



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ANDAMIOS DE ÁCIDO POLI-LÁCTICO CON CÉLULAS  
MESENQUIMALES PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA EN  
CAVIDAD BUCAL.**

**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:**

**MICHAELLE DE JESÚS VICTORIA GUERRERO**

**TUTOR: Dr. ALEJANDRO LUIS VEGA JIMÉNEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

***“Por mi raza hablará el espíritu”***

**-José Vasconcelos -**

### **A la UNAM**

Antes que nada, quiero agradecerle a la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad maravillosa de ser Universitario, y formar parte de la historia de esta gran casa de estudios la cual siempre estaré orgulloso y en mi práctica profesional pregonare con sus valores.

### **Gracias: UNAM**

### **A mi FO**

A la facultad de odontología por arrojarme en esta aventura universitaria en la cual en cada uno de sus rincones dejo una anécdota que llevare en mi corazón.

### **Gracias: FO**

### **A mis profesores y tutor**

Quienes siempre están preocupados por formar buenos profesionistas, pero sobre todo excelentes personas, nunca se rinden por enseñar y transformar la vida de muchos jóvenes, en especial a mi **Tutor Dr. Alejandro Luis Vega Jiménez** por su motivación, disposición, compromiso y paciencia para la realización de este trabajo.

### **Gracias**

### **A mi Sensei**

Por todo su apoyo durante la carrera, guiándome, exigiéndome, pero sobre todo contagiándome el amor por esta disciplina tan apasionante.

### **Gracias Dr. Juan Guillermo Ramírez Jiménez.**

### **A mis padres**

Simplemente nada de esto hubiera sido posible sin su apoyo, motivación, compromiso y amor, son el motor de mi vida. Este logro es totalmente de ustedes.

### **Gracias: Mary y Eduardo**

### **A mi hermano**

Por siempre estar al pendiente, por creer en mí y saber que siempre voy a contar contigo y tu hermosa familia.

### **Gracias: Christian**

### **A mi abuelita**

Por ser la mejor del mundo, por preocuparte siempre por mí y apoyarme en todo, por ser simplemente quien eres.

### **Gracias: Graciela**

### **A mi tía**

Por ser mi ejemplo, apoyarme y motivarme a estudiar en todas mis etapas escolares. Mira a dónde hemos llegado...este logro también es tuyo.

### **Gracias: Angie**

### **A mi tío**

Por confiar en mí y siempre tener palabras de aliento para seguir adelante en los momentos más difíciles.

### **Gracias: Juan Manuel**

### **A mi primo**

Por acompañarme en esos días de estrés, creer en mí y siempre sacarme una sonrisa.

**Gracias: Sebastián**

### **A mis amigos**

Por ser el mejor regalo que me dio la universidad, lleno de anécdotas que siempre llevare conmigo. Por convertirse en mi familia.

**Gracias: Yovani, Daniel, Michel, Cheche**

### **A esa persona especial**

Por siempre confiar en mí y acompañarme en todas mis locuras, errores y aciertos.

**Gracias por ser incondicional**

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>11</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO I BIOMATERIALES DE USO ODONTOLÓGICO PARA REGENERACIÓN ÓSEA</b> .....	<b>12</b>
1.1 Definición y antecedentes .....	12
1.2 Características .....	13
1.2.1 Biocompatibilidad.....	13
1.2.2 Biodegradable.....	13
1.2.3 Porosidad.....	14
1.2.4 Propiedades mecánicas.....	14
1.2.5 Bioactivo .....	14
1.2.6 Osteoconductor y Osteoinductivo .....	14
1.3 Clasificación.....	14
1.4 Biomateriales de uso odontológico para regeneración ósea.....	15
1.4.1 Naturales .....	15
1.4.1.1. Alginato.....	16
1.4.1.2. Hidrogeles inyectables.....	16
1.4.1.3. Colágeno .....	17
1.5 Sintéticos .....	18
1.5.1 Polímeros.....	18
1.5.1.1. Criogeles .....	18

1.5.1.2. Hidrogeles de Polimetilmetacrilato (PMMA) .....	19
1.5.1.3. El ácido poli láctico (PLA) y el ácido poliglicólico (PGA).....	19
1.5.2 Cerámicos.....	19
1.5.2.1. Hidroxiapatita.....	19
1.5.2.2. Fosfato de calcio .....	20
1.5.2.3. Sulfato de calcio .....	20
1.5.3 Metales .....	21
1.5.3.1. Titanio.....	21
1.5.4 Compositos.....	21
1.5.4.1. Biocerámicas .....	21
<b>CAPÍTULO II ÁCIDO POLI-LÁCTICO .....</b>	<b>23</b>
2.1 Características generales .....	23
2.1.1 Estructura química.....	23
2.1.2 Polimerización .....	24
2.1.3 Síntesis .....	25
2.1.4 Degradación y reabsorción .....	25
2.2 Usos del ácido poli-láctico.....	25
<b>CAPÍTULO III CÉLULAS MESENQUIMALES.....</b>	<b>27</b>
3.1 Células troncales.....	27
3.2 Clasificación de células troncales .....	27
3.2.1 Por su potencialidad .....	27
3.2.1.1. Totipotenciales .....	27
3.2.1.2. Pluripotenciales .....	27
3.2.1.3. Multipotenciales.....	28
3.2.1.4. Unipotenciales .....	28

3.3 Por su origen.....	28
3.3.1 Células troncales embrionarias.....	28
3.3.2 Células troncales adultas.....	28
3.4 Células mesenquimales (CMM) .....	29
3.4.1 Características .....	29
3.4.2 Fuentes y obtención.....	31
3.4.3 Células mesenquimales de origen dental .....	32
3.4.3.1. Células mesenquimales de la pulpa dental (DPSCS).....	33
3.4.3.2. Células mesenquimales de dientes deciduos exfoliados (SHED) .....	33
3.4.3.3. Células mesenquimales del ligamento periodontal (PDLSCS) ..	34
3.4.3.4. Células mesenquimales de la papila apical humana (APSCS) ..	35
3.4.3.5. Células mesenquimales del folículo dentario humano (DFSC) ..	35
3.4.3.6. Células mesenquimales gingivales (GMSC).....	36
3.5 Uso de células mesenquimales en regeneración ósea bucal .....	36
<b>CAPÍTULO IV REGENERACIÓN ÓSEA .....</b>	<b>38</b>
4.1 Conceptos y características generales.....	38
4.1.1 Tejido óseo .....	38
4.1.2 Tipos de tejido óseo.....	38
4.1.2.1. Tejido óseo cortical o compacto .....	38
4.1.2.2. Tejido óseo esponjoso o trabecular.....	39
4.2 Matriz extracelular.....	39
4.2.1 Matriz o sustancia osteoide .....	39
4.2.2 Fase mineral .....	39
4.3 Remodelado óseo.....	39



4.3.1 Fases del remodelado óseo.....	40
4.3.1.1. Fase quiescente: .....	40
4.3.1.2. Fase de activación:.....	40
4.3.1.3. Fase de reabsorción:.....	40
4.3.1.4. Fase de formación:.....	41
4.3.1.5. Fase de mineralización:.....	41
4.4 MECANISMOS DE REGENERACIÓN ÓSEA.....	42
4.4.1 Osteogénesis.....	42
4.4.2 Osteoconducción .....	43
4.4.3 Osteoinducción .....	43
4.5 Regeneración ósea en cavidad bucal .....	43
4.5.1 Autoinjertos.....	43
4.5.2 Aloinjerto.....	44
4.5.3 Xenoinjerto.....	44
4.6 Ingeniería tisular.....	44
4.6.1.1. Terapia celular regenerativa .....	45
4.6.1.2. Andamios.....	45
4.6.1 Factores de crecimiento.....	46
<b><i>CAPÍTULO V USO DE ANDAMIOS DE ÁCIDO POLI-LÁCTICO PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA EN CAVIDAD BUCAL. ....</i></b>	<b>48</b>
5.1 Características .....	48
<b><i>Bibliografía.....</i></b>	<b>54</b>

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad se ha registrado un incremento en la aparición de enfermedades metabólicas, neoplásicas o procesos inflamatorios crónicos que afectan la salud general de la población.

El remodelado óseo es un proceso fisiológico en el que el hueso se encuentra en constante formación y reabsorción. Es precisamente en la tercera década de la vida cuando existe la máxima masa ósea, que se mantiene con pequeñas variaciones hasta los 50 años. A partir de aquí, existe un predominio de la reabsorción y la masa ósea empieza a disminuir.

La salud bucal se ha visto perjudicada por patologías como la enfermedad periodontal, resorciones óseas resultado de traumatismos o de tumores, alteraciones metabólicas que tienen repercusión en las estructuras óseas de la cavidad bucal.

La necesidad de restaurar la salud y los defectos generados por estas patologías ha llevado al uso de diferentes biomateriales como aloinjertos, xenoinjertos y sustitutos óseos sintéticos, cada uno de estas opciones presenta sus ventajas y desventajas, logrando la regeneración ósea, en casos algunos de manera cicatrizal donde el tejido obtenido es diferente al original. Las principales características de un biomaterial para la regeneración ósea es que deben ser biocompatible, biodegradable, bioactivo, poroso, osteoconductor y osteoinductivo.

En odontología, la ingeniería tisular es un área en constante estudio pues el reto más grande sigue siendo encontrar el biomaterial con las mejores características para poder igualar a los tejidos.

Dentro de esta área, es imprescindible la participación de tres componentes fundamentales: células mesenquimales (CMM, Terapia celular regenerativa) , andamios y factores de crecimiento. <sup>(3)</sup>

En este campo, el andamio que imita la matriz ósea es el factor que otorgara un carácter osteoconductor, a través de poros interconectados que en combinación con células sembradas facilita e induce la migración celular, así como el transporte de oxígeno y nutrientes a la zona afectada.

Estos andamios se han diseñado a base de materiales naturales y sintéticos, de un ejemplo de estos últimos es, el PLA (ácido poliláctico) que destaca por su biocompatibilidad, bajo costo, fácil manipulación, es estable y altamente poroso.

La terapia con células troncales (también denominada terapia celular regenerativa o, simplemente, terapia celular), es una de las áreas de la ingeniería tisular. Su objetivo fundamental es la obtención, procesamiento e implantación de células mesenquimales CMM en tejidos, para reparar, reemplazar o regenerar tejidos u órganos y restaurar las funciones dañadas por diversas causas (defectos congénitos, traumas, envejecimiento).

