dichos factores de estimulación celular como el Factor de transcripción Runx2, Fosfatasa Alcalina (ALP), Osteocalcina, son importantes ya que sin ellos, la formación de tejido óseo sería inexistente o deficiente, provocando así alteraciones en el organismo.

Así como los factores estimulan a las células a diferenciarse, las células óseas son quienes se encargan del proceso de remodelación en el tejido óseo, generando una reabsorción y aposición de hueso. En este proceso intervienen no solo la célula misma, sino también, proteínas y enzimas necesarias para que el proceso de remodelado óseo se lleve a cabo.

El factor de transcripción Runx2 es el factor principal en el inicio del proceso de remodelación de tejido óseo, es quien se encarga de estimular y promover la diferenciación de las células mesenquimales hacia la clase osteoblástica.

Es importante tener en cuenta que todo este proceso de regeneración ósea no solo influye en la reparación de lesiones en tejido óseo, también ayuda a mantener una homeostasis de calcio y fósforo en el organismo, evitando así tener complicaciones sistémicas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michael H. Ross, Wojciech Pawlina. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 6ª. ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2012. Pp. 218-223.
2. Santa Ponce Bravo. Histología básica: fundamentos de biología celular y del desarrollo humano. 1ª. ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana, 2016. Pp. 298.
3. Gartner L. Texto de histología, atlas a color. 4ª ed. México. Editorial Elsevier, 2017.
4. Eley B. M., M. Soory, J. D. Manson. Periodoncia. 6ª. ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier, 2012. Pp. 10-11,15.
5. Michael G. Newman, Henri H. Takei, Fermin A. Carranza. Periodontología clínica. 9ª. ed. México: Editorial Interamericana McGraw-Hill, 2004. Pp. 46.
6. María Elsa Gómez de Ferraris, Antonio Campos Muñoz. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 4ª. ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana, 2019. Pp. 72-74, 288.
7. Michel Latarjet, Alfredo Ruiz Liard. Anatomía humana. 4ª. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2012. Pp. 3-8.
8. Fernandez-Tresguerres I, Alobera M., Del Canto M., Blanco L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. Med Oral Pato Oral Cir Bucal. 2006;11:E47-51.
9. R. Levasseur. Fisiología del tejido óseo. Pub. Med. Podología, 2019; volumen 21, número 3: 1-25.
10. Skorecki, Chertow, Marsden, Taal & Yu. Brenner y Rector: El riñón. 10ª. ed. España: Editorial Elsevier, 2018. Pp. 1826-1828.



11. Niklaus P. Lang y Jan Lindhe. Periodontología clínica e implantología odontológica. 6ª. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2017. Pp. 48.
12. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Pub. Med. Histology and physiology of bone tissue. 2006; 11:E47-51.
13. P. Chabrand. Biomecánica del tejido óseo. Pub. Med. Aparato locomotor, 2018. Volumen 51, número 3: 1-8.
14. José Sueiro Fernández, Juan José Ballester Alfaro, Mariano Fernández-Fairen. Biomateriales y sustitutos óseos: bases generales. Pub. Med. Traumatología y ortopedia. Generalidades. 2020. Capítulo 42, 435-444.
15. Daniel Moya Guijarro, Darío Rodrigo Guizado Elme, Homero Valencia García, Javier Martínez Martín. Injertos y bancos de tejidos. Pub. Med. Traumatología y ortopedia. Generalidades. 2020. Capítulo 41, 429-434.
16. Sonia Vidal Rodríguez. Bases de genética en cirugía ortopédica y traumatología. Pub. Med. Traumatología y ortopedia. Generalidades. 2020. Capítulo 8, 86-100.
17. D. Mainard. Sustitutos óseos. Pub. Med. Aparato locomotor. 2014. Volumen 47, Número 2. Pp. 4-11.
18. Tortolini P., Rubio. S. Diferentes alternativas en rellenos óseos. Pub. Med. Avances en periodoncia e implantología oral. 2012. Volumen 24, Número 3. Pp. 1-6.
19. Mary Elizabeth Pequet Goad y Dale L Goad. Haschek and Russeaux's Handbook of toxicologic pathology. 3ª ed. USA. Editorial Elsevier. 2013. Capítulo 26. Pp. 783-806.
20. Myron R. Tucker, Edward M. Narcisi, Mark W. Ochs. Cirugía oral y maxilofacial contemporánea. 6ª ed. España. Editorial Elsevier. 2014. Capítulo 15. Pp. 264-294.



21. Michael D. Rohrer, Hari S. Prasad. Oral and maxillofacial surgery. 3<sup>a</sup> ed. USA. Editorial Elsevier. 2018. Capítulo 29. Pp. 437-445.
22. David H. Song, Peter C. Neligan. Plastic surgery. 4<sup>a</sup> ed. USA. Editorial Elsevier. 2018. Volumen 4. Pp. 166-183.
23. Eduardo García Rey. Interacción implante-huésped. Pub. Med. Traumatología y ortopedia. Generalidades. 2020. Capítulo 11. Pp. 118-122.
24. Akshaya Narayanan, N. Srinaath<sup>1</sup>, M. Rohini, N. Selvamurugan. Regulation of Runx2 by MicroRNAs in osteoblast differentiation. Pub. Med. Life Sciences. 2019. Volumen 232. Pp- 1-9.
25. S. Vimalraj, B. Arumugam, P.J. Miranda, N. Selvamurugan. Runx2: Structure, function, and phosphorylation in osteoblast differentiation. Pub. Med. International Journal of Biological Macromolecules. 2015. Volumen 78. Pp. 1-7.
26. Jameson, J. Larry. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7<sup>a</sup> ed. USA. Editorial Elsevier 2015. Volumen 2. Pp. 1038-1062.
27. P. Houssel. Fosfatasas alcalinas. Pub. Med. Tratado de medicina. 2013. Volumen 17, Número 1. Pp. 1-5.
28. Richard A. McPherson. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23<sup>a</sup> ed. USA. Editorial Elsevier 2016. Pp. 188-204.
29. Jesús M. Prieto Valtueña, José Ramón Yuste. Balcells. La clínica y el laboratorio. 23<sup>a</sup> ed. España. Editorial Elsevier 2019. Pp. 373-464.
30. K. Gomathi. Regulation of Runx2 by post-translational modifications in osteoblast differentiation. Pub. Med. Life Sciences. 2020. Volumen 245. Pp. 1-9.
31. Josneilys Aular-García. Fosfatasa alcalina placentaria para la predicción del parto pretérmino. Pub. Med. Progresos de obstetricia y ginecología. 2015. Pp. 1-5.



- 
32. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman and Lawrence J. Brandt. Enfermedades digestivas y hepáticas. 10<sup>a</sup> ed. USA. Editorial Elsevier 2018. Capítulo 73. Pp. 1243-1252.
  33. Richard A. McPherson. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23<sup>a</sup> ed. USA. Editorial Elsevier 2017. Capítulo 20. Pp. 267-288.
  34. Richard A. McPherson. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23<sup>a</sup> ed. USA. Editorial Elsevier 2017. Capítulo 15. Pp. 188-204.
  35. David J. Dabbs. Diagnostic immunohistochemistry. 5<sup>a</sup> ed. USA. Editorial Elsevier 2019. Capítulo 4. Pp. 82-135.