

**UNIVERSIDAD NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION**

**ESCUELA DE POSGRADO**



**TRABAJO ACADÉMICO**

**Terapia celular en enfermedad periodontal**

**Para optar el título de Especialista en:**

**Periodoncia**

**Autor: Dr. Marco Aurelio SALVATIERRA CELIS**

**Asesora: Dra. Nancy Beatriz RODRÍGUEZ MEZA**

**Cerro de Pasco – Perú - 2020**

# UNIVERSIDAD NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION

## ESCUELA DE POSGRADO



## TRABAJO ACADÉMICO

### Terapia celular en enfermedad periodontal

Sustentado y aprobado ante los miembros del jurado:

---

Dr. Justo Nilo BALCAZAR CONDE  
PRESIDENTE

---

Mg. Ulises PEÑA CARMELO  
MIEMBRO

---

Mg. Alejandro NAVARRO MIRAVAL  
MIEMBRO

## RESUMEN

La medicina regenerativa es una rama emergente de la medicina y se ocupa de la restauración y la recuperación de función de tejidos y órganos para pacientes con lesiones graves o enfermedades crónicas y/o degenerativas. Los avances en la investigación con células madre ha sentado las bases para las terapias de enfermedades que no se pueden curar con terapias convencionales. Una de las aplicaciones de las células madre que se ha desarrollado en las últimas décadas es en la enfermedad periodontal crónica. En esta revisión pretendemos realizar una búsqueda de la literatura existente referente a terapia celular en enfermedad periodontal. Para tal fin utilizamos las palabras clave “periodontal disease” y “stem cell therapy” en PubMed. Los artículos encontrados fueron clasificados según relevancia y se clasificaron en artículos de revisión, estudios preclínicos y ensayos clínicos. La búsqueda dio evidencia de que la literatura existente ha mostrado todos los aspectos relacionados con la evolución y avance de la terapia celular en enfermedad periodontal desde el proceso de curación hasta la ingeniería del tejido periodontal. Mostrándose una evolución que involucró a la regeneración guiada del tejido hasta la utilización de células madre pluripotentes inducidas. Los resultados que se ha encontrado de los estudios clínicos han sido más prometedores para las células madre del folículo dental y del ligamento periodontal. Aún y a pesar de todos los estudios, no se ha logrado obtener evidencia clínica que apoye el uso protocolizado de células madre pluripotentes inducidas para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

**Palabras clave:** enfermedad periodontal, células madre, terapia.

## **ABSTRAC**

Regenerative medicine is an emerging branch of medicine and deals with the restoration and recovery of tissue and organ function for patients with serious injuries or chronic and / or degenerative diseases. Advances in stem cell research have laid the groundwork for therapies for diseases that can not be cured with conventional therapies. One of the applications of stem cells that has developed in recent decades is in chronic periodontal disease. In this review we intend to conduct a search of the existing literature regarding cell therapy in periodontal disease. For this purpose we use the key words "periodontal disease" and "stem cell therapy" in PubMed. The articles found were classified according to relevance and were classified as review articles, preclinical studies and clinical trials. The search gave evidence that the existing literature has shown all aspects related to the evolution and progress of cell therapy in periodontal disease from the healing process to the periodontal tissue engineering. Showing an evolution that involved guided tissue regeneration to the use of induced pluripotent stem cells. The results that have been found from the clinical studies have been more promising for the stem cells of the dental follicle and the periodontal ligament. Still and in spite of all the studies, it has not been possible to obtain clinical evidence that supports the protocolized use of induced pluripotent stem cells for the treatment of periodontal disease.

**Keywords (MeSH):** periodontal disease, stem cell, therapy

## INTRODUCCIÓN

La lesión del periodonto se traduce en una constante reabsorción ósea del alveolo, puede conllevar a la exodoncia y a la vez la ausencia de la función dentro del sistema estomatognático, esto con repercusión en la salubridad y el aspecto facial de la persona; por tal motivo han estudiado estos eventos varios autores de la periodoncia desde mucho tiempo atrás.

Para restaurar los tejidos dañados y perdidos por la enfermedad periodontal hasta ahora se viene utilizando y empleando la implantación de sustitutos estructurales, estos han sido evaluados y se ha visto muchas veces que tiene escaso o nulo potencial reparador. Casi todos los tratamientos realizados se concentraron en devolver el tejido óseo reabsorbido del alveolo, para esto usaron tejidos óseos del propio paciente, tejido óseo con partes de tejido óseo natural y otro artificial y también materiales totalmente artificiales.

Actualmente hay nuevas alternativas para regenerar el tejido perdido gracias a los avances de la biología celular y molecular de los tejidos del periodonto que está en constante proliferación, diferenciación durante su desarrollo y regeneración, nos dan alternativas interesantes para tratar y lograr la reparación y la regeneración del tejido óseo perdido.

Estudios realizados por investigadores sobre células madre lograron nuevos conocimientos sobre estas células totipotenciales y cómo se produce la formación de todo un organismo a expensas de una única célula y a partir de ellas las células sanas cómo es que reemplazan a las dañadas en tejidos de organismos adultos. Esa terapia celular innovadora y con grandes expectativas

de desarrollo para la ciencia, permite realizar investigaciones sobre alternativas y posibilidades de tratamiento con células en la terapia de afecciones crónicas que llegan a degenerar, surgiendo por tanto el termino de medicina reparativo o regenerativa.

No tiene mucho que se está investigando la posibilidad de regenerar tejidos por medio de incluir en la lesión células madres; por tanto, los tejidos del periodonto constituyen un candidato expectante a fin de investigar la eficacia de este tratamiento.

Siendo una sub línea de investigación de la Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión los adelantos científicos en odontología y motivados por indagar acerca de este nuevo tratamiento, se realizó el presente ensayo académico, teniendo como tema la terapia celular en enfermedad periodontal y teniendo como postura que esta terapia es eficaz en el tratamiento de enfermedad periodontal. Por lo que surgieron las interrogantes: ¿Cuál es la evolución y avance de la terapia celular en la enfermedad periodontal?, ¿Cuál es la eficacia clínica en la estructura dentaria y mejora clínica tras la aplicación del tratamiento celular?, ¿Cuál es la eficacia de la terapia celular según la condición de la enfermedad periodontal? y como objetivos nos propusimos establecer la evidencia de la evolución y avance de la terapia celular en la enfermedad periodontal, determinar la eficacia clínica en la estructura dentaria y mejora clínica tras la aplicación del tratamiento celular y determinar la eficacia de la terapia celular según la condición de la enfermedad periodontal.

# ÍNDICE

Pag.

RESUMEN

ABSTRAC

INTRODUCCIÓN

ÍNDICE

## I: DATOS GENERALES

1.1.	Título del ensayo .....	1
1.2.	Línea de Investigación.....	1
1.2.1.	Sub Línea de Investigación.....	1
1.3.	Tesista .....	1
1.4.	Duración .....	1

## II: TEMA DE INVESTIGACIÓN

2.1.	Identificación del Tema.....	2
2.2.	Delimitación del tema .....	3
2.3.	Recolección de Datos.....	5
2.4.	Planteamiento del problema de Investigación .....	12
2.4.1.	Problema General.....	13
2.4.2.	Problemas Específicos: .....	14
2.5.	Objetivos.....	14
2.5.1.	Objetivo General.....	14
2.5.2.	Objetivos Específicos.....	14
2.6.	Esquema del tema.....	14
2.7.	Desarrollo y argumentación .....	16
2.7.1.	Enfermedad periodontal.....	16
2.7.2.	Terapia celular .....	23
2.7.3.	Argumentación.....	47
2.7.4.	Glosario .....	56
2.8.	Conclusiones .....	56

## III.-BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

## **I: DATOS GENERALES**

### **1.1. Título del ensayo**

“Terapia Celular en Enfermedad Periodontal”

### **1.2. Línea de Investigación**

Salud Pública

#### **1.2.1. Sub Línea de Investigación**

Adelantos Científicos en Odontología

### **1.3. Tesista**

Dr. Marco Aurelio Salvatierra Celis

### **1.4. Duración**

Julio - Diciembre 2018

## **II: TEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **2.1. Identificación del Tema**

La terapia celular se ha constituido como uno de los fundamentales retos al que se enfrentará la biología celular y molecular, es el tratamiento innovador para la reparación y restablecimiento de las estructuras óseas perdidas por la lesión periodontal.

Por una parte se propone que la ingeniería de los tejidos colabore con la terapia periodontal construyendo las estructuras del periodonto en laboratorios para luego ser colocado quirúrgicamente en la zona de reabsorción; sin embargo se incorpora una nueva técnica con buenas perspectivas que incluye cultivar células madre extraídas de las fibras del periodonto y trasplantarlo en zonas de reabsorción periodontal pues se ha observado su gran capacidad de mejora clínica con el uso de estas células de fibras del periodonto por haber demostrado que fácilmente pueden aislarse con técnicas de congelamiento de estructuras ó criopreservación logrando mantener intactas sus características.

Los procedimientos para la renovación de tejido óseo reabsorbido en la mayor parte de las veces no han tenido éxito, por eso es necesario estudiar incorporar células madre en la renovación de estos tejidos. El periodonto presenta diversos tipos celulares por tanto este tejido agrupa células madre de las fibras del periodonto los cuales regulan el equilibrio interno y externo y su renovación constante; sin embargo, las células totipotenciales de la médula ósea son las frecuentemente usadas en las diversas investigaciones debido a la suficiencia de crear tejido óseo del alveolo, fibras del periodonto y cemento radicular, luego de colocarse en las zonas de lesión periodontal. Motivo por el cual es necesario analizar la eficacia de la terapia celular como potencial opción para tratar las lesiones del periodonto.