Los factores de crecimiento son el tercer elemento necesario para desencadenar una terapia de regeneración ósea. Son proteínas que se unen a receptores de la célula e inducen proliferación celular y/o diferenciación. Estos son utilizados para controlar la actividad de las células mesenquimales, aumentando la tasa de proliferación, induciendo de esta manera la diferenciación de las células en otro tipo de tejido, se estimula las células troncales para sintetizar y secretar matriz mineralizada, para que se pueda dar una regeneración de tejido óseo.

## **OBJETIVO**

Describir las principales características del uso de andamios de ácido poli-láctico con células mesenquimales como alternativa en la regeneración ósea en cavidad bucal.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión bibliográfica sobre andamios de ácido poli-láctico, células mesenquimales y regeneración ósea en la cavidad bucal. Los criterios de inclusión en la búsqueda fueron artículos de 5 a 10 años de antigüedad, desde su fecha de publicación hasta la actualidad, relacionados con estudios sobre andamios de ácido poli-láctico, células mesenquimales y regeneración ósea.

Se excluyeron el resto de los artículos de esta revisión bibliográfica que no estuvieran dentro de los parámetros establecidos y otros relacionados con investigaciones de andamios diferentes a PLA y diferentes células mesenquimales y su uso en odontología.

Esta revisión se realizó a través de los buscadores de información y plataformas: Google, ScieELO, MEDLINE, Pudmed y Bidi Unam. Los descriptores empleados fueron (palabras clave) "PLA SCAFFOLD", "STEM CELL", "BONE", "REGENERATION", la combinación entre ellos y sus equivalentes en español. Predominó el idioma inglés en los artículos revisados; y se analizaron en español.

El resultado de la búsqueda arrojó un aproximado de 65 artículos que fueron filtrados por el autor con el propósito de conservar solo los que trataron las temáticas específicas incluidas en los criterios de investigación.

## **CAPÍTULO I BIOMATERIALES DE USO ODONTOLÓGICO PARA REGENERACIÓN ÓSEA.**

### **1.1 Definición y antecedentes**

Se define como “Biomaterial” es una sustancia o combinación de sustancias, naturales o sintéticas, que se utilizan para aumentar, reparar o reemplazar tejidos y órganos del cuerpo.<sup>(4)</sup>

En 1960 aparece la primera generación de biomateriales. Su objetivo era igualar el tejido reemplazado con la menor reacción tóxica del huésped.<sup>(1)</sup>

La primera generación consiste principalmente en metales (Titanio/aleaciones de titanio), polímeros sintéticos (PMMA Y PEEK) y cerámicos (Zirconia).<sup>(1)</sup>

La segunda generación consiste en polímeros sintéticos y naturales, los cuales su principal característica es su naturaleza bioactiva y en algunos casos ser biodegradables.<sup>(5)</sup>

La tercera generación de biomateriales fue diseñada para inducir respuestas biológicas específicas mediante la adición de sustancias instructivas basadas en biomateriales de segunda generación con excelentes propiedades y / o nuevos biomateriales con un rendimiento sobresaliente. Algunas de las sustancias instructivas incluyen, entre otras, factores biológicos o estímulos externos.<sup>(5)</sup>

En 1987 se utilizó por primera vez el término de “Ingeniería tisular” teniendo como principales objetivos la regeneración, reparación o reemplazo de tejidos y órganos del cuerpo humano que han sido dañados o afectados por trauma, enfermedad o anomalías congénitas.<sup>(1)</sup>

La Sociedad Europea de Biomateriales en 1991 los definió como aquellos “materiales utilizados para corregir o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo humano”.<sup>(5)</sup>

## 1.2 Características

Las principales características de un biomaterial para la regeneración ósea es que deben ser biocompatible, biodegradable, bioactivo, poroso, osteoconductor y osteoinductivo.<sup>(3,5)</sup>

Deben poder aprovechar las capacidades de autocuración del hueso proporcionando las principales señales estructurales, composicionales y bioquímicas para la formación de tejido nuevo; involucrar a las células inmunes residentes del huésped en la respuesta regenerativa; promover el reclutamiento, la proliferación y la diferenciación de células progenitoras; y recuperar un suministro de sangre local adecuado para apoyar la curación y la remodelación.<sup>(6)</sup>

### 1.2.1 Biocompatibilidad

La principal característica de los biomateriales es la de biocompatibilidad que es la cualidad que tiene los materiales para alojarse en el individuo sin presentar una reacción adversa, toxica.<sup>(1)</sup>

### 1.2.2 Biodegradable

Debe permitir su hidrólisis, reducción del peso molecular, ruptura de sus enlaces y reducción de la rigidez del andamio o scaffold, permitiendo la regeneración ósea mientras se produce la degradación del andamio.<sup>(7)</sup>

### **1.2.3 Porosidad**

Se reporta que es fundamental para la difusión de nutrientes y la eliminación de desechos metabólicos producto de la actividad celular, debido a las características metabólicas del tejido óseo. Los poros tienen que estar abiertos al exterior e interconectados. <sup>(8)</sup>

### **1.2.4 Propiedades mecánicas**

Nos dicen que deben ser similares al tejido óseo, esto dependerá de la naturaleza del andamio, distribución de los poros, espesor de las interconexiones, rigidez del material. la elasticidad, absorción de líquidos y sustancias del medio, estabilidad dimensional y la tasa de degradación química del andamio. <sup>(9)</sup>

### **1.2.5 Bioactivo**

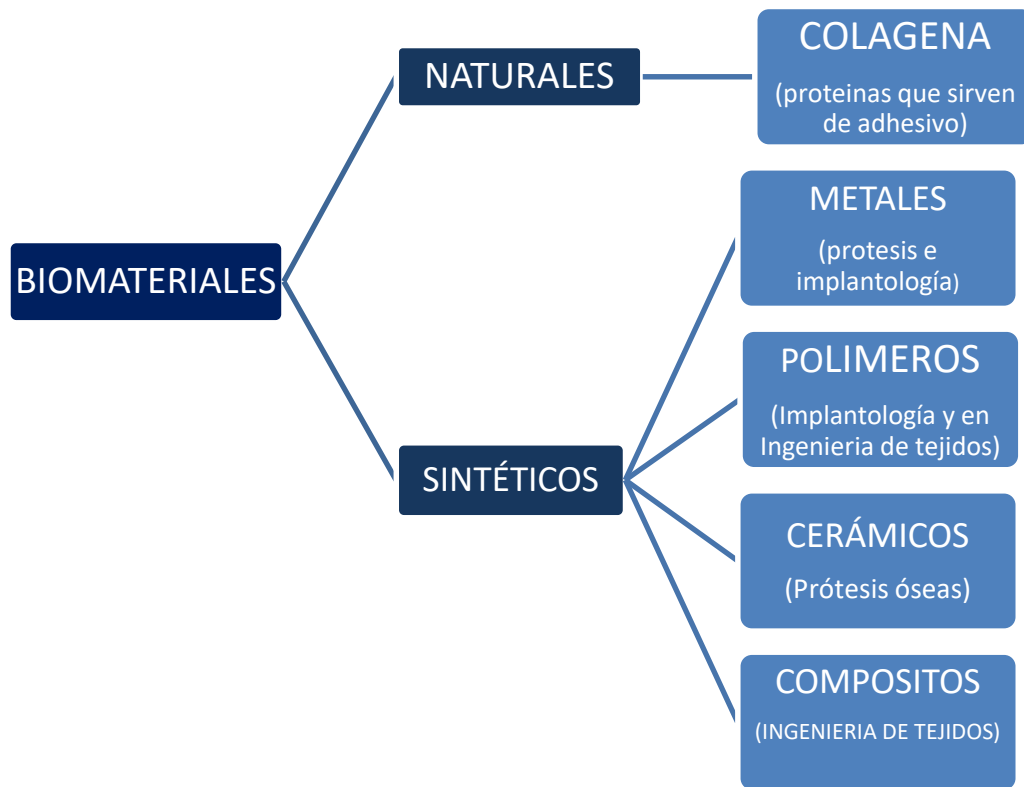
Se conoce como la capacidad que tiene el biomaterial de unirse al tejido adyacente (osteointegración). <sup>(6)</sup>

### **1.2.6 Osteoconductor y Osteoinductivo**

Se conoce como la capacidad que tiene el biomaterial de estimular y guiar a las células progenitoras para diferenciarse en osteoblastos, facilitando de esta manera la regeneración ósea. <sup>(3)</sup>

## **1.3 Clasificación**

Según la literatura los biomateriales se clasifican en dos grupos dependiendo su origen, es decir en naturales y sintéticos. <sup>(3)</sup>

Figura 1 Clasificación de biomateriales <sup>(1,2,3)</sup>

## 1.4 Biomateriales de uso odontológico para regeneración ósea

Dependiendo de cómo estén compuestos, los biomateriales para la regeneración ósea principalmente pueden ser clasificados como:

- Naturales, Orgánicos o Biodegradables
- Sintéticos, Inorgánicos o Permanentes.

### 1.4.1 Naturales

Los primeros se construyen utilizando componentes de la matriz extracelular, siendo pertinente para ello derivados proteicos como alginato



hidrogeles, colágeno, fibrinógeno, ácido hialurónico, glucosaminoglucanos, hidroxiapatita. <sup>(7)</sup>

Tienen como ventaja ser bioactivos, biocompatibles y presentar propiedades mecánicas similares a las de un tejido natural. Mientras que las desventajas que éstos presentan es que permiten un control limitado sobre las propiedades fisicoquímicas, tienen dificultad en la tasa de degradación y en la esterilización. <sup>(3)</sup>

#### **1.4.1.1. Alginato**

Se menciona que es un biomaterial bien establecido debido a su bajo costo, biocompatibilidad y simple solidificación. Es ampliamente usado en la reparación de cartílago y tejido óseo. Sin embargo su biocompatibilidad depende de muchos factores como su composición, peso molecular y los contaminantes presentes en el gel. <sup>(3,5)</sup>

#### **1.4.1.2. Hidrogeles inyectables**

Se menciona que este biomaterial ha ganado atención debido a que forman un gel in vivo. Esta propiedad se dice que es una gran ventaja en la regeneración de tejidos óseos ya que se puede controlar la gelación in situ del líquido a los materiales de hidrogel, permitiendo que los hidrogeles llenen defectos óseos de cualquier tamaño. <sup>(3,5)</sup>

### 1.4.1.3. Colágeno

Se reporta que tiene una excelente biocompatibilidad, capacidad de degradarse en productos fisiológicos y produce una interacción adecuada con las células y otras macromoléculas. Siendo uno de sus principales inconvenientes en su forma pura radica en sus bajas propiedades mecánicas que según reportes quedan muy lejos a las del tejido óseo natural. <sup>(3)</sup>

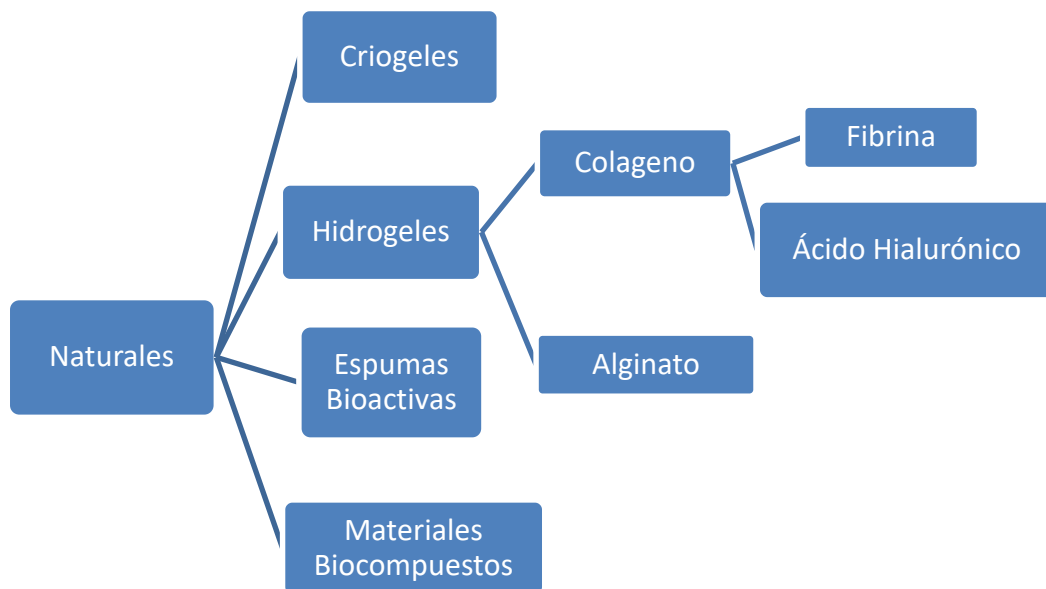


Figura 2 Biomateriales Naturales. <sup>(3)</sup>

## 1.5 Sintéticos

Nos indican que los biomateriales sintéticos, podemos clasificar como polímeros, cerámicas, metales y compositos. <sup>(3)</sup>

Los polímeros sintéticos, además de ser biocompatibles y biodegradables, presentan un ritmo de degradación controlable, propiedades mecánicas reproducibles y una fácil fabricación con formas moldeables y en los tamaños requeridos con características y porosidades diferentes. <sup>(3,4)</sup>

Estos polímeros han sido aprobados por la FDA para su uso en áreas médicas, suturas, materiales para prótesis, materiales dentales, implantes, polímeros para liberación controlada de fármacos, tejidos y fabricación de andamios para regeneración ósea. <sup>(3,5)</sup>

La mayor desventaja que presentan muchos de los polimeros sintéticos es la liberación de productos ácidos que pueden alterar el pH del tejido circundante, causando reacciones inflamatorias. <sup>(3)</sup>

### 1.5.1 Polímeros

#### 1.5.1.1. Criogeles

Los criogeles, son hidrogeles que se sintetizan a temperaturas bajo cero para obtener buena porosidad y resistencia mecánica. Son sintetizados a bajas temperaturas por productos químicos o físicos, por medio de gelificación de cadenas poliméricas, o polimerización de radicales libres de precursores monoméricos. <sup>(5)</sup>

La resistencia a la transferencia de masa es despreciable en estos criogeles debido a la micro porosidad y conectividad entre los poros, lo permite la circulación suave de nutrientes a las células en crecimiento. <sup>(5)</sup>

### **1.5.1.2. Hidrogeles de Polimetilmetacrilato (PMMA)**

Se describe que el PMMA generalmente se usa en forma de monómeros con una mezcla de iniciador, mezclado a temperatura ambiente, que polimeriza cuando se inyecta en el cuerpo. <sup>(3,5)</sup>

Estos polímeros tienen la capacidad de volverse gelatinosos fácilmente dentro del organismo en presencia de fotoiniciadores o termoiniciadores. <sup>(3)</sup>

Son biodegradables, mecánicamente fuertes, y capaces de soportar el crecimiento de osteoblastos. <sup>(3)</sup>

### **1.5.1.3. El ácido poli láctico (PLA) y el ácido poliglicólico (PGA)**

Son polímeros usados frecuentemente en el desarrollo de andamios sintéticos. Estos materiales son hidrolíticamente degradables, se puede controlar con facilidad la tasa de degradación y, además, proporcionan versatilidad en la creación de microambientes tridimensionales. Como desventaja, se destaca su escasa bioactividad. <sup>(1,5,6)</sup>

## **1.5.2 Cerámicos**

### **1.5.2.1. Hidroxiapatita**

La hidroxiapatita es de los materiales más utilizados por su capacidad osteoconductiva sin embargo, tienen propiedades biomecánicas pobres con baja capacidad para soportar la flexión y compresión, produciendo con facilidad fracturas del material, lo que los imposibilita para realizar reconstrucciones que requieran estas propiedades. <sup>(10)</sup>

Un factor importante a considerar es la tasa de reabsorción que generalmente es prolongada y afecta la remodelación ósea en el sitio de colocación; la tasa de absorción está determinada por la densidad del compuesto y su capacidad para ser vascularizado. <sup>(11)</sup>

### **1.5.2.2. Fosfato de calcio**

Se dice que ha sido ampliamente investigado en la regeneración ósea en forma de cementos, recubrimientos y andamios celulares tridimensionales porque tiene excelentes propiedades osteoconductoras. <sup>(12)</sup>

Es un material biocompatible, de bajo costo y fácil de sintetizar. Sus principales ventajas son la similitud que tiene con Hidroxiapatita en su composición, esta capacidad les permite a las células ósteoprogenitoras de procesar y reabsorber materiales, como sistema de señalización intracelular de la osteogénesis. <sup>(3,5)</sup>

Están formados por una combinación de concentraciones de hidroxiapatita como fase estable, y el fosfato de calcio como fase soluble. Se dice que la bioactividad de estas cerámicas se puede controlar manipulando las proporciones de estos componentes. <sup>(3)</sup>

### **1.5.2.3. Sulfato de calcio**

Se ha utilizado en odontología en áreas como la implantología, cirugía maxilofacial, cirugía endodóntica y cirugía ortopédica, reportando resultados efectivos y consientes. <sup>(12)</sup>

Los compuestos de sulfato de calcio y fosfato de calcio imitan la fase mineral del tejido óseo consiguiendo de esta manera una respuesta biológica similar a la generada durante el remodelado óseo. <sup>(12)</sup>

### **1.5.3 Metales**

#### **1.5.3.1. Titanio**

El más aceptado es el titanio, debido a que posee gran biocompatibilidad y alta sinergia con el tejido óseo. Se reporta que algunos de los usos de los metales en regeneración ósea es el de andamios, implantes, tornillos de fijación en cirugía maxilofacial. <sup>(3)</sup>

### **1.5.4 Compositos**

#### **1.5.4.1. Biocerámicas**

Las biocerámicas están compuestas por matrices cerámicas bioactivas que pueden ser de naturaleza química muy variada, como los fosfatos de calcio y la hidroxiapatita. Los compositos biocerámicos son la mezcla de dos o más elementos que actúan de manera sinérgica en el medio, como los vidrios bioactivos muy representativos de las cerámicas amorfas. <sup>(3,5)</sup>

Los vidrios bioactivos poseen las propiedades de osteointegración y osteoconducción. Al contactar con un medio acuoso fisiológico, los iones de calcio y fosfato presentes en el gel precipitan en cristales de hidroxiapatita y forman un fuerte enlace químico con el hueso. El termino bioactivo hace referencia a su unión directa con el hueso, sin formación de tejido conectivo o fibroso con el medio. <sup>(9,12)</sup>

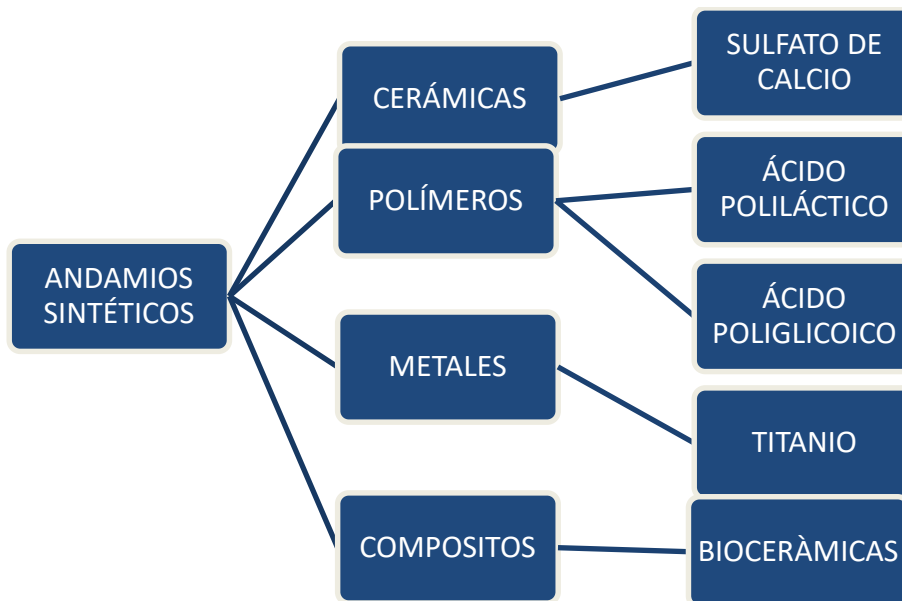


Figura 3 Andamios Sintéticos (3)

## CAPÍTULO II ÁCIDO POLI-LÁCTICO

### 2.1 Características generales

El ácido poliláctico (PLA) es un polímero termoplástico formado por moléculas de ácido láctico ( $C_2H_6O_3$ ) las cuales están unidas por enlaces éster y ha despertado el interés en su estudio debido a que presenta una importante biodegradabilidad (se degrada en agua y en dióxido de carbono) y a su excelente biocompatibilidad. <sup>(8,10)</sup>

El ácido poliláctico es producido a partir del ácido láctico, un producto natural, obtenido por fermentación de fuentes renovables como el maíz, cañas de azúcar y almidón. <sup>(13)</sup>

#### 2.1.1 Estructura química

La molécula del ácido láctico es quiral, teniendo dos isómeros ópticos, el ácido L-láctico cuya configuración del centro quiral es S (movimiento en sentido anti horario) y el ácido D-láctico, el cual tiene como configuración quiral R (movimiento en sentido horario). Los dos isómeros tienen propiedades diferentes, siendo el isómero L-láctico el que es generado por el cuerpo humano durante la actividad física, la enzima lactato deshidrogenasa fermenta y forma el ácido a partir del ácido pirúvico. <sup>(8,10,11)</sup>

Debido a los grupos carboxilo e hidroxilo que contiene el ácido láctico, éste puede reaccionar con metales activos, con algunas sales, con compuestos como isocianatos, nitritos, nitruros, tiosulfatos, carbonatos y dióxidos entre otros, además de poder reaccionar con alcoholes. <sup>(11,14)</sup>



### 2.1.2 Polimerización

La polimerización del ácido láctico se puede controlar para obtener diferentes pesos moleculares y diferentes grados de cristalinidad mediante una selección apropiada de los parámetros de reacción como temperatura, presión, tiempo de reacción y selección del catalizador. A su vez, el grado de cristalinidad y las propiedades físicas y mecánicas del producto dependen del peso molecular y del isómero escogido para realizar la polimerización. Mientras el PLLA y el PDLA son semicristalinos el PDLLA es amorfo. <sup>(13)</sup>

Los métodos tradicionales utilizados para polimerizar las moléculas del ácido láctico y convertirlo en polímero son: la policondensación directa y la policondensación por apertura del anillo. <sup>(13)</sup>

En el primer método, por medio de una destilación reactiva al vacío, se deshidratan las moléculas y después se polimerizan en presencia de un catalizador de alto vacío y alta temperatura. Debido a que la condensación es una reacción de equilibrio, es difícil eliminar ciertos residuos de agua en las partes finales de la polimerización lo que limita el peso molecular del ácido poliláctico. <sup>(13)</sup>

El segundo método consiste en despolimerizar el polímero sintetizado por medio de un catalizador y con la ayuda de un disolvente o por sublimación, se obtiene el dímero cíclico del ácido láctico el cual se polimeriza por medio de calor en presencia de un catalizador. La ventaja principal de este método es que la reacción se puede controlar más fácilmente consiguiendo variar las características del polímero resultante de manera más controlada. <sup>(8) (13)</sup>

La policondensación a temperaturas cercanas a 150 °C y presiones de 40-60 Torr produce PLLA de bajo peso molecular, adecuado para producir bloques blandos moldeables. <sup>(13)</sup>

### 2.1.3 Síntesis

La síntesis del ácido láctico comienza con la actividad de la enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH) sobre el lactato, transformándolo a piruvato, el cual sufre una reacción de descarboxilación oxidativa, generando acetil coenzima A que se integra en el ciclo del ácido cítrico o Ciclo de Krebs mitocondrial. El resultado de cada ciclo es ATP debido a la fosforilación oxidativa, más  $H_2O$  y  $CO_2$ , que son posteriormente, eliminados por la respiración y por la orina. (8,13)

### 2.1.4 Degradación y reabsorción

La degradación y la reabsorción dependen del peso molecular, cristalinidad, suministro sanguíneo, historia térmica, porosidad, geometría y área de interacción con los tejidos. (13)

El PLA tiene resistencia a la tensión y baja elongación que lo hace adecuado para soportar cargas mecánicas muy altas. A medida que el peso molecular aumenta las propiedades mecánicas y térmicas aumentan. (13)

Los polímeros de PLA han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) con aplicación biomédica y en terapias de regeneración tisular. (13)

## 2.2 Usos del ácido poli-láctico

La literatura nos dice que gracias a sus principales características de ser biodegradable y reabsorbible el PLA encuentra múltiples aplicaciones en el área médica y en industrias como la alimentaria, textil y cosmética. (14)

El ácido poliláctico se ha convertido en un biomaterial muy estudiado en área médica y odontológica con aplicaciones en áreas como ortopedia, traumatología, cirugía maxilofacial, , ortodoncia, implantología, periodoncia e ingeniería tisular. <sup>(14)</sup> Algunos de sus usos en odontología son:

- Suturas reabsorbibles.
- Membranas reabsorbibles.
- Tornillos de fijación-cirugía maxilofacial.
- Andamios en regeneración de tejidos (Ingeniería Tisular).
- Mini implantes bioabsorbibles.
- Liberación controlada de fármacos (micro esferas). <sup>(14)</sup>

## **CAPÍTULO III CÉLULAS MESENQUIMALES**

### **3.1 Células troncales**

Las células troncales también conocidas como células madre, precursoras o progenitoras tienen como principal función dividirse indefinidamente. <sup>(15,16)</sup>

Estas células tienen características de auto-renovación, proliferación y diferenciación han mostrado ser una importante alternativa para el tratamiento de alteraciones en los dientes y otras estructuras bucales. <sup>(15,16)</sup>

Las primeras evidencias científicas de que en el organismo adulto existen células troncales provienen de experimentos realizados a finales de los años 50s. <sup>(15)</sup>

### **3.2 Clasificación de células troncales**

Podemos clasificar a las células según su potencialidad y momento de origen, siendo la potencialidad la capacidad que tiene la célula de diferenciarse. <sup>(15,17,18)</sup>

#### **3.2.1 Por su potencialidad**

##### **3.2.1.1. Totipotenciales**

Potencial que tienen estas células de generar un embrión completo (tejido embrionario y extraembrionario). Corresponde a las células más primitivas, producto inmediato de la fecundación. <sup>(15,17,18)</sup>

##### **3.2.1.2. Pluripotenciales**

Pueden generar células de las tres capas germinales; ectodermo, mesodermo y endodermo. <sup>(15,17,18)</sup>

### **3.2.1.3. Multipotenciales**

Pueden dar origen a precursores relacionados solamente con una de las tres capas embrionarias; por ejemplo, células troncales que dan origen a tejidos derivados exclusivamente del endodermo como tejido pancreático o pulmonar. <sup>(15,17,18)</sup>

### **3.2.1.4. Unipotenciales**

Se diferencian en un único tipo celular. <sup>(15,17,18)</sup>

## **3.3 Por su origen**

### **3.3.1 Células troncales embrionarias.**

Las células embrionarias son producidas a partir de la fecundación, son consideradas totipotenciales porque originan un embrión. Al formarse el blastocito se identifican células pluripotenciales, diferenciándose en las tres líneas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo). <sup>(15,17,18)</sup>

### **3.3.2 Células troncales adultas.**

Las células troncales son un grupo específico de células indiferenciadas que tienen un potencial proliferativo elevado y que presentan dos características fundamentales: son capaces de autorrenovarse, es decir, de formar células idénticas a las células de origen, y tienen la capacidad de generar uno o más tipos celulares que desempeñan funciones especializadas en el organismo. Están presentes en médula ósea, tejido graso, músculos, sangre y órganos dentarios. <sup>(15,17,18)</sup>

Este tipo de células se pueden dividir en dos grupos principalmente, en células troncales hematopoyéticas (CMH) que tienen la capacidad de formar glóbulos rojos y las demás células del sistema inmune, y células troncales mesenquimales, descritas a continuación. <sup>(15,17,18)</sup>

### **3.4 Células mesenquimales (CMM)**

Las células troncales mesenquimales son células progenitoras de origen mesodérmico con capacidad de autorrenovación y multipotencialidad. <sup>(15,17,18)</sup>

#### **3.4.1 Características**

Son células clonogénicas, poseen la capacidad de autorenovación, es decir son células no especializadas que se renuevan durante largos períodos de tiempo por división celular. Además, son capaces de realizar diferenciación celular específica en distintos tipos celulares transformándose en células especializadas tales como miocitos u osteoblastos. <sup>(15,17,18)</sup>

Presentan propiedades inmunomoduladoras a través de que secretan un amplio rango de mediadores químicos solubles o factores tróficos que les permite interactuar con diversos tipos de células. <sup>(15,17,18)</sup>

La Sociedad Internacional de Terapia Celular (International Society of Cellular Therapy) <sup>(15,17,18)</sup> en el año 2006, propuso 3 criterios para definir las CMM:

1. Deben ser adherentes en cultivo.
2. Deben expresar los antígenos CD73, CD90 y CD105 en ausencia de antígenos hematopoyéticos como CD34 y CD45, marcadores de monocitos, macrófagos y linfocitos B.
3. Deben diferenciarse in vitro en osteoblastos, adipocitos y condrocitos, bajo condiciones estándares de cultivo. <sup>(15,17,18)</sup>

Además de estos tres criterios, se debe tomar en cuenta dos aspectos adicionales para clasificarlas como células troncales: que la célula realice procesos de autorenovación, es decir, durante la división celular solo una de las células hijas debe iniciar diferenciación celular y la otra debe ser capaz de desarrollar "plasticidad clonogénica" o diferenciación hacia tejidos de diferentes capas embrionarias como ectodermo y endodermo. <sup>(15,17,18)</sup>

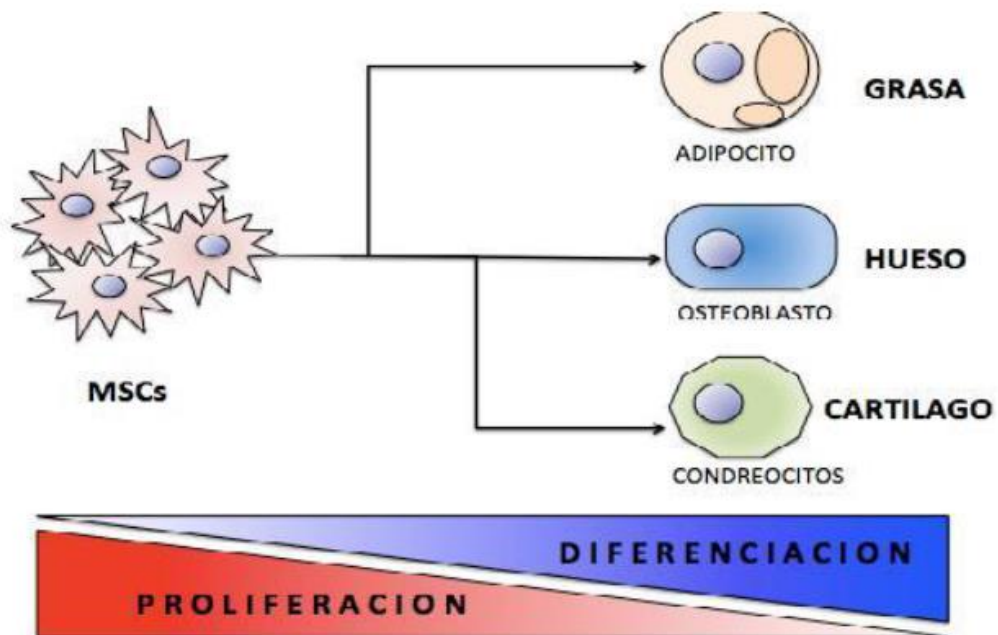


Figura 4 Diferenciación de células troncales mesenquimales (CMM).<sup>(17)</sup>

### 3.4.2 Fuentes y obtención

Actualmente se han aislado células troncales de distintos tejidos como médula ósea, tejido neural, cordón umbilical, músculo, piel, retina, folículos pilosos y origen dental.<sup>(15,17,18)</sup>

La médula ósea es la fuente tradicional y principal de obtención de CMM, está formada por una población celular heterogénea donde se encuentran fibroblastos, osteoblastos, progenitores adiposos y células troncales.<sup>(15,17,18)</sup>

Investigaciones señalan la amplia capacidad de las CMM de medula ósea para diferenciarse en distintos tejidos como hueso, cartílago, tendón, músculo, tejido adiposo y tejido de soporte para el estroma hematopoyético.<sup>(15,17,18)</sup>



Su aplicación clínica presenta una serie de limitaciones ya que su obtención mediante aspiración implica un procedimiento quirúrgico invasivo que puede generar inconvenientes como infección, hemorragia y dolor crónico. (15,17,18)

La aislación de CMM del cordón umbilical, es un procedimiento más ventajoso ya que es un tejido que es desechado, no involucra un proceso invasivo ni doloroso, tanto para la madre e hijo. (15,17,18)

Presentan un alto potencial de multiplicación, en un estudio reciente se comparó la capacidad de división celular y las células del cordón umbilical fueron capaces de expandirse 20 veces en contraste con las células de la médula que lo hicieron 5 veces y el tejido adiposo 8 veces. La gran desventaja descrita es que la única oportunidad para cultivarlas es al momento del nacimiento. (15,17,18)

Por otra parte, las CM procedentes del tejido adiposo son consideradas un grupo de células mesenquimáticas pluripotentes que presentan una alta capacidad de diferenciación de tejidos entre los que están; cartílago, hueso, tejido adiposo, músculo y tejido neuronal. (15,17,18)

Presenta la ventaja de que el tejido adiposo se obtiene a través de un procedimiento quirúrgico aspirativo menos invasivo (liposucción) que el de la médula ósea. (15,17,18)

### **3.4.3 Células mesenquimales de origen dental**

En la actualidad se ha empezado a investigar con células troncales provenientes de tejidos dentales por la capacidad regenerativa y fácil acceso, esto las convierte en una excelente alternativa para su aplicación clínica en regeneración de tejidos. (17,19)

Hasta la fecha, se han descrito en la literatura seis tipos de CMM de origen dental distintos. <sup>(17,19)</sup>

#### **3.4.3.1. Células mesenquimales de la pulpa dental (DPSCS)**

Las DPSCS fueron aisladas por primera vez en el año 2000, siendo la primera fuente de CMM obtenidas a partir de un diente. Se caracterizan por tener una alta tasa de proliferación y un gran número de unidades formadoras de colonia productoras de nódulos mineralizados. <sup>(17)</sup>

Esta fuente de células tiene la ventaja de presentar un fácil acceso, baja morbilidad y ser altamente eficientes una vez extraídas, además de presentar interacción con los biomateriales, característica deseable al momento de ser utilizada con los andamiajes en los procedimientos de regeneración. <sup>(15,17,18)</sup>

Las DPSCS tienen la potencialidad de diferenciarse in vitro a condrocitos, adipocitos, miocitos, neuronales células osteoblastos/osteocitos. <sup>(17)</sup>

Una característica importante de las DPSCS es su potencial de diferenciación osteoblástico. Investigaciones señalan las CMM al ser inducidas in vitro se diferencian en células con fenotipo osteoblástico, adoptando una morfología polarizada y caracterizada por el depósito de nódulos mineralizantes. <sup>(17)</sup>

#### **3.4.3.2. Células mesenquimales de dientes deciduos exfoliados (SHED)**

Las CMM que se obtienen de la pulpa de dientes deciduos manipuladas enzimáticamente y sometidas a factores tisulares de crecimiento son capaces de diferenciarse en células nerviosas, adipocitos y odontogénicas. <sup>(17,18)</sup>

Según estudios recientes estas células exhibieron una alta plasticidad, ya que podían diferenciarse e inducir la formación de hueso o dentina. (15,17,18)

Para la corrección de defectos mandibulares, otros investigadores utilizaron dientes temporales provenientes de cerdos (SPD) como fuente de células madre. Utilizaron las SPD, ya que se asemejan a las células madre que provienen de los dientes temporales humanos, y comprobaron que, tras el trasplante en zonas con defectos óseos, hubo diferenciación celular. (15,17,18)

#### **3.4.3.3. Células mesenquimales del ligamento periodontal (PDLSCS)**

Las CM encontradas en los espacios periodontales se caracterizan por su cercanía a los vasos sanguíneos. Muchos estudios aseguran que el ligamento periodontal posee poblaciones celulares que pueden diferenciarse hacia cementoblastos como hacia osteoblastos. (15,17,18)

Los análisis in vivo con CM presentes en espacios periodontales realizados en ratas inmunocomprometidas, mostraron la actividad de estas células en la regeneración del hueso alveolar al formar una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se produjo una asociación íntima al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado. (15,17,18)

Estudios en ratas inmunocomprometidas señalan que trasplantar PDLSC en zonas con defectos periodontales, permiten la regeneración de los tejidos tipo ligamento periodontal en estrecha relación con hueso trabecular formado inmediatamente a la zona de formación de tejidos periodontales, sugiriendo que estas células estarían relacionadas con la regeneración del hueso alveolar. (15,17,18)

#### **3.4.3.4. Células mesenquimales de la papila apical humana (APSCS)**

La papila apical corresponde al tejido blando situado en los ápices de los dientes permanentes. Las células mesenquimales de la papila apical son las precursoras de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, mientras que las CM de la pulpa son probablemente las precursoras de los odontoblastos encargados de formar dentina reparativa. <sup>(15,17,18)</sup>

Estudios recientes afirman que se han aislado células madre de la papila apical humana (SCAP) y su potencial para diferenciarse en odontoblastos se comparó con el de las células mesenquimales del ligamento periodontal (PDLSC). Las SCAP exhiben una tasa de proliferación más alta y parece más eficaz que PDLSC para la formación de dientes. Es importante destacar que SCAP son fácilmente accesibles ya que pueden aislarse de terceros molares humanos. <sup>(15,17,18)</sup>

#### **3.4.3.5. Células mesenquimales del folículo dentario humano (DFSC)**

El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea al órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación. <sup>(20)</sup>

Las células madre del folículo dental han sido aisladas de folículos dentales de terceros molares que muestran una morfología típica de fibroblasto in vitro, se demostró que después de la inducción su diferenciación es osteogénica. <sup>(15,17,18)</sup>

Estudios demuestran que DFSC pueden diferenciarse en cementoblastos in vitro y son capaces de formar cemento in vivo. Las células de folículos dentales son capaces de volver a crear un nuevo ligamento periodontal después de la implantación in vivo. <sup>(15,17,18)</sup>

#### **3.4.3.6. Células mesenquimales gingivales (GMSC).**

La mucosa oral está compuesta de epitelio escamoso estratificado y tejido conjuntivo subyacente que consiste en la lámina propia, que es una zona de tejido bien vascularizado, y la submucosa, que puede contener glándulas salivales menores, tejido adiposo, neurovascular y linfático dependiendo del sitio. <sup>(15,17,18)</sup>

Hasta la fecha, se han identificado CMM en la mucosa oral, siendo el progenitor epitelial oral de CMM, una subpoblación de pequeños queratinocitos orales. <sup>(15,17,18)</sup>

Aunque estas células parecen ser CMM unipotenciales, poseen características de clonogenicidad y la capacidad de regenerar un injerto de mucosa oral altamente estratificado y bien organizado in vivo, lo que sugiere que pueden ser útiles para injerto intraoral. <sup>(15,17,18)</sup>

### **3.5 Uso de células mesenquimales en regeneración ósea bucal**

En el ámbito odontológico, los defectos y deformidades que afectan al tejido óseo se producen como resultado de malformaciones congénitas, traumatismos, secuelas de enfermedad periodontal, pérdida dental, periimplantitis o procedimientos quirúrgicos en el caso de resorciones de tumores. <sup>(15,17,18)</sup>

Con base en los estudios mencionados, las CMM tienen alto potencial en la regeneración de tejidos dentales y maxilofaciales, considerándose como parte de la terapéutica regenerativa de tejido óseo, que también pueden ser una alternativa para las deficiencias mandibulares, trastornos de la articulación temporomandibular (ATM) y la fisura del paladar hendido. (15,17,18)

En la regeneración ósea a nivel bucal se han implementado distintas terapéuticas, en las cuales se han obtenido resultados poco previsibles lo cual ha llevado a implementar nuevas técnicas. (15,17,18)

Desde el descubrimiento de las CMM y sus capacidades regenerativas, se han realizado diversas investigaciones. (15,17,18)

La ingeniería tisular y las CMM como terapéutica en regeneración ósea, abre la puerta a nuevos avances en la búsqueda de los mejores resultados clínicos previsibles.

Las CMM de origen dental son una alternativa de fácil acceso y dadas sus características se han convertido en un campo de estudio en odontología en disciplinas como Implantología, Periodoncia, Traumatología, Ortopedia, Ortodoncia, Cirugía maxilofacial, Endodoncia y Prótesis.

## **CAPÍTULO IV REGENERACIÓN ÓSEA**

### **4.1 Conceptos y características generales**

#### **4.1.1 Tejido óseo**

Se le describe como un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado, duro y elástico estructurado en laminillas de matriz osteoide mineralizada. La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. <sup>(12)</sup>

En el tejido óseo se encuentran diferentes unidades tres tipos por su especial relevancia en nuestro tema tratado: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Son los encargados de sintetizar, mantener y reabsorber el hueso respectivamente. <sup>(9)</sup>

La variación en la estructura y los componentes del hueso da lugar a distintos tipos de hueso que se diferencian por sus características mecánicas y funcionales. <sup>(9)</sup>

#### **4.1.2 Tipos de tejido óseo**

##### **4.1.2.1. Tejido óseo cortical o compacto**

Está formado por laminillas que se encuentran en forma concéntrica las cuales están rodeadas por los conductos vasculares de Havers, por donde pasa el paquete nervioso para darle nutrición al tejido. Los canales de Havers están conectados con el interior y exterior del hueso mediante los canales de Volkmann. <sup>(12)</sup>

#### **4.1.2.2. Tejido óseo esponjoso o trabecular**

El hueso esponjoso está constituido por laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades en cuyo interior se encuentra la médula ósea. No presenta canales de Havers lo cual hace que el paquete nervioso traspase directamente el tejido óseo. <sup>(12)</sup>

### **4.2 Matriz extracelular**

#### **4.2.1 Matriz o sustancia osteoide**

Se conforma principalmente por colágeno tipo I (90%). La porción restante está representada por colágeno tipo III y proteínas no colágenas (Proteoglicanos, proteínas con ácido carboxi-glutámico, glicoproteínas, proteínas procedentes del plasma, factores de crecimiento), cuya expresión se encuentra marcada durante la osteogénesis, crecimiento y diferenciación celular. <sup>(12)</sup>

#### **4.2.2 Fase mineral**

Está constituida principalmente por cristales de hidroxapatita (fosfato tricálcico), carbonato cálcico y otras sales minerales que se depositan por cristalización en el entramado formado por las fibras de colágeno, luego por acción de la fosfatasa alcalina se induce el proceso de mineralización. <sup>(12)</sup>

### **4.3 Remodelado óseo**

El hueso es un tejido dinámico en constante formación y reabsorción, que permite el mantenimiento del volumen óseo, la reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo fosfocálcico. Este fenómeno equilibrado de nominado proceso de remodelado permite la renovación de un 5-15% del tejido óseo total al año en condiciones normales. <sup>(3,12,20)</sup>



El remodelado óseo existe toda la vida, pero sólo hasta la tercera década el balance es positivo. Es precisamente en la treintena cuando existe la máxima masa ósea, que se mantiene con pequeñas variaciones hasta los 50 años. A partir de aquí, existe un predominio de la reabsorción y la masa ósea empieza a disminuir. <sup>(20)</sup>

### **4.3.1 Fases del remodelado óseo**

#### **4.3.1.1. Fase quiescente:**

En esta fase se describe que el tejido óseo se encuentra en condiciones de reposo. Los factores que inician el proceso de regeneración aún no son conocidos. <sup>(20)</sup>

#### **4.3.1.2. Fase de activación:**

El primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros existentes en la superficie endóstica) y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos. <sup>(20)</sup>

#### **4.3.1.3. Fase de reabsorción:**

En esta fase los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, principalmente TGF- $\beta$  (factor transformante del crecimiento 3), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II). <sup>(20)</sup>

#### **4.3.1.4. Fase de formación:**

Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotácticos y además estimulan su proliferación. Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPS (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la sustancia osteoide.<sup>(20)</sup>

#### **4.3.1.5. Fase de mineralización:**

A los 30 días del depósito de osteoide comienza la mineralización, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular. Y de nuevo empieza fase quiescente o descanso.<sup>(20)</sup>

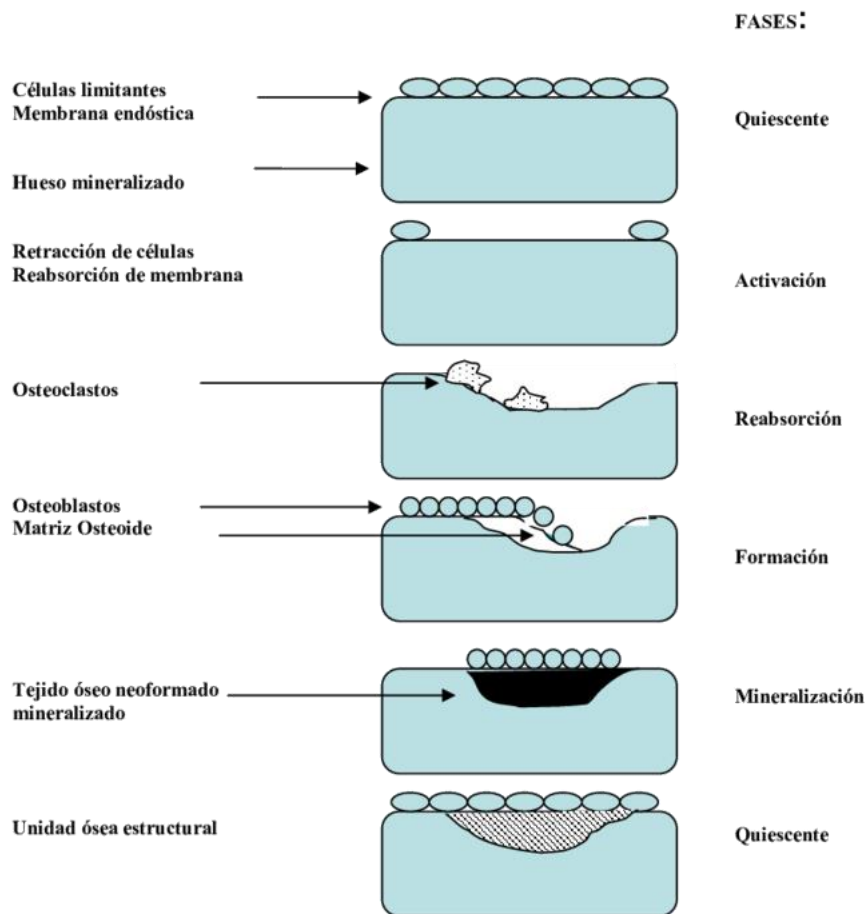


Figura 5 Fases de remodelado óseo (Modificado de Compston) <sup>(20)</sup>

## 4.4 MECANISMOS DE REGENERACIÓN ÓSEA

### 4.4.1 Osteogénesis

Proceso que lleva a cabo la síntesis de tejido óseo nuevo a partir de células derivadas del injerto o del huésped. Requiere células capaces de generar hueso. <sup>(10)</sup>

#### 4.4.2 Osteoconducción

Proceso por el que las células madre mesenquimales son reclutadas en las zonas receptoras y a su alrededor para diferenciarse en condroblastos y osteoblastos. La diferenciación y el reclutamiento son modulados por factores de crecimiento derivados de la matriz del injerto, cuya actividad es estimulada al extraer el mineral óseo.<sup>(10)</sup>

#### 4.4.3 Osteoinducción

Proceso en el que tiene lugar un crecimiento tridimensional de capilares, tejido perivascular y células madre mesenquimales, desde la zona receptora del huésped hacia el injerto. Este andamiaje permite la formación de hueso nuevo mediante un patrón previsible, determinado por la biología del injerto y el entorno mecánico de la interface huésped-injerto.<sup>(10)</sup>

### 4.5 Regeneración ósea en cavidad bucal

#### 4.5.1 Autoinjertos

En la literatura es considerado el estándar de oro de los materiales de injertos, ya que actúa a través de los tres mecanismos de regeneración ósea: osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción.<sup>(1,21)</sup>

Se puede obtener de sitios extraorales (la tibia) e intraorales (tuberosidad del maxilar) del propio paciente. La elección del sitio donante depende del volumen y el tipo de hueso requerido.<sup>(1,21)</sup>

Nos mencionan que presenta algunas desventajas, como por ejemplo la necesidad de un segundo sitio quirúrgico y la posibilidad de no obtener suficiente cantidad del material requerido, esto llevo al desarrollo de otros materiales alternativos para la regeneración ósea.<sup>(1,21)</sup>

### 4.5.2 Aloinjerto

Los aloinjertos provienen de tejido óseo de individuos de la misma especie; presentan propiedades osteoconductoras, que estimulan la formación de hueso. Ejemplos son el hueso fresco-congelado, el hueso deshidratado congela y hueso desmineralizado liofilizado. <sup>(9,21)</sup>

### 4.5.3 Xenoinjerto

El xenoinjerto es un sustituto óseo procedente de especies distintas al receptor, bien de animales o minerales semejantes al hueso, derivados de corales o algas. Son biocompatibles y presentan propiedades osteoconductoras. Los xenoinjertos más empleados en la práctica diaria son, los derivados de hueso bovino, porcino y equino. <sup>(9,21)</sup>

La búsqueda de los mejores materiales para la regeneración ósea ha llevado a la ciencia poner atención en el desarrollo de biotecnología en un área conocida como Ingeniería tisular. <sup>(3,22)</sup>

## 4.6 Ingeniería tisular

En 1987 se utilizó por primera vez el término de “Ingeniería tisular” teniendo como principales objetivos la regeneración, reparación o reemplazo de tejidos y órganos del cuerpo humano que han sido dañados o afectados por trauma, enfermedad o anomalías congénitas. <sup>(3,22)</sup>

Se basa en el empleo de células vivas, la manipulación del entorno extracelular, creando sustitutos biológicos que, finalmente se implantará en el organismo. Es un área en continua expansión, que se asienta sobre los conocimientos de la histología y tiene por fin último la construcción de un nuevo tejido a partir de células procedentes de cultivos y biomateriales que servirán como soporte. <sup>(9)</sup>

El proceso de investigación y el desarrollo en el área, ha contribuido significativamente al establecimiento de la ingeniería tisular como una opción de tratamiento viable en medicina y odontología.<sup>(3)</sup>

Dentro de esta área, es imprescindible la participación de tres componentes fundamentales: células troncales(Terapia celular regenerativa) , andamios y factores de crecimiento.<sup>(3)</sup>

#### **4.6.1.1. Terapia celular regenerativa**

La terapia con Células troncales (también denominada terapia celular regenerativa o, simplemente, terapia celular), es una de las disciplinas científicas de la medicina regenerativa.<sup>(3,4)</sup>

Su objetivo fundamental es la obtención, procesamiento e implantación de CMM en tejidos total o parcialmente dañados, para reparar, reemplazar o regenerar tejidos u órganos y restaurar las funciones dañadas por diversas causas (defectos congénitos, traumas, envejecimiento).<sup>(3,4)</sup>

#### **4.6.1.2. Andamios**

Otro elemento básico para el desarrollo de la Ingeniería Tisular y de gran importancia en esta investigación son los andamios o "scaffolds", que actúan como una matriz extracelular temporal creando el microambiente tridimensional necesario para conseguir el crecimiento y la diferenciación celular, además promueve la adhesión y la migración celular, facilitando la formación de tejidos funcionales y órganos.<sup>(3)</sup>

Los andamios deben cumplir con una serie de requisitos tales como: alta porosidad y un adecuado tamaño del poro, necesario para facilitar el cultivo y la difusión de nutrientes a través de la estructura de las células; gran área de superficie y buena degradación.<sup>(3)</sup>

Deben ser biocompatibles e interactuar positivamente con otras células de adhesión, crecimiento y migración. Además, deben presentar buena resistencia física y mecánica. <sup>(3,4)</sup>

En el área odontológica el diseño de los andamios es complejo, ya que deben encajar en un defecto anatómico tridimensional y debe ser temporalmente liberado de cargas, hasta la formación de nuevo tejido óseo. <sup>(3,4)</sup>

#### **4.6.1 Factores de crecimiento**

Se menciona que los factores de crecimiento son el tercer elemento necesario para desencadenar una terapia de regeneración ósea. Son proteínas que se unen a receptores de la célula e inducen proliferación celular y/o diferenciación. Estos son utilizados para controlar la actividad de las células mesenquimales, aumentando la tasa de proliferación, induciendo de esta manera la diferenciación de las células en otro tipo de tejido, se estimula las células troncales para sintetizar y secretar matriz mineralizada, para que se pueda dar una regeneración de tejido óseo. <sup>(3,21)</sup>

Los factores de crecimiento óseo son polipéptidos que llegan a la matriz ósea donde quedan retenidos y ejercen su acción biológica, por lo que se dice que son factores de acción local. Los polipéptidos pueden dividirse en factores exógenos o endógenos según se produzcan fuera del hueso o en el propio hueso respectivamente. Los factores endógenos son secretados por los osteoblastos células derivadas de las células ósteoprogenitoras, cuya función principal es la síntesis de las fibras y sustancia fundamental del hueso. <sup>(3,21)</sup>

FACTOR DE CRECIMIENTO	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN
TGF- $\beta$ . Factor de crecimiento y transformación beta	Matriz dentinal. Secretado por los odontoblastos y durante la activación de linfocitos T helper y Natural Killer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Señalización celular para la diferenciación de los odontoblastos y en la estimulación de la secreción de matriz de dentina.</li> <li>• Promotor de la mineralización del tejido dentinario.</li> <li>• Promotor del mecanismo antiinflamatorio, promueve la reparación, inhibe la proliferación de macrófagos y leucocitos</li> </ul>
BMP. Proteína morfogenética ósea.	Matriz ósea.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulan la diferenciación de células madre postnatales pulpares, la regeneración de tejidos periodontales e inducen la diferenciación de osteoblastos y la mineralización ósea.</li> <li>• Se utiliza in IT para sintetizar células madre y lograr la secreción de matriz mineral.</li> </ul>
FGF. Factor de crecimiento fibroblástico.	Amplio rango de células	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promueve la proliferación celular.</li> <li>• Influencia inhibitoria en la proliferación de células inmaduras, ya que, su función principal es limitar la ontogénesis.</li> <li>• En IT es útil para aumentar el número de células.</li> </ul>
PDGF. Factor de crecimiento derivado de plaquetas.	Placenta Células endoteliales Plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promover la proliferación de tejido conjuntivo y células del músculo liso.</li> <li>• Utilizado en IT para incrementar el número de células madre.</li> <li>• Involucrado en la curación de heridas, reparación ósea y remodelado durante trauma o infección, por inducir la proliferación de células precursoras osteoblásticas.</li> </ul>
CSF. Factor estimulante de colonias.	Amplio rango de células	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimular la proliferación de células madre pluripotenciales óseas.</li> <li>• Su uso en IT es incrementar el número de células madre.</li> </ul>
EGF. Factor de crecimiento epidermal.	Glándulas submaxilares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementar el número de células madre, dado que promueve la proliferación de células mesenquimales y epiteliales.</li> </ul>
IGF. Factor de crecimiento insulínico o somatomedina.	Se sintetiza en muchos tejidos, principalmente el hígado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crecimiento general y mantenimiento del esqueleto corporal.</li> </ul>
VEGF. Factor de crecimiento vascular endotelial	Amplio rango de células	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación, vascularización y osificación durante la formación de tejido óseo.</li> </ul>

CUADRO 1 Factores de crecimiento en Odontología. (3,21)



## CAPÍTULO V USO DE ANDAMIOS DE ÁCIDO POLI-LÁCTICO PARA LA REGENERACIÓN ÓSEA EN CAVIDAD BUCAL.

### 5.1 Características

El ácido poli-láctico (PLA), son polímeros usados frecuentemente en el desarrollo de andamios sintéticos. El PLA destaca por su biocompatibilidad, bajo costo, fácil manipulación, es estable y altamente poroso. <sup>(24,25)</sup>

Ren et al. (2005) <sup>(24)</sup> afirmó que la biomatriz de PLA sin células no es capaz de regenerar la totalidad del defecto y se reafirma que el andamio poroso es solo un transportador para la implantación celular y no tiene función de inducción ósea. Esto explica la falta de bioactividad del biomaterial. <sup>(24)</sup>

Blokwins et al. (2011) <sup>(24)</sup> explican que el PLA de mayor concentración tienen una reabsorción más lenta, por lo tanto, PLA de menor concentración acelera la reabsorción. <sup>(24)</sup>

En estudios realizados por Gómez et.al (2012) en donde nos informa que a partir de 5 mm el defecto es óptimo para evaluar la capacidad osteogénica de los materiales. En el estudio realizado por el autor utilizó PLA de alto peso molecular y una concentración de 15% por lo cual no obtuvo respuesta osteoconductora ni angiogénica debido al tamaño y número de poros. <sup>(24)</sup>

El uso combinado de biomateriales en forma de andamios que imiten la matriz extracelular del tejido óseo y células mesenquimales CMM de distintas fuentes ha permitido a la ingeniería de tejidos la creación eficiente de sustitutos óseos; tienen buenas propiedades osteoconductivas, y aunque no son osteoinductivos, esta carencia se vería desvanecida con las células diferenciadas y/o con las biomatrices compuestas. <sup>(24)</sup>

En un estudio donde se sintetizaron andamios de PLA con un factor de crecimiento como la BMP2 (proteína morfogenética ósea 2), reportaron que facilitan la colonización de los defectos óseos e incrementan la regeneración in vivo debido a la combinación de la osteoconductividad que muestra el andamio con la habilidad de mantener un adecuado estímulo osteogénico. <sup>(24)</sup>

En otro estudio su principal objetivo fue describir el uso de andamios PLA sembradas con células mesenquimales, para lo cual se utilizó el modelo de defecto óseo crítico en la calvaria de rata, donde posteriormente se implantó el andamio de PLA a diferentes concentraciones y previstas de células mesenquimales (osteoblásticas). <sup>(24)</sup>

Se reportó en el grupo control el cual no se implementó ningún biomaterial, el último análisis mediante la microtomografía computarizada muestra que la regeneración del defecto fue de 21.2% del total, sin formación de hueso novo al centro del defecto, formación cicatrizal. <sup>(24)</sup>



Figura 6 Microfotografía computarizada. Grupo control. A) Evolución del defecto a los 7 días. B) Evolución a 30 días C) Evolución a 120 días. <sup>(24)</sup>

En el grupo 1 experimental el cual fue una matriz de PLA al 10%, la regeneración ósea lograda al día 120 fue de 35.7% del total, la reducción del defecto fue periférica y se observa una formación intrínseca al defecto con una densidad muy parecida a la del hueso parietal indicando la neo formación ósea. <sup>(24)</sup>

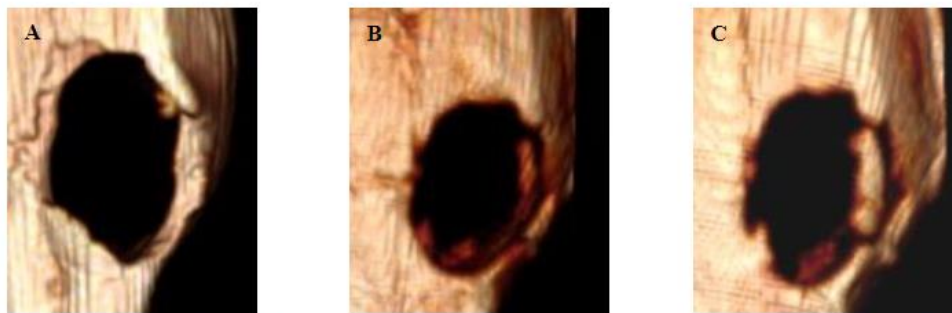


Figura 7. Microfotografía computarizada. Grupo 1 PLA al 10% A) Evolución del defecto a los 7 días B) Evolución a 30 días C) Evolución a 120 días. <sup>(24)</sup>

En el segundo grupo experimental, se utilizó matrices de PLA al 7% provistas de células osteoblásticas, la regeneración ósea obtenida al día 120 fue del 78.07%; siendo este el grupo con mejores resultados registrados en esta investigación, se observó el crecimiento de varias islas al interior del defecto que con el paso del tiempo se van asociando y una reducción en la periferia del defecto al mismo tiempo. La densidad ósea es semejante a la del hueso parietal en contraparte a la zona del defecto indicando así la regeneración ósea exitosa. <sup>(24)</sup>

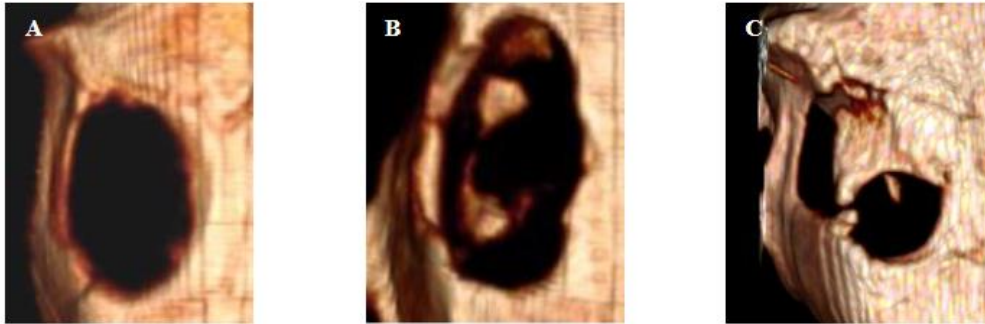


Figura 8 Microfotografía computarizada Grupo 2 PLA al 7% con células osteoblásticas. A) Evolución a 7 días. B) Evolución a 30 días C) Evolución a 120 días. <sup>(24)</sup>

Por último en el grupo experimental 3 se reportó, dentro del cual se empleó la matriz al 10% de PLA adicionada células osteoblásticas, el porcentaje de regeneración obtenido al día 120 fue de 65.7%, observándose el progreso de la regeneración ósea periférica y en la zona central del defecto con formación de tejido nuevo que se asocia para cubrir gran parte de este, la densidad ósea es menor que la densidad del hueso de la rata, indicando que el hueso formado es de menor calidad que el logrado con PLA al 7% y células osteoblásticas. <sup>(24)</sup>

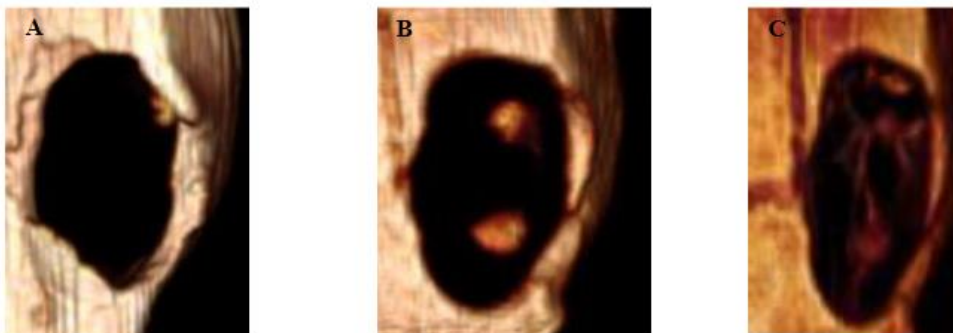


Figura 9. Microtomografía computarizada. Grupo 3 PLA al 10% con Células osteoblásticas. A) Evolución del defecto a los 7 días. B) Evolución a 30 días. C) Evolución a 120 días. <sup>(24)</sup>

Los resultados que esta investigación arrojó indican que el PLA en una concentración del 7% es más eficaz para la regeneración ósea que el PLA en una concentración del 10%. Puesto que al tener menor concentración tiene una superficie con mayor número de poros lo que permite aumentar el fenómeno de migración celular con potencial inductor lo que resulta en una reproducción celular más acelerada. <sup>(24)</sup>

## CONCLUSIONES

En el área de Odontología en procedimientos como la terapia periodontal, periimplantitis, implantología, traumatología, cirugía maxilofacial que son prácticas que se realizan cotidianamente, el gran reto es contar con los mejores biomateriales, con las mejores características, para la regeneración de tejidos y así se puedan obtener los mejores resultados clínicos.

La obtención de nuevas fuentes de células mesenquimales CMM como lo son las de origen dental, por su fácil acceso, abre el campo de estudio para obtener nuevas terapias y así poder aprovechar sus características de proliferación y diferenciación, para la regeneración de tejidos.

Los andamios de ácido poli-láctico con las células mesenquimales bajo las condiciones adecuadas cumplen con las características principales de los biomateriales en regeneración ósea que deben ser biocompatible, biodegradable, bioactivo, poroso, osteoconductor y osteoinductivo.

El futuro de los biomateriales para fabricar andamios para regeneración ósea tiene un panorama alentador, ya que se empieza a implementar tecnología CAD CAM de impresión 3D, en el cual se pueden controlar aún más las características como porosidad y dimensiones, replicando el tamaño del defecto, esto favorece a la sinergia de los biomateriales con el medio.

Se han realizado varias investigaciones respecto al tema, si bien es cierto que faltan estudios y es un área en plena expansión, aún hay poca aplicabilidad de este tipo de andamios en cavidad bucal, la ingeniería tisular va encaminada a encontrar el mejor biomaterial para obtener resultados previsibles en la aplicación clínica, por lo cual hay que seguir trabajando en el tema.

## Bibliografía

1. Qu HaFH aHZaSY. Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: a review. The Royal Society of Chemistr. 2019; 9(45 <http://dx.doi.org/10.1039/C9RA05214C>).
2. Zhang Z,GMJ,&MPX. Biomaterials and stem cells for tissue engineering. Expert opinion on biological therapy. 2013; 13(4 <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.756468>).
3. Curbelo Sofia MRPPVTG. Regeneración ósea como un ejemplo de ingeniería tisular en odontología, con énfasis en el desarrollo de los andamios. Odontoestomatología. 2020; 1(38, 74-86. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-)).
4. Yu X,TX,GSV,&L. Biomaterials for Bone Regenerative Engineering.Advanced healthcare materials. 2015.
5. Molly M. Stevens. Biomaterials for bone tissue engineering. Materials Today. 2018; 11(5 [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(08\)70086-5](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(08)70086-5)).
6. Joseph G. Lyons MAPWK,ELH. Nanostructured Biomaterials for Bone Regeneration. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2020; 8(922).
7. Tang D,TRS,YLY,WDF,OKL,&ORO. Biofabrication of bone tissue: approaches, challenges and translation for bone regeneration. Biomaterials. 2016; 83(363).
8. Estupiñán Duran HA,PBDY,&MNM. Adhesión de osteoblastos sobre andamios de PLA-PLG- biocerámico-colágeno, fotosensibilizados con luz UV.

- ION. 2021; 27(2)  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120)).
9. Martinez Alvarez O BACUFRAJGAMGLVOE. Injertos óseos y biomateriales en implantología oral. Avances en Odontoestomatología. 2018; 34(3).
  10. Roman Doval. Elaboración de Compositos electrohilados de Nanotubos de Carbono e Hidroxiapatita usando como Matriz Polimérica el Ácido Poliláctico para Regeneración Ósea” nanotecnología PdDeny, editor. México: Centro de investigación y de estudios avanzados del instituto politécnico nacional; 2017.
  11. Albanés Ojeda EA. Elaboración de andamios nanoestructurados de ácido poliláctico (PLA) reforzados con nanoparticulas de óxido de circonio(ZrO2). En MATERIALES PECEID, editor. Elaboración de andamios nanoestructurados de ácido poliláctico (PLA) reforzados con nanoparticulas de óxido de circonio(ZrO2). México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2018. p. 186.
  12. Graf de la Cierva R. Biomateriales cerámicos y poliméricos para regeneración ósea. En Farmacia Fd, editor. Biomateriales cerámicos y poliméricos para regeneración ósea. Madrid: Universidad Complutense; 2018. p. 24.
  13. Zuluaga F. Algunas aplicaciones del Ácido Poli-L-láctico. Departamento de. 2013; 37(142) 125-142. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-)).
  14. Herryman Munilla M, Blanco Carracedo G. Ácido láctico y poliláctico: Situación actual y tendencias. ICIDCA. Sobre los Derivados de la Caña de Azúcar. 2015; XXXIX(1).
  15. Flores Eugenia Figueroa MJJM. Células Troncales mesenquimales: historia, biología y aplicación clínica. Revista de Investigación Clínica. 2010; 58(5).



16. Camacho José Antonio CEL. Células madre. Generalidades. MEDICIEGO. 2017; 23(2).
17. Valenzuela VCM. Células madres mesenquimales y odontología, revisión narrativa de la literatura odontología Fd, editor. Santiago: Universidad Finis Terrae; 2016.
18. Franco Gonzalez LM, Restrepo Múnera. Células Madre Mesenquimales: una alternativa para la regeneración ósea. Revista Nacional de Odontología. 2012; 8(15 ).
19. Flores Figueroa E, Hector MJJM. Células troncales mesenquimales: historia, biología y aplicación clínica. Ric. 2006; 58(5) Disponible: [www.imbiomed.com.mx](http://www.imbiomed.com.mx)).
20. Aguirre Leonardo FSBAR. Principios Básicos en Regeneración Ósea. Artículo de Revista. 2010; III(III).
21. Carolina SRS. Biomateriales en odontología: Inertos óseos. En Odontología Fd, editor. Biomateriales en odontología: Inertos óseos. Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2021. p. 68.
22. Yoel Orozco Muñoz BCPCD. La aplicación de factores de crecimiento en el desarrollo de la Ingeniería de tejidos óseos. Revista Científica Villa Clara. 2020; 24(4 ).
23. Oviedo López F. EVALUACIÓN DE LA REGENERACIÓN ÓSEA INDUCIDA POR ANDAMIOS DE PLA CON HIDROXIAPATITA.PROPUESTA PARA TRATAMIENTO PREPROTÉSICO. Odontología Fd, editor. México: Universidad Nacional Autónoma de México ; 2017.

24. Garcia Herrera. Evaluación de la Regeneración ósea en Defectos de Tamaño Crítico en ratas Wistar por medio de andamios fibrilares de PLA odontología Fd, editor. México: Universidad Nacional Autónoma de México ; 2018.
25. Altamirano Valencia A, Vazquez Vazquez CF. Biocompatibilidad de andamios nanofibrilares con diferentes concentraciones de PLA/Hidroxiapatita. ODOVTOS-International Journal of Dental Sciences. 2016; 18(3).
26. Gemeno López E. Impresión 3D para la Regeneración ósea. En farmacia Fd, editor. Impresión 3D para la Regeneración ósea. Madrid : Universidad de Complutense; 2019. p. 21.
27. Sanguino Daniella CJB. Regeneración de tejidos orales mediante células madre. Gaceta Dental. 2011; 1(231).