## **2.2. Delimitación del tema**

Actualmente hay muchas investigaciones sobre células madre cuyo fin es acrecentar y modernizar los procedimientos en el ejercicio del profesional odontólogo. Esta nueva tecnología de ingeniería de tejidos permitiría que estas células totipotenciales sean calificadas para desarrollar tejidos de todo el sistema estomatognático y restaurar imperfecciones ocasionados por las lesiones crónicas, siendo una alternativa para tratar las deficiencias producidas en estructuras tisulares de todo el periodonto.

La táctica fundamental del tratamiento regenerativo debe incentivar en las células de todo el cuerpo a formar nuevo tejido en las zonas de pérdida esto con la finalidad de incrementar la aptitud de las células buscando la regeneración y aplicación de principios de ingeniería genética a estructuras tisulares lesionadas por la periodontitis. La ingeniería de tejidos ha tenido

éxito en la renovación de estructuras, sobre todo en identificar moléculas y como están ubicadas formando una red de andamiaje celular, teniendo en cuenta que la pieza fundamental es la célula. Todavía no se ha entendido la como es que la célula regula su genoma para lograr movilizarse, diferenciarse y así lograr expresar la totalidad de sus genes a fin de establecer la renovación de diversas estructuras nuevamente.

Además, diversos estudios proponen que las fibras del tejido periodontal de dientes deciduos y definitivos puede constituirse como un reservorio ideal de células totipotenciales para ser aplicadas en diversas situaciones clínicas. El tejido conjuntivo de la encía se constituye como otra fuente de células troncales factiblemente usadas para las diversas técnicas de renovación de estructuras periodontales utilizando como base científica la ingeniería tisular y así otros tejidos que serían totipotenciales coadyuvarían en la terapia periodontal. Por tal motivo nuestra postura frente al tema es que la terapia celular es eficaz en el tratamiento de enfermedad periodontal.

En realidad, resulta emocionante involucrarse en analizar y determinar la eficacia de estos tratamientos celulares ya que somos conscientes de que muy pronto se podrá tener acceso a ellos, para el beneficio de los individuos que requiera de este nuevo servicio médico estomatológico. Sería de gran utilidad implementarse para solucionar la prevalencia epidemiológica de la enfermedad periodontal, que es de importancia al área de salud pública.

### **2.3. Recolección de Datos**

La terapia celular en enfermedad periodontal fue usada desde muchos años atrás, en nuestra revisión encontramos antecedentes que correlativamente describieron y mostraron que la evolución de la terapia celular en periodoncia a nivel global ha sido gradual. Así en el año 2006, Polimeri et al. realizaron una revisión de la literatura sobre la biología y principios de la curación y/o regeneración de la herida periodontal. Esta revisión se estructuró en tópicos como principios de la curación de heridas periodontales, factores biológicos sobre la base de la regeneración periodontal, variables clínicas y biológicas que afectan la regeneración periodontal. En el proceso de curación fisiológico de las heridas periodontales, se destaca la participación de las células madre residentes en el ligamento periodontal. Para el momento en el que se realizó esta revisión, se hallaba en proceso de investigación a la identificación de factores biológicos que favorecerían la movilización y la multiplicación de las estructuras periodontales, y la utilización de aquellos factores identificados para alterar el microambiente de la herida, favoreciendo la curación y regeneración del periodonto sin impedimentos. (1)

En el año 2007, Benatti et al. realizaron una revisión sobre las características fisiológicas de la regeneración periodontal y elaboraron una aproximación a la ingeniería de tejidos periodontal utilizando las células del ligamento periodontal. Los estudios experimentales para ese momento, habían demostrado que el potencial de la regeneración periodontal parecía ser limitado por la capacidad regenerativa de las células involucradas en tal proceso. Del mismo modo, se trató sobre el concepto de ingeniería del

tejido periodontal que se ha basado en la creación de los requisitos indispensables a fin de mejorar la cicatrización de los tejidos periodontales, en este contexto, se consideran tres componentes básicos para la generación de tejidos: las señales celulares que conducen a la migración y proliferación, las células y los andamios “*scaffolds*”. Estos últimos constituyen estructuras que sirven de barrera para permitir la proliferación estas células totipotenciales de las fibras periodontales impidiendo el paso anticipado de células epiteliales a la zona de curación. (2)

En el 2009, Li Peng et al. en China, abordaron en su revisión a la ingeniería de los tejidos de la diversidad de células madre mesenquimatosas. En esta revisión puntualizaron los aspectos relacionados con las células madre mesenquimatosas (MSC) que son multipotentes ya que se diferencian en varios tipos celulares. Las MSC potenciales para la regeneración dental incluyen principalmente a células madre de dientes temporales o primarios exfoliados de seres humanos (SHED), las células madre adultas de pulpa dental (DPSC), las células madre de la parte apical de la papila (SCAP), las células madre del folículo dental (DFSC), las células madre del ligamento periodontal (PDLSC) y a las células madre mesenquimáticas derivadas de la médula ósea (BMSC). La mayor parte de estas células para ese momento, se encontraban en estudios preclínicos; sin embargo, se les proponía como alternativa terapéutica para la reparación de estructuras periodontales. (3)

En el año 2010, Honda et al. se enfocaron en la utilidad de las células madre del folículo dental (DFSC) en la ingeniería de los tejidos. En esta revisión se destacó el potencial el potencial osteogénico y adipogénico de

las células mesenquimales del folículo dental con especial énfasis en que el periodonto se origina del folículo dentario. Además de ello, estas células son fácilmente obtenidas a partir de la extracción del tercer molar y estas pueden ser congeladas por varios años. En esta revisión también se destaca la necesidad de almacenar las células madres dentarias como un paso necesario para generar células madre pluripotentes para la regeneración del tejido dentario. Del mismo modo, es interesante mencionar que las células madre del folículo dental tienen el potencial para diferenciarse en células neurales, y algunos estudios han evaluado la posibilidad de que estas células sean una fuente celular para tratar enfermedades en otras capas germinales. (4)

En el 2010, Villar et al. realizó una revisión sobre regeneración guiada del tejido en enfermedad periodontal (GTR). Se ha demostrado con éxito que la GTR previene la migración de las células del tejido conjuntivo gingival y epitelial a las superficies radiculares previamente enfermas. La base biológica de la GTR se basa en el supuesto de que la colocación de barreras físicas evita la migración apical de la zona epitelial y el tejido conjuntivo gingival. Las células del colgajo proporcionan un espacio aislado para la migración hacia el interior de los componentes celulares de las fibras del periodonto (PDL) y las células mesenquimales en la superficie radicular expuesta, que a su vez promueven la regeneración periodontal. Además de favorecer la repoblación selectiva del área de la herida, también se cree que las barreras físicas brindan protección al coágulo de sangre durante las fases tempranas de la curación y aseguran el mantenimiento del espacio para el crecimiento de un nuevo aparato

periodontal. Sin embargo, las membranas GTR, como barreras físicas, no proporcionan efectos biológicos sobre la capacidad de diferenciar y proliferar de las células mesenquimáticas y PDL, lo que probablemente limitaría su eficacia clínica. (5)

En el 2011, Estrela et al. realizó una revisión sobre células madre mesenquimales en tejido dental y las perspectivas para la regeneración de tejidos. En esta revisión, se destaca el rol de las células madre de la pulpa dentaria, células madre de dientes deciduales que han exfoliado, células madre de la papila apical, las células del ligamento periodontal y las células precursoras del folículo dentario. En dicho contexto, su aplicación se basa nuevamente en la ingeniería de tejidos; sin embargo, se agrega un nuevo tipo celular, las células madre pluripotentes inducidas (iPs). Estas células son células madre generadas de células somáticas humanas y pueden diferenciarse en derivados avanzados de todas las capas germinales; sin embargo, su aplicación en ingeniería tisular dentaria aún era limitada para ese momento. (6)

En el 2012, Hynes et al. realizaron una actualización acerca de la utilidad clínica de las células madre en la renovación periodontal. Nuevamente el enfoque del artículo fue describir los subtipos celulares; sin embargo, en esta revisión se hizo énfasis en la utilidad preclínica de las células madre pluripotentes inducidas como actualización más reciente. Hasta la fecha, solo un grupo había publicado sobre la utilidad de células madre pluripotentes inducidas en el contexto de la renovación periodontal. Duan et al. habían implantado células madre pluripotentes inducidas en un ratón modelo de defecto de fenestración periodontal. En este modelo, las células

madre pluripotentes inducidas fueron implantadas en el defecto de fenestración con la ayuda de una fibra de seda en combinación con derivado de matriz de esmalte gel. Emdogain había sido previamente utilizado con éxito en un entorno clínico para restaurar el tejido ligamental del periodonto funcional, cemento radicular y el tejido óseo del alveolo en pacientes con pérdida severa de estabilidad. (7)

Otras revisiones en el 2012, como la realizada por Bottino et al. se enfocó en el desarrollo de biomateriales poliméricos para la regeneración periodontal. Para la regeneración tisular, los andamios o “scaffolds” cumplen una importante función en la regeneración periodontal, para tal fin, se destaca la aplicación de los hidrogeles que también ofrecen una gran versatilidad en diseño y síntesis. Debido a que muchos sistemas de hidrogel ya se han examinado para la ingeniería de tejidos la tecnología requerida está disponible y puede ser usada y adaptada a las necesidades de ingeniería del tejido periodontal. La combinación sinérgica de propiedades de hidrogel para los problemas periodontales específicos es especialmente ventajosa en estas aplicaciones. (8)

El país latinoamericano que ha tenido un mayor desarrollo a nivel de terapia celular en periodoncia ha sido Cuba. En el 2009, Pérez et al. realizaron una revisión de la historia acerca de cuándo se introdujo el tratamiento celular periodontal en Cuba, lo cual, tuvo sus inicios a 15 días del mes de enero 2008 esto en un centro hospitalario pediátrico. En este estudio, se realizó la incorporación de células totipotenciales de la sangre adulta del propio paciente, es decir, autólogas, esta sangre periférica contenía el factor estimulador de colonias de granulocitos para la

reparación de las lesiones óseas del alveolo provocadas por la enfermedad periodontal. Después de ese estudio, se realizaron varios tratamientos con la misma terapia, pero las conclusiones de relevancia fueron que la gingiva lograba normalidad a la semana luego de haberse tratado; en el primer trimestre, se observó la neoformación ósea como una imagen radiopaca; a 6 meses del tratamiento, se observa la reducción de cantidad y profundidad de bolsas periodontales. Del mismo modo, se notó una disminución en la movilidad dentaria. Se destacó de este estudio que no había diferencias entre las técnicas realizadas con colgajo y sin colgajo, sólo con la infusión celular. (9)

En el 2012, en Cuba, Hernandez et al. realizó un reporte de las terapias con células madre en Cuba. En dicho contexto, con anterioridad ya se habían realizado varios estudios y logrado relativos éxitos, evidenció durante este reporte las ventajas de aplicar células madre adultas en comparación con células madre embrionarias, debido a que es más fácil de manipular resultó más eficiente, además la ventaja de obtener del mismo paciente al que se le va a tratar. Cuando inició la terapia celular en Cuba, la fuente principal fueron las células madre adultas de la médula ósea que fueron trasladadas a sangre periférica. Pronto se extendió este tipo de tratamiento a varias provincias de Cuba siendo este el país de América latina que más trabajos respecto a células madre realizó. El éxito de estas terapias con trasplante autólogo y su uso en diversas patologías sobre todo en pacientes con lesiones angiológicas han permitido reducir significativamente las indicaciones médicas de amputaciones de miembros. Además, se ha obtenido resultados clínicos prometedores en la

renovación de reabsorciones óseas alveolares y en estructuras lesionadas del periodonto. (10)

También en el 2012, Perez Borrego et al. realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar la capacidad de regeneración celular en lesiones con periodontitis usando células del mismo paciente. Para tal fin, estudió a 84 pacientes tratados en el servicio de periodoncia del hospital «William Soler», uso datos secundarios de los años 2008-2012, teniendo como grupo estudio 42 que fueron sometidos a terapia con células autólogas y 42 grupo control con tratamiento convencional.

Perez et al. concluyen que el tratamiento celular regenerativo aplicando células mononucleares autólogas en pacientes con periodontitis es eficaz en comparación con el tratamiento convencional.(11)

El presente trabajo académico pretende verificar la eficacia del tratamiento con células madre justificándose teóricamente ya que la terapia celular constituye un tratamiento de elección para el amplio espectro de afecciones crónicas y degenerativas que implican pérdida de tejidos. En dicho contexto, la enfermedad periodontal, en especial la crónica, es una entidad patológica con estrategias de tratamiento que, si bien son eficaces en las formas leves, tienen resultados limitados en las formas moderadas a severas. Por tanto, será necesaria la consideración de la literatura existente que aporte evidencia de la eficacia y la mejoría clínica tras la aplicación de dicha terapia en todas sus formas.

Además de ello, según cifras americanas, la enfermedad periodontal crónica afecta entre un 5% a 15% de toda la población adulta. En dicho

contexto, considerando la población adulta en el país tendríamos un aproximado de 150 mil afectados.(12) Esta población de pacientes sería beneficiada por terapias eficaces que le brinden un mejor pronóstico y calidad de vida, si la evidencia lo respalda y si existe una relación adecuada entre el riesgo y los beneficios obtenidos a partir de la aplicación del procedimiento. En tal situación sería de importancia revisar algunos estudios que evalúen relaciones riesgo-beneficio y costo-efectividad, aunque la aplicación sigue siendo limitada y la evidencia es más abundante en lo que respecta a estudios preclínicos.

La obtención de literatura que favorezca o que refute la aplicación de la terapia celular en enfermedad periodontal, permitirá establecer directrices y recomendaciones para la práctica clínica de los profesionales que aplicarán dichas estrategias terapéuticas. Será necesario, además, que se conozca la condición de la enfermedad periodontal para el desarrollo de futuras investigaciones en enfermedad periodontal desde diversas fuentes celulares.

En el presente trabajo académico se realizó la exhaustiva verificación de la literatura existente sobre terapia celular en enfermedad periodontal y luego pasar a realizar el análisis de estas revisiones de la literatura sobre terapia celular en enfermedad periodontal y describir los resultados de los estudios preclínicos y clínicos sobre terapia celular en enfermedad periodontal.

#### **2.4. Planteamiento del problema de Investigación**

Estudios actuales han demostrado la importancia del tratamiento con estas células especialmente en el campo de la odontología; lo que motivó la

necesidad de hacer una revisión bibliográfica para dar a conocer a los odontólogos generales y especialistas acerca del tema, esto coadyuvara a mejorar los tratamientos con esta terapia de elección para determinados pacientes.

Siendo la enfermedad periodontal una de las enfermedades más comunes de la cavidad bucal y motivo de exodoncias, siendo su prevalencia muy alta en nuestra región y teniendo una variedad de terapias que se han usado, siendo la aplicación de células madre un tratamiento innovador en los tratamientos periodontales y con el objetivo de determinar la eficacia de la terapia celular en pacientes con periodontitis se analizaron bibliografías de tratamientos con células madre.

En este contexto, se infiere que la periodontitis afecta a gran parte de la población y siendo una necesidad establecer una terapia conveniente a fin de obtener la máxima eficiencia, eficacia y efectividad para la mejora de las condiciones de las estructuras del tejido periodontal, por ser uno de los principales componentes del sistema estomatognático y sobre todo incrementará la esperanza de vida y condición de vida de los pobladores, es necesario enfocarnos en estas terapias de última generación.

Ante lo anteriormente mencionado se ha considerado plantearnos las siguientes interrogantes:

#### **2.4.1. Problema General**

¿Cuál es la evolución y avance de la terapia celular en la enfermedad periodontal?

#### **2.4.2. Problemas Específicos:**

¿Cuál es la eficacia clínica en la estructura dentaria y mejora clínica tras la aplicación del tratamiento celular?

¿Cuál es la eficacia de la terapia celular según la condición de la enfermedad periodontal?

#### **2.5. Objetivos**

El presente ensayo académico después de un análisis de los estudios científicos acerca del tema tiene como objetivos los siguientes:

##### **2.5.1. Objetivo General**

- Establecer la evidencia de la evolución y avance de la terapia celular en la enfermedad periodontal.

##### **2.5.2. Objetivos Específicos**

- Determinar la eficacia clínica en la estructura dentaria y mejora clínica tras la aplicación del tratamiento celular.
- Determinar la eficacia de la terapia celular según la condición de la enfermedad periodontal.

#### **2.6. Esquema del tema**

El presente ensayo académico se esquematizó de acuerdo al tema a tratar siguiendo la lógica deductiva e inductiva con respecto a la enfermedad periodontal; desde su etiología, patogenia, diagnóstico y plan de tratamiento.

a) Enfermedad Periodontal:

Periodontitis

- Clasificación
- Tratamiento

b) Terapia Celular

Principios de la terapia celular

- La autorrenovación
- La potencia de una célula madre

Fuentes celulares

- Células madre embrionarias
- Células madre adultas
- Células madre pluripotentes inducidas

Aplicaciones clínicas

c) Terapia Celular en Enfermedad periodontal

Biología de las células madre

Células madre posnatales no dentales

- Células madre esqueléticas de la médula ósea para la regeneración periodontal
- Células madre de tejido adiposo para la regeneración periodontal
- Células madre posnatales derivadas para la regeneración periodontal
- Células madre del ligamento periodontal para la regeneración periodontal
- Células madre de pulpa dental para la regeneración periodontal

- Células madre de dientes deciduos exfoliados humanos para la regeneración periodontal
- Células madre de folículo dental para la regeneración periodontal
- Células madre de la papila apical dental para la regeneración periodontal
- Células madre pluripotentes inducidas para la regeneración periodontal

Argumentación

Glosario

## **2.7. Desarrollo y argumentación**

### **2.7.1. Enfermedad periodontal**

#### **2.7.1.1. Periodontitis**

La periodontitis se distingue por una exacerbación inflamatoria de la encía junto a la destrucción de las estructuras mesenquimáticas de inserción alveolo dentaria. Esto resulta en la destrucción de la unión de las fibras periodontales que van desde el cemento radicular al hueso alveolar. Los hallazgos clínicos incluyen mayor profundidad de sondaje, sangrado gingival y movilidad dental. La reabsorción del tejido óseo alveolar se evidencia con las radiografías. La progresión de la enfermedad causará mayor movilidad y eventual pérdida de dientes. Además, la enfermedad sistémica puede deberse a cepas bacterianas patógenas incluidas entre las más de 500 especies bacterianas alojadas en bolsas periodontales (13,14).

La periodontitis moderada afecta a la mayoría de los adultos. Se ha valorado que entre el 5% y 15% de los pobladores de los Estados Unidos padece periodontitis generalizada grave, definida como una pérdida de inserción superior a 6 mm.

#### **2.7.1.1.1. CLASIFICACIÓN**

Periodontitis se clasifica de acuerdo a: (15)

- Periodontitis Crónica (con frecuencia en persona adulta)
- Periodontitis Agresiva (llamada Periodontitis que inicia tempranamente, periodontitis localizada, Periodontitis de instalación rápida o Periodontitis prepúber, observada con mayor incidencia en poblaciones jóvenes)
- Periodontitis que se manifiesta cuando se sufre de enfermedades como (Neutropenia cíclica, la leucemia, el síndrome denominado Ehlers-Danlos)
- Periodontitis que está asociada a la patología de la pulpa (endodóncica)
- Periodontitis con úlceras necrosante.
- Malformaciones durante el desarrollo (recesión de la gingiva)

La periodontitis crónica, llamada periodontitis adulta, aunque puede ocurrir en niños o adolescentes es la más frecuente de todas las periodontitis. Es inducida por placa y es causa principal de exodoncias a nivel de la población mundial. (16) La enfermedad generalmente se presenta como una afección que progresa lentamente, con

periodos episódicos breves e impredecibles de rápida progresión y pérdida de adherencia. (17) El mecanismo desencadenante de la pérdida ósea activa no se ha aclarado, pero parece estar asociado con un cambio de una flora predominantemente grampositiva a un predominio de varillas anaerobias gramnegativas. (18)

Se ha planteado la hipótesis de que la placa supragingival sirve como reservorio para las bacterias gramnegativas patógenas. Cuando el huésped está abrumado, las bacterias patógenas supragingivales migran de forma subgingival y forman un biofilm subgingival que puede ser muy perjudicial para las estructuras periodontales circundantes. (19) La respuesta del hospedador a la flora patógena es variable. Los elementos que favorecen la progresión de la lesión pueden incluir el tabaquismo, diabetes mellitus y el estrés emocional. (20) La actividad de la enfermedad y la destrucción del tejido se modulan a través de la producción de factores inflamatorios, que incluyen interleucinas, prostaglandinas y metaloproteinasas de la matriz. (21) La periodontitis crónica (común) se clasifica según el aumento de la gravedad, que varía de leve a grave. La enfermedad no tratada causa defectos arquitectónicos (cráteres) en el hueso y una mayor profundidad de la bolsa gingival.

### **2.7.1.1.2. TRATAMIENTO**

La columna vertebral del tratamiento periodontal, además del tratamiento antimicrobiano, se basa en la exclusión de forma mecánica de depósitos bacterianos y cálculos que se encuentra en el entorno subgingival, ya sea por instrumentos de mano o por dispositivos ultrasónicos, realizados quirúrgica o no quirúrgicamente, junto con un régimen estricto de control de la placa. No obstante, se conoce que la exclusión total de la placa que se encuentra a nivel subgingival y del cálculo no se realiza de manera efectiva, sobre todo en razón al incremento de la profundidad de la bolsa, (22) entonces se puede inferir que la mayor parte de la población con periodontitis crónica se mantendrán favorablemente luego del tratamiento de periodonto de forma quirúrgica o de forma no quirúrgica. (23)

El principal parámetro clínico para indicar un tratamiento exitoso debe ser el mantenimiento dental a lo largo de los años. Sin embargo, debido a las numerosas dificultades para evaluar estos parámetros, la mayor parte de investigaciones que observan la respuesta al tratamiento periodontal analizan las variables de resultado más cortas basados en mediciones que los clínicos pueden detectar fácilmente como la reducción de la Profundidad del Sondaje (PS), la disminución de Pérdida de Adherencia Clínica

(PAC) y las reducciones del Sangrado en Sondeo (SS). Cobb reportó una recopilación de datos de varios estudios clínicos sobre parámetros clínicos después del tratamiento. Informó que la reducción media de la PS para bolsas que inicialmente medían 4 a 6 mm sería de 1.29 mm, con una ganancia neta en PAC de 0.55mm. A medida que aumenta la bolsa periodontal ( $\geq 7$  mm), la disminución media de la profundidad del sondaje también aumenta a 2.16 mm y PAC a 1.19mm.

El mayor cambio en estos parámetros se puede ver 1 a 3 meses después de la terapia. Sin embargo, otros estudios han mostrado mejoras adicionales hasta a los 12 meses, con un buen protocolo de mantenimiento. El SS también es una medida clínica muy importante para evaluar la respuesta al tratamiento porque su ausencia se puede usar como un criterio para la estabilidad periodontal. El sangrado puede variar con el tiempo, del 6% al 64% al mes, del 10% al 80% a los tres meses y del 12% al 87% a los seis meses. Por lo tanto, las evaluaciones de estos parámetros no deben realizarse antes de las cuatro semanas, después de la terapia, y debe repetirse de forma continua durante el mantenimiento para evaluar la respuesta del tratamiento periodontal. (24)

El mayor cambio en estos parámetros se puede ver 1 a 3 meses después de la terapia. Sin embargo, otros

estudios han mostrado mejoras adicionales hasta 12 meses, con un buen protocolo de mantenimiento. (25) El SS es también una medida clínica muy importante para evaluar la respuesta al tratamiento porque su ausencia se puede usar como criterio para la estabilidad periodontal. Las reducciones en el sangrado pueden variar con el tiempo, del 6% al 64% al mes, del 10% al 80% a los tres meses y del 12% al 87% a los seis meses. Por lo tanto, las evaluaciones de estos parámetros deben realizarse no antes de las cuatro semanas posteriores a la terapia, y deben repetirse de forma continua durante el mantenimiento para evaluar la respuesta del tratamiento periodontal. (26)

Se han estudiado diferentes modalidades de terapia mecánica. Numerosos estudios han informado sobre la eficacia comparativa de la instrumentación sónica y/o ultrasónica frente a la manual, es decir, escalado y planificación de raíces (SRP). En resumen, estos estudios muestran que la instrumentación sónica o ultrasónica generalmente proporciona resultados similares en comparación con la instrumentación manual, y generalmente toma de 20% a 50% menos de tiempo. Puede ser necesaria una combinación de los dos instrumentos dependiendo del acceso para diferentes instrumentos, defecto periodontal, cantidad y tenacidad de los depósitos, y comodidad del paciente. (27)

En un intento por reducir el tiempo de tratamiento y la recolonización bacteriana, un protocolo de desbridamiento de boca completa (PSR) o desinfección se ha introducido en la literatura y se ha evaluado ampliamente. Este protocolo consiste en instrumentación mecánica dentro de un período de 24 horas con o sin el uso de antisépticos (clorhexidina). Hasta ahora, los estudios demuestran que tanto un enfoque de boca completa como un enfoque de PSR por cuadrante convencional producen resultados significativos. Por lo tanto, la elección de un enfoque de asepsia de la cavidad bucal de forma total comparativamente al escalamiento por cuadrante convencional debe determinarse de forma individual, teniendo en cuenta la disponibilidad del programa del paciente, su comodidad y, fundamentalmente el daño de la enfermedad. (28)

Tanto las terapias quirúrgicas como las no quirúrgicas producen resultados clínicos significativos. Sin embargo, las enfermedades más graves (bolsas más profundas) tienden a beneficiarse mejor de la terapia quirúrgica. La incidencia de progresión de la enfermedad también es mayor en los sitios con PS más profunda. Estos sitios tienden a responder más favorablemente cuando se proporciona terapia quirúrgica. Por lo tanto, es importante alertar a los pacientes con periodontitis crónica grave sobre

la posibilidad de una segunda fase de tratamiento quirúrgico, que podría incluir desbridamiento de colgajo abierto e injerto óseo.(29)

Alrededor del 20% al 30% de todos los casos de periodontitis crónica no responden favorablemente al tratamiento periodontal convencional. Muchos factores pueden contribuir a esa respuesta, como la eliminación inadecuada de los depósitos bacterianos y el cálculo, el control deficiente de la placa, las condiciones sistémicas que conducen a una respuesta inmunitaria deteriorada, las restauraciones defectuosas, la disfunción oclusal, la afectación periodontal endodóntica, el tabaquismo y otros. En estos casos, es posible que se requieran otros enfoques de tratamiento para manejar con éxito los casos refractarios o recurrentes. El desafío con el manejo de estos casos es que no siempre podemos identificar otros factores contribuyentes o, cuando se identifican, estos factores contribuyentes pueden no ser modificables o controlados adecuadamente. (30) En dicho contexto se ha abierto la posibilidad de implementar otros tratamientos como la terapia celular, para lo cual, a continuación, describiremos sus principios básicos.

## **2.7.2. Terapia celular**

### **2.7.2.1. PRINCIPIOS DE LA TERAPIA CELULAR**

Dentro de las ciencias médicas una rama innovadora es lo que se refiere a la medicina regenerativa y se ocupa de la restauración y la recuperación de función de tejidos y órganos para pacientes con lesiones graves o enfermedades crónicas y/o degenerativas. Los avances en la investigación con células madre ha sentado las bases para las terapias de enfermedades que no se pueden curar con terapias convencionales. (31) La autorrenovación indefinida y la capacidad de cambio hacia otras formas celulares presentan a las células madre como fronteras de la medicina regenerativa. La capacidad de cambio de estas células madre varía de acuerdo con la fuente y las aplicaciones. Las células madre comparten dos características fundamentales: su capacidad de repararse y el potencial de cambio.

#### **2.7.2.1.1. LA AUTORRENOVACIÓN**

Es el potencial que tienen las células para desarrollarse sin la pérdida de la capacidad de cambio y sin experimentar senescencia (envejecimiento biológico). Puede ser simétrica, cuando produce dos células diferenciadas o dos células madre, o asimétrica, cuando produce una célula madre y una diferenciada. (32)

#### **2.7.2.1.2. LA POTENCIA DE UNA CÉLULA MADRE**

Se define por las clases celulares más diferenciadas que las células madre puede generar. (33) Con base a la potencia, las células se pueden clasificar del siguiente modo:

### **a) Las células totipotentes**

Que tienen la capacidad de crear todas las formas celulares del organismo que se está formando, incluidos elementos tisulares del embrión y los que lo rodean (por ejemplo, la placenta).

### **b) Las células pluripotentes**

Que solo pueden producir células propias del embrión, pero crean elementos celulares de todas las capas embrioblásticas: endo, meso y ectodermo.

### **c) Las células multipotentes**

Que solamente generan elementos celulares de una capa germinativa determinada.

### **d) Las células unipotentes**

Que crean células de un solo tipo celular o tisular.

## **2.7.2.2. FUENTES CELULARES**

### **2.7.2.2.1. Células madre embrionarias**

Se derivan típicamente de un blastocisto en periodo de preimplantación; es decir, de 7 a 10 días después de la fecundación. Los procedimientos más utilizados a fin de crear células madre del embrión interrumpen el blastocisto y se consiguen del embrioblasto y no del trofoblasto. (34)

### **2.7.2.2.2. Células madre adultas**

Son las que están dentro de la mayoría de los elementos tisulares y subsisten toda la vida. Estas

proporcionan el fundamento que mantiene el tejido y como se responde a las lesiones. (34)

#### **2.7.2.2.3. Células madre pluripotentes inducidas**

Actualmente se tiene un procedimiento denominado reprogramación celular que estimula una condición pluri potente en una clase de célula preliminarmente cambiado; por lo tanto, las células nuevas se nombraron como células madre pluri potentes inducidas (iPS). (35)

#### **2.7.2.3. APLICACIONES CLÍNICAS**

Históricamente podemos decir que el empleo de células madre se inició a mediados del siglo XX donde se exploró la posibilidad de aplicación en situaciones de supresión medular por radiación. En Canadá en 1963 se demostró que de una célula derivada de la médula ósea se podría reemplazar todos los elementos de la sangre y rescatar a un animal irradiado letalmente por simple infusión de células del donante en la sangre. (34)

Esta demostración condujo rápidamente a pruebas de su aplicación. Durante los siguientes veinte años, el uso de células totipotenciales hematopoyéticas se convirtió en un medio estándar para tratar individuos con neoplasias hematológicas, así como también estados clínicos adquiridos de escasez de la médula ósea, incluida la lesión por radiación. Se ha ampliado su aplicación, con el cultivo de queratinocitos para grandes quemados. (34)

Además de ello, las células madre ahora se utilizan para injertos óseos en ortopedia y para la generación corneal en oftalmología, para la reparación de los pulmones en EPOC y la enfermedad del intersticio pulmonar. La presencia de células madre en otros tipos de tejidos ha llevado a las pruebas preclínicas de terapias con células madre para otros trastornos, incluidos los relacionados con el tejido muscular y nervioso. La utilización de células totipotenciales a fin de restaurar estructuras tisulares perdidos o lesionados desempeñan una tarea central en el campo médico de la regeneración, que busca mejorar la función del órgano mediante la regeneración del tejido (32).

### **2.7.3. TERAPIA CELULAR EN ENFERMEDAD PERIODONTAL**

Como se mencionó anteriormente, la meta de la terapéutica periodontal es evitar que la enfermedad progrese y regenerar la estructura y función de los tejidos dañados. Los tratamientos convencionales no quirúrgicos o quirúrgicos, como el raspaje y el alisado radicular, el desbridamiento con colgajo abierto y la cirugía ósea pueden vigilar el progreso de la lesión periodontal. Sin embargo, lograr una regeneración periodontal completa y funcional sigue siendo un desafío. Este desafío para regenerar el periodonto radica en su capacidad a inducir la renovación de un aparato complejo compuesto por diferentes tejidos, incluido el óseo, el cemento y las fibras periodontales. (36)

Regeneración periodontal se ha definido como la regeneración de estructura ósea alveolar, fibras periodontales y cemento radicular

sobre una zona de la raíz previamente enferma (1996). Se han desarrollado varias modalidades de tratamiento para lograr la regeneración periodontal, incluida la regeneración tisular guiada, el uso de injertos óseos, la aplicación de factores de crecimiento y factores moduladores del huésped, y la combinación de las metodologías anteriores. Aunque hay algunas pruebas que muestran que la regeneración periodontal se puede lograr empleando estas técnicas, todas las modalidades de tratamiento regenerativo han demostrado un éxito limitado, especialmente en situaciones clínicas difíciles. Por lo tanto, los enfoques de tratamiento alternativos para lograr una regeneración periodontal predecible son aun altamente deseables. (37)

Los esfuerzos recientes se han centrado en los enfoques regenerativos basados en células que utilizan células madre. Las células madre parecen tener un potencial terapéutico prometedor en la disciplina médica de la regeneración tisular por su flexibilidad y competencia para diferenciarse en diferentes linajes celulares, proporcionando así una fuente celular para la regeneración de los diferentes tejidos periodontales faltantes (ligamento periodontal, cemento y hueso). (38)

#### **2.7.3.1. BIOLOGÍA DE LAS CELULAS MADRE**

Estas células poseen dos características importantes: la autorrenovación y el potencial de diferenciación. La auto renovación se refiere a su capacidad para renovarse a través de la mitosis, incluso después de largos períodos de inactividad. La capacidad de

cambio celular implica que las células totipotenciales se diferencien en un fenotipo diferente. Estas dos cualidades, juntas, permiten que estas células totipotenciales proliferen y regeneren las estructuras tisulares faltantes o comprometidos. (39)

En función de su capacidad de cambio, las células madre se clasifican en células totipotentes (capaces de diferenciarse en células de cualquiera de las tres líneas germinales, así como en células del tejido extraembrionario), células pluripotentes (con capacidad de cambio en células de las tres líneas germinales pero no en células del tejido extraembrionario), células multipotentes (con capacidad de cambio en elementos celulares de solo una o dos líneas germinales) y células unipotentes (con capacidad de cambio en solo una clase celular).(40)

Según su derivación o métodos de generación, estas células madre son denominados: 1) células madre embrionarias, 2) células madre postnatales y 3) células madre reprogramadas. Los elementos celulares del embrión son células madre pluripotentes derivadas del embrioblasto. Estas células son capaces de formar derivados de todas las capas germinativas del embrión. Por lo tanto, estas células madre embrionarias poseen una gran capacidad en el tratamiento regenerativo basada en células. Sin embargo, la utilidad en la terapia de estas células madre del embrión ha generado importantes preocupaciones éticas y otras preocupaciones de seguridad, como las relacionadas con su inmunogenicidad y tumorigenicidad. Las mismas preocupaciones éticas no están

presentes con el uso de células madre postnatales. Se han aislado células madre postnatales de una variedad de fuentes de tejido, incluida la zona medular ósea, el epitelio, tejido adiposo, hígado, sistema nervioso, los dientes y el ligamento periodontal. En general, se admite que las células madre postnatales residentes en el tejido juegan una tarea fundamental al mantener la homeostasis tisular, renovación fisiológica del tejido y la regeneración después del daño tisular. Contrariamente a las células madre del embrión, las células madre postnatales son multipotentes y, por lo tanto, tienen un potencial diferencial más limitado. Sin embargo, las células madre postnatales pueden representar un enfoque más seguro para la regeneración de tejidos basada en células madre. En consecuencia, varias investigaciones pre clínicas y clínicas han estudiado la aplicación de estas células madre para la terapia regenerativa basada en células en una variedad de condiciones. (41)

Entre la gran variedad de células madre postnatales que se pueden encontrar dentro del ser humano, las células madre esqueléticas (SSC) tienen interés para los periodontistas debido a su potencial para regenerar los tejidos periodontales. Las SSC constituyen un grupo celular de células madre multipotentes adultos con capacidad de formar tejidos mesenquimales y conectivos. Pueden cambiar en al menos tres linajes de células mesenquimales, incluidos osteoblastos, condrocitos y adipocitos. Las SSC se aislaron inicialmente de la médula ósea hace más de 50 años. Desde entonces, se han aislado células similares a SSC de varios

tejidos utilizando diversos métodos de aislamiento y expansión, y por lo tanto, para estandarizar los métodos de aislamiento y preparación, la Sociedad Internacional dedicada a la Terapia Celular propuso requisitos a fin de identificar SSC humanas (definidas por la Sociedad como células madre mesenquimales adultas): 1) Adherencia al plástico porque se mantiene en situaciones de cultivar de forma estandarizada; 2) Expresión de señalizadores que incluyen CD105, CD73 y CD90, y falta de manifestación de señalizadores de células hematopoyéticas tales como CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79 alfa o CD19 y HLA-DR; 3) Potencial para diferenciarse hacia osteoblastos, adipocitos y condroblastos in vitro.(42)

Las células madre reprogramadas son células cuyo programa genético se modifica para inducir un cambio de un fenotipo celular a otro. La reprogramación celular se puede lograr usando las siguientes cuatro metodologías diferentes: a) transferencia nuclear de células somáticas a ovocitos, b) sobreexpresión de ciertos genes o modulación de ciertas vías de señalización, c) cambio de linaje, y d) conversión directa. Takahashi y Yamanaka fueron los primeros en inducir la plasticidad en los fibroblastos de ratón mediante la transducción viral de cuatro genes llamados Oct 3/4, Sox2, c-Myc y KLF4.(43) Las estructuras celulares transducidas, llamadas células madre pluripotentes inducidas (iPS), mostraron una plasticidad igual a lo observable en las células madre del embrión, por lo tanto, las células iPS pueden considerarse células madre pluripotentes. Desde su inicio, se han realizado

grandes esfuerzos para mejorar la tecnología iPS y desarrollar enfoques terapéuticos basados en células iPS para la regeneración de una amplia variedad de tejidos. Una mejora adicional de las tecnologías relacionadas con iPS podría conducir al desarrollo de enfoques terapéuticos basados en células madre eficaces, seguros y éticamente aceptables para la regeneración de los tejidos deseados. (44)

### **2.7.3.2. CÉLULAS MADRE POSNATALES NO DENTALES**

#### **2.7.3.2.1. Células madre esqueléticas de la médula ósea para la regeneración periodontal**

Las células madre esqueléticas derivadas de la médula ósea (BMSSC) son células adultas multipotentes que pueden diferenciarse en células identificadas como componentes de los tejidos periodontales. (45) El potencial de los BMSSC para la regeneración periodontal se ha investigado ampliamente y los defectos periodontales múltiples se han tratado con células madre esqueléticas autólogas o alogénicas derivadas de la médula ósea. (46)

Los BMSSC autólogos generalmente se aíslan de la zona medular ósea del hueso iliaco a nivel de su cresta. La capacidad de estas estos elementos celulares para regenerar el tejido periodontal se ha demostrado en varios estudios. Por ejemplo, Kawaguchi y sus colegas evaluaron el potencial de BMSSC autólogas aisladas desde la cresta ilíaca hasta la regeneración de defectos

periodontales de furcación en un modelo de defecto periodontal de perro Beagle. Realizaron mediante cirugía defectos óseos de furcación tipo clase III y trataron los defectos así creados con BMSSC entregados por medio de un portador de gel de colágeno. Aunque no se logró una regeneración completa de los defectos, la regeneración tisular se caracterizó por la neoformación ósea, cemento radicular y fibrillas de Sharpey unidas en el cemento. Sin embargo, debe señalarse que, con la excepción de la adherencia porque se conservan los aspectos del cultivo estándar, las células utilizadas en el estudio de Kawaguchi no cumplen con los criterios de definición de células madre esqueléticas, ya que en realidad no fueron seleccionadas para el estudio con una manifestación de señalizadores propuestos por esta sociedad internacional. Además, la capacidad de estas células para diferenciarse efectivamente en tejidos periodontales no se informó adecuadamente en este estudio. Por lo tanto, las conclusiones de esta investigación están obligados a acatarse con precaución.

(47)

Para comprender comportamientos y cambios del destino con respecto a estas células madre esqueléticas autólogas de la zona medular del tejido óseo en el tejido periodontal después del trasplante en los defectos periodontales, se han realizado experimentos de etiquetado.

Por ejemplo, utilizando un modelo canino, Wei y sus colegas etiquetaron BMSSC aislados de tibias con bromodeoxiuridina (BrdU). Los BMSSC autólogos marcados se trasplantaron en defectos de furcación de clase III creados quirúrgicamente utilizando gel de alginato como vehículo de administración. Aunque no contribuye a la formación real de los tejidos regenerados, este estudio indica que las células trasplantadas migraron al ligamento periodontal, al cemento, al hueso alveolar y a los vasos sanguíneos. Solo se demostró que algunas de las células marcadas expresaban marcadores de osteoblastos y fibroblastos maduros, lo que sugiere la diferenciación de BMSSC en fibroblastos y osteoblastos después del trasplante. (48)

Los marcadores moleculares, tales como los elementos del crecimiento, las citocinas y las quimiocinas, son factores importantes implicados en la regeneración tisular y, por lo tanto, pueden emplearse para modular las funciones celulares, incluida la proliferación y diferenciación celular. Uno de los enfoques en la terapia basada en células se basa en el uso de células manipuladas genéticamente como vehículos para el suministro de moléculas de señalización. Por lo tanto, también se ha investigado el suministro de moléculas de señalización regenerativas utilizando BMSSC como vehículo para la terapia

regenerativa basada en células periodontales. Chen y sus colegas, utilizando un modelo de conejo, demostraron que el trasplante de BMSSC diseñados para sobreexpresar la proteína morfogenética ósea-2 (BMP-2) mejoró la regeneración periodontal al formar más hueso nuevo que los BMSSC no manipulados. Otro estudio realizado por Tan y sus colegas evaluó el potencial de BMSSC diseñados para sobreexpresar el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) indispensable en la terapia de problemas de furca tipo clase III en un modelo canino de defecto periodontal. Estos autores informaron que la regeneración periodontal era evidente en los sitios tratados con BMSSC que expresaban demasiado bFGF o BMSSC solo, mientras que se observaba más formación de hueso nuevo en los sitios tratados con BMSSC que expresaba demasiado bFGF. A pesar de los resultados prometedores, los datos actuales disponibles sobre la eficacia del suministro de moléculas de señalización que utilizan células totipotenciales postnatales en la terapéutica de alteraciones del periodonto son todavía muy limitados, y se necesitan muchas investigaciones a fin de corroborar si es eficaz y seguro este enfoque de tratamiento. (49)

Cabe mencionar que los defectos periodontales creados quirúrgicamente en modelos animales preclínicos no se parecen con exactitud a los defectos inducidos por la

enfermedad periodontal. Las lesiones periodontales humanas se asocian con la inflamación y los defectos se rellenan con biopelículas patógenas, tejido de granulación, cálculos y placa. Recrear este ambiente extremadamente contaminado mientras se desarrolla un defecto periodontal con una morfología del defecto reproducible es extremadamente difícil. Por lo tanto, los estudios preclínicos mencionados anteriormente pueden tener una eficacia limitada cuando se traducen en ensayos clínicos en humanos. Claramente, los resultados prometedores de los estudios preclínicos mencionados deben ser confirmados por los estudios clínicos. (50)

Uno de los pocos estudios clínicos que informa sobre el uso de BMSSC para el tratamiento de defectos periodontales es un informe de caso publicado por Yamada y colegas. Estos autores informaron sobre el tratamiento exitoso de defectos periodontales intrabónicos en un paciente mediante la aplicación local de una combinación de BMSSC autólogos expandidos extraídos de la cresta ilíaca y plasma rico en plaquetas (PRP). Yamada et al utilizaron el mismo enfoque de trasplante celular en un estudio clínico a mayor escala con 104 sujetos tratados para la regeneración ósea alveolar, la elevación del suelo sinusal, la preservación de la cresta y la regeneración de defectos periodontales. 17 pacientes en este estudio recibieron la

implantación de células madre con el objetivo de tratar los defectos periodontales. Los resultados clínicos revelaron significativamente mejoras en las métricas periodontales clínicas en comparación con la línea de base: se redujo la media del fondo de sondaje de unos  $5.12 \pm 2.45$  m.m., se ganó en promedio que los tejidos gingivales se inserten clínicamente de  $4.29 \pm 1.32$  m.m. y se ganó en promedio de hueso unos  $3.12 \pm 1.23$  m.m. según lo medido mediante evaluaciones radiográficas se lograron utilizando la combinación de BMMSCs y PRP. Es importante tener en cuenta que no se observaron efectos secundarios en los 104 participantes de este estudio. Aunque se observaron resultados clínicos impresionantes, no hubo un grupo de control en este estudio, lo que limita la interpretación de los resultados. Por lo tanto, aún se necesitan más estudios clínicos bien diseñados para establecer enfoques terapéuticos basados en BMSSC viables y seguros para el tratamiento de defectos periodontales. (51)

#### **2.7.3.2.2. Células madre de tejido adiposo para la regeneración periodontal**

Este tipo celular derivados de estructuras tisulares adiposas (ATSC) han sido estudiados ampliamente como una fuente de células viables para la medicina regenerativa basada en células. Estas células han demostrado tener propiedades similares a las BMSSC.

Varios estudios han demostrado la capacidad de las ATSC para diferenciarse en células adipogénicas, condrogénicas y osteogénicas, así como en células miogénicas y neurogénicas. Las ATSC expresan señalizadores de la zona celular mesenquimatosa siendo CD29, CD44, CD71, CD90, CD105 y STRO-1 y carecen de representación de los señalizadores de formadores de la sangre como CD31, CD34 y CD45. El uso de estas células ofrece varias ventajas sobre el uso de BMSSC, incluido el proceso de fácil recolección y la mínima morbilidad del sitio donante. Por lo tanto, las ATSC representan una alternativa de fuente de células altamente atractiva para los enfoques terapéuticos basados en células madre en periodontología. (52)

### **2.7.3.3. CÉLULAS MADRE POSNATALES DERIVADAS PARA LA REGENERACIÓN PERIODONTAL**

Las células madre postnatales derivadas de productos dentales han recibido recientemente una gran atención, ya que pueden aislarse de tejidos que a menudo se descartan en clínicas dentales y su aislamiento presenta una menor morbilidad en comparación con las células madre postnatales no derivadas de los dientes.

#### **2.7.3.3.1. Células madre del ligamento periodontal para la renovación del periodonto**

La propuesta de renovación del periodonto está mediada por una población celular heterogénea presente en

la PDL que puede diferenciarse en fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos. Sin embargo, la presencia de células madre multipotentes en la PDL se mantuvo esquiva hasta que fueron aisladas de la PDL de los terceros molares humanos extraídos por Seo y colegas en 2004. Ellos descubrieron que la PDL humana contiene un grupo de células que expresan señalizadores de zona de células madre mesenquimáticas siendo STRO-1 y CD146. Estas células, que se definieron como células madre del ligamento periodontal (PDLSC), se presentan con potencial de auto regeneración y tienen potencial multipotente, pudiendo cambiarse en cementoblastos, osteoblastos, adipocitos y células formadoras de colágeno. Además, estas células formaron estructuras tipo cemento y afines al ligamento periodontal después del trasplante ectópico en la superficie dorsal de ratones inmunocomprometidos. Esta investigación representa el hito de todos los estudios que verifican la capacidad de estas células madre que son derivados del periodonto para la terapia periodontal regenerativa basada en células. Los estudios posteriores se centraron en la caracterización de PDLSC; por ejemplo, varios estudios compararon las propiedades de estos grupos celulares con las propiedades de células madre mesenquimáticas o células madre esqueléticas. Estos estudios demostraron que las PDLSC presentan

autorrenovación y capacidades de diferenciación multilínea, presentación de señalizadores de zona de células madre mesenquimáticas tales que CD44, CD73, CD 90, CD105, CD106 (VCAM-1), CD146 (MUC-18) y Stro- 1, y la carencia de presentación de señalizadores de los formadores de la sangre tales como CD31, CD34 y. CD45. Además, las PDLSC poseen características únicas que las diferencian de otras células madre mesenquimales o esqueléticas. De hecho, fue comprobado que estos componentes celulares poseen un alto índice de proliferación que las células madre esqueléticas que han derivado de la zona medular ósea. Además, las PDLSC expresan escleraxis, un factor de transcripción específico del tendón o ligamento, a un nivel más alto comparativamente con las células madre que derivan de la médula ósea o de la pulpa dentaria. También se ha demostrado que las PDLSC pueden generar un acoplamiento de PDL in vivo formando haces de colágeno similares a la fibra de Sharpey que están conectados a una estructura similar al cemento. Estas características únicas de las PDLSC las convierten en una fuente de células prometedora para la terapia periodontal regenerativa basada en células. Por lo tanto, varios estudios han evaluado la capacidad de estas células a fin de renovar los defectos periodontales. (53)

Un estudio realizado por Liu et al, utilizó PDLSC autólogas extraídas de dientes de cerdos en miniatura para la regeneración periodontal en un modelo de periodontitis porcina. El defecto periodontal se creó al extirpar quirúrgicamente el hueso alveolar alrededor de los dientes y posteriormente insertar una ligadura alrededor de ellos. En este estudio, el defecto periodontal así formado se trató con una combinación de aloplastos (hidroxiapatita y fosfato tricálcico) y PDLSC autólogas cultivadas; los resultados mostraron huesos, cemento y ligamento periodontal recién formados en el defecto tratado, lo que respalda la viabilidad de las terapias de regeneración periodontal basadas en el uso de PDLSC expandidas ex vivo. La aplicación de PDLSC autólogas para el tratamiento de defectos periodontales también se informa en una serie de casos clínicos. Feng y sus colegas trataron los defectos periodontales intrabónicos en un número limitado de pacientes con PDLSC autólogas de terceros molares extraídos utilizando hidroxiapatita como vehículo. Informaron que los parámetros periodontales mejoraron significativamente en todos los casos mostrados, sin ningún evento adverso durante 32 a 72 meses de seguimiento. Obviamente, se necesitan más ensayos clínicos bien diseñados con una mayor población de pacientes y controles apropiados antes de llegar a una

conclusión con respecto a la utilidad clínica y la certeza de los PDLSC autólogos.(54)

#### **2.7.3.3.2. Células madre de pulpa dental para la regeneración periodontal**

Estas células que derivan de la pulpa dentaria (DPSC) fueron las primeras células madre dentales humanas identificadas. La pulpa dentaria contiene heterogeneidad entre sus células, incluidos los fibroblastos, las células nerviosas, células vasculares y células madre indiferenciadas o células madre de pulpa dentaria.(55) Las DPSC a menudo se encuentran en regiones altamente vascularizadas de la pulpa y se pueden recolectar del tejido pulpar de dientes humanos extraídos clínicamente de individuos jóvenes y ancianos mediante diversos métodos de aislamiento. Han podido demostrar que las DPSC pueden cambiarse en células similares a odontoblastos, osteoblastos, adipocitos y células musculares lisas y esqueléticas. Además, varios estudios han informado que las DPSC expresan marcadores de superficie de células madre mesenquimales tales CD10, CD13, CD29, CD44, CD59, CD73, CD90 y CD105, y no manifiestan CD14, CD34, CD45, HLA-DR. (45)

#### **2.7.3.3.3. Células madre de dientes deciduos exfoliados humanos para la regeneración periodontal**

Se puede aislar las poblaciones celulares multipotentes de la pulpa dentaria que queda en los dientes deciduos que han exfoliado en seres humanos. Optando de manera similar a las DPSC, este grupo celular con células madre de dientes deciduos exfoliados (SHED) poseen la potencialidad de cambiarse en líneas celulares osteogénicas, adipogénicas, condrogénicas y miogénicas. Estas células también presentan Oct4, CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146 y CD166, pero no muestran señalizadores hematopoyéticos como CD14, CD34 o CD45. (56) Además, se ha demostrado que los SHED tienen una tasa de proliferación más alta en comparación con BMSSC y DPSC. (57) Los SHED son capaces de formar estructuras óseas y de dentina después de un trasplante ectópico en el cerebro de ratones. A diferencia de las DPSC, estas células no pudieron formar un complejo completo de dentina-pulpa. Sin embargo, se ha demostrado que estas células podrían ser prometedoras para la regeneración ósea, ya que Ma y sus colegas informaron que las SHED frescas y criopreservadas fueron exitosas en mejorar alteraciones óseas de tamaño crítico en ratones de laboratorio con un fuerte compromiso de inmunodeficiencia. (58) A pesar de los resultados prometedores en la regeneración ósea, la evidencia que apoya el uso de SHED en la regeneración periodontal es aún difícil de alcanzar.

#### **2.7.3.3.4. Células madre del folículo dental para la regeneración periodontal**

Se constituye de un tejido conjuntivo suelto derivado de células ectomesenquimales. Se encuentra rodeando el órgano del esmalte y el germen dentario en crecimiento en desarrollo antes de la erupción y desempeña diferentes roles durante el desarrollo dental.(4) Fue comprobado que las células madre que derivan del folículo dental (DFSC) pueden experimentar diferenciación osteogénica, condrogénica y adipogénica in vitro.(59) Los DFSC expresan CD9, CD10, CD13, CD29, CD44, CD53, CD59, CD73, CD90, CD105, CD106, CD166 y CD271, pero esto no sucede con los señalizadores de los formadores de la sangre como Cd31, CD34, CD45 y CD133. Las DFSC han demostrado poseer potencial para la regeneración del tejido periodontal. Yokoi et al. realizó el trasplante de DFSC de ratón inmortalizado por vía subcutánea en ratones inmunocomprometidos. (60) Su estudio demostró que, después del trasplante ectópico, estas células pueden formar estructuras similares a PDL con ensamblajes de fibrillas de colágeno tipo I. Además, las estructuras similares al ligamento periodontal mostraron expresión de periostina, escleraxis y colágeno tipo XII, lo que indica la capacidad de los DFSC para regenerar PDL in vivo. Un estudio canino realizado por Park y sus colegas demostró que el trasplante

de DFSC autólogos en defectos periodontales creados quirúrgicamente da como resultado la regeneración de los defectos. (61) El análisis histológico reveló la regeneración de los defectos con hueso alveolar, cemento y el ligamento periodontal recién formados.

#### **2.7.3.3.5. Células madre de la papila apical dental para la regeneración periodontal**

Los elementos tisulares blandos ubicados en los ápices de las piezas dentarias en desarrollo constituyen la papila apical. Este tejido solo está presente durante el desarrollo de la raíz, antes de la erupción de los dientes en la cavidad oral. (62) Los terceros molares se extraen comúnmente durante la formación de raíces y, por lo tanto, pueden representar una excelente fuente de células madre de papila apical dental (DAPSC) (distintas de las DPSC y PDLSC). Las DAPSC tienen el potencial de cambiar en elementos celulares similares a los tejidos del diente y los que se encuentra a su alrededor como los odontoblastos, los osteoblastos, adipocitos y también las células neuronales. Además, tienen capacidad para inducir la formación de raíces. Expresan marcadores mesenquimales, incluidos STRO-1, CD13, CD24, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD106 y CD146, pero no marcadores hematopoyéticos como CD18, CD34, CD45 o CD150. (56)

El uso potencial de los DAPSC para la regeneración periodontal está respaldado por el estudio de Xu y otros. En este estudio, Xu y sus colegas aislaron DAPSC de la región apical del desarrollo de los primeros molares mandibulares de ratas Sprague-Dawley. Usando un modelo de trasplante ectópico, demostraron que el potencial de mineralización de estas células es superior al de las DPSC y que las DAPSC pueden formar tejidos tipo PDL, dentina, cemento y huesos. No existen suficientes estudios que evalúen el uso potencial de los DAPSC en la regeneración periodontal y, por lo tanto, creemos que no se puede hacer una recomendación para el uso de los DAPSC en la regeneración periodontal en el momento actual. (63)

#### **2.7.3.3.6. Células madre pluripotentes inducidas para la regeneración periodontal**

La prevención de la resorción ósea periodontal se observó cuando las células iPS se trasplantaron en defectos circunferenciales creadas a manera de enfermedad periodontal en ratas. (64) Estos defectos periodontales se desarrollaron mediante ligadura de alambre e inoculación de *P. gingivalis* en la cavidad oral. La aplicación de células iPS mostró una disminución de la inflamación y la inhibición de la reabsorción del hueso alveolar. Aunque no se investigó el mecanismo por el cual las células iPS controlaban la reabsorción ósea, una posibilidad es que estas células

pluripotentes pueden controlar la inflamación, por lo tanto, impiden indirectamente la destrucción ósea. En otro estudio, los defectos de fenestración periodontal creados quirúrgicamente en ratas inmunodeficientes tratadas con células iPS humanas coaguladas con fibrinógeno y trombina y marcadas con BrdU mostraron un área significativamente mayor de formación de tejido mineralizado en comparación con los defectos no tratados y los tratados solo con factores de coagulación. Se demostró que las células iPS utilizadas expresaban marcadores de células madre mesenchimales, como CD73, CD90, CD105, CD146, CD106, HSP90 y marcadores de pluripotencia como TRA160, TRA180 y ALKPOS. Se encontró que las células marcadas con BrdU estaban integradas en los tejidos recién formados, lo que sugiere que las células iPC pueden contribuir directamente a la regeneración de los defectos. (7)

### **2.7.3. Argumentación**

Con respecto a utilizar células madre esqueléticas de la zona medular del hueso autólogo, una limitación se debe al hecho de que la cantidad de células del hueso autólogo disminuye con el envejecimiento. Además, la capacidad proliferativa de las células madre se reduce a lo largo de un período de cultivo prolongado. Para superar estas limitaciones, los científicos proponen la crioconservación de células madre esqueléticas de la zona medular del hueso autólogo como una opción viable. Li y sus colegas

informaron sobre la capacidad de los BMSSC autólogos crioconservados para la regeneración periodontal en un modelo canino. Li et al compararon el potencial de regeneración de BMSSC autólogos crioconservados con el de BMSSC recién aislados cuando se trasplantaron en defectos de fenestración periodontal utilizando soportes de esponja de colágeno como vehículo. Se observó regeneración de defectos periodontales en ambos grupos. El análisis histomorfométrico reveló que las cantidades de formación de nuevas fibras de hueso, cemento y ligamento periodontal fueron de significancia mayor para los dos grupos en comparación con el grupo control y no se puede evidenciar desigualdad significativa en la regeneración de tejido periodontal comparando los dos grupos de prueba, que indican que la crioconservación de BMSSC puede representar una alternativa válida a otras modalidades de tratamiento basadas en células madre. (65)

Las células madre esqueléticas alogénicas que derivan de la zona medular del hueso podrían ser otra alternativa a las BMSSC autólogas. Varios estudios han probado el potencial de BMSSC alogénicas para la regeneración de defectos periodontales. Usando un modelo de rata, Yang y sus colegas estudiaron el destino y el potencial de regeneración de BMSSC alogénicos marcados con proteína fluorescente verde (GFP) expandida en perlas de gelatina. El estudio demostró que la implantación de elementos celulares marcadas con GFP dio como resultado la regeneración del defecto con una formación de hueso significativamente más nueva y un

mayor número de fibras del ligamento periodontal orientadas funcionalmente en comparación con los defectos tratados con perlas de gelatina sola; en tanto no se observó desigualdades que sean de significancia con respecto a la formación de nuevo cemento al comparar los grupos. También encontraron que las células marcadas con GFP se integraron en el tejido periodontal recién formado, lo que indica la contribución directa de BMSSC alogénicos trasplantados a la regeneración de los defectos periodontales. Curiosamente, el seguimiento de BMSSC marcados con GFP después de la administración intravenosa de las células en un modelo de ratón también demostró que estas células contribuyeron a la regeneración periodontal y se diferenciaron en células específicas de tejido, incluidos los fibroblastos y osteoblastos del ligamento periodontal. Sin embargo, a este respecto, es importante mencionar que la separación más el enriquecimiento de estas células madre esqueléticas que son derivados de la médula ósea dan como resultado una población celular heterogénea. Por lo tanto, no está claro si el nuevo tejido óseo, el cemento radicular y el ligamento periodontal se formaron por células multipotentes o por células progenitoras específicas del linaje dentro de la población de células heterogéneas. (66)

Con respecto a los elementos celulares que derivan del tejido adiposo para la regeneración periodontal, se debe mencionar que además de los modelos murinos, la eficacia de la regeneración mediada por ATSC de defectos periodontales también se informó en

un modelo animal más grande. Tobita y sus colegas, utilizando un modelo canino, investigaron el potencial de la combinación de ATCS autólogos y PRP para la regeneración de defectos de la furcación periodontal de clase III. Por medio del análisis histológico, demostraron que el ligamento PDL recién formado era evidente solo cuando los defectos se trataron con la combinación de ATSCs y PRP, mientras que no se encontraron estructuras PLD recién formadas en el grupo con tratamiento solo con PRP y tampoco en el grupo sin implante. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas en la cantidad de tejido óseo y cemento radicular formado entre ambos grupos. Por lo tanto, a pesar de los resultados prometedores, los datos obtenidos de muchos estudios preclínicos parecen ser aún inconsistentes. Concluimos que los datos disponibles en apoyo de su uso clínico son aún escasos y que se necesitan más investigaciones preclínicas y clínicas a fin de beneficiarnos grandemente con la capacidad regenerativa de los ATSC para la regeneración periodontal. Las células madre multipotentes derivadas de los dentistas pueden proporcionar una alternativa adecuada y valiosa para ser explorada a los ATSC. (67)

Tabla 1. Estudios en animales de la regeneración periodontal utilizando células madre derivadas de tejido adiposo

Referencia	Tipo de célula	Tipo de defecto	Modelo animal	Método de entrega celular	Significado
( <a href="#">Tobita et al., 2013</a> )	ATSC autólogos	Defectos de furcación clase III creados quirúrgicamente	Perros beagle	Transportista de PRP	Las fibras de PDL recién formadas se observaron en defectos tratados con ATSCs + PRP, pero no en defectos tratados con PRP solo. No se encontraron diferencias significativas en la cantidad de hueso nuevo y formación de cemento entre los grupos.
( <a href="#">Akita et al., 2014</a> )	ATSCs alogénicos	Cirugía creada defectos de fenestración.	F344 y Sprague Dawley ratas	Portador de PLGA	Se observó una cantidad significativamente mayor de cemento recién formado y el ancho de la PDL recién formada en el grupo ATSCs + PLGA en comparación con el grupo PLGA solo. Se encontró una mayor formación ósea en defectos tratados con ATSCs + PLGA.
( <a href="#">Tobita et al., 2008</a> )	ATSC alogénicos etiquetados con GFP	Defectos de fenestración creados quirúrgicamente.	Ratas wistar	Transportista de PRP	Se formaron nuevas fibras de hueso, cemento y PDL en los defectos tratados con la mezcla de ATSCs y PRP. Se observaron células positivas para GFP en la superficie del hueso alveolar regenerado y las estructuras de PDL.

Células madre derivadas de tejido adiposo; PDL- Ligamento Periodontal; PLGA- ácido poli-láctico-co-glicólico; PRP-Plasma Rico en Plaquetas.

Otras alternativas son las células madre posnatales derivadas para la regeneración periodontal. Aunque las PDLSC autólogas han mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos, las fuentes de PDLSC autólogas están limitadas para aplicaciones clínicas, ya que el aislamiento de PDLSC implica la extracción de dientes. Además, la disponibilidad y la función de las PDLSC están influenciadas por la edad y el estado de la enfermedad de los donantes. (68) De hecho, parece que la capacidad de proliferación, el potencial migratorio y la capacidad de diferenciación de linajes múltiples de las PDLSC disminuyen en personas de mayor edad en comparación con los individuos más jóvenes. Por lo tanto, estudios adicionales comenzaron a investigar el potencial de las PDLSC criopreservadas o alogénicas como una fuente celular viable para la terapia periodontal regenerativa basada en las PDLSCs. (69)

Dos estudios han demostrado que las PDLSCs humanas se pueden recuperar de las PDLSCs criopreservadas y que la criopreservación no afecta la capacidad de crecimiento de estas células (53). Las PDLSC criopreservadas mantuvieron sus características de células madre, como la expresión de STRO-1, la capacidad de diferenciación multipotente y la capacidad de formar tejidos similares al cemento/ligamento periodontal. (70) Estos datos sugieren que la utilización de PDLSC humanos criopreservados para la terapia basada en células puede ser un enfoque clínico válido.

En ausencia de PDLSC autólogas, las PDLSC alogénicas pueden representar una alternativa válida. Una característica clave que permite la utilización de PDLSC alogénicas es que, al igual que las BMSSC, estas células parecen estar inmunoprivilegiadas. También se ha demostrado que las PDLSC tienen la capacidad de suprimir las respuestas inmunes y las reacciones inflamatorias. Un estudio realizado por Ding y sus colegas compararon las PDLSC autólogas y alogénicas para el tratamiento de la periodontitis inducida en un modelo porcino de enfermedad periodontal. Demostraron una regeneración periodontal exitosa de los defectos con PDLSC tanto autólogas como alogénicas. Es importante destacar que informaron que no hubo diferencias significativas en el porcentaje de marcadores inmunológicos relacionados con las células T, tales como CD3, CD4 y CD8 entre las PDLSC autólogas o alogénicas, lo que sugiere que las PDLSC alogénicas trasplantadas no causan rechazo inmunológico. Mrozik y sus colegas informaron observaciones similares al usar PDLSC alogénicas para reconstruir la dehiscencia periodontal creada quirúrgicamente en un modelo ovino de defectos periodontales. Aunque no se realizaron evaluaciones inmunológicas en este estudio, informaron que los implantes alogénicos de PDLSC fueron en general bien tolerados, ya que no se observó inflamación, infección o exposición a la raíz en ninguno de los animales. Por lo tanto, parece que las PDLSC alogénicas tienen la capacidad de evadir o suprimir la respuesta del sistema inmunológico. (68)

El supuesto estado de inmunoprivilegio de las células madre ha formado la base para el desarrollo de terapias alogénicas basadas en células madre en diversos campos médicos. Hay varios ensayos clínicos que han informado que las SSC pueden administrarse a humanos sin inducir reacciones inmunes clínicamente relevantes. (71,72) Sin embargo, debe tenerse en cuenta que hay algunos estudios que han suscitado preocupaciones sobre la aplicación clínica de las células madre alogénicas. Un estudio en animales realizado por Huang y sus colegas informó que existe la posibilidad de que las células madre alogénicas derivadas de la médula ósea pierdan su estado de privilegio durante la diferenciación. Demostraron que los niveles de expresión del complejo principal de histocompatibilidad Ia y II son muy bajos en células indiferenciadas, mientras que su nivel de expresión aumenta significativamente después de la diferenciación en células endoteliales o de músculo liso. Por lo tanto, es crucial determinar, mediante estudios adicionales, si el fenómeno se traduce en el uso de células madre derivadas de la odontología, como las PDLSC alogénicas. (45)

Con respecto a las células madre de pulpa dental para la regeneración periodontal, los experimentos de trasplante ectópico in vivo demostraron que las DPSC pueden formar un complejo similar a la pulpa de la dentina asociado con un tejido similar a la pulpa vascularizada (55), así como un tejido similar a hueso. (73) Sin embargo, el potencial de las DPSC para la regeneración periodontal puede ser cuestionable debido a su capacidad limitada para formar

cemento. De hecho, Xu y sus colegas han demostrado que estas células no pueden formar una estructura distinta de cemento después del trasplante ectópico en un modelo de rata. (63) Otro estudio realizado por Park et al, utilizando un modelo canino, comparó el potencial regenerativo de las DPSC autólogas con el de las PDLSC autólogas para el tratamiento de los defectos periodontales creados quirúrgicamente. (61) En un defecto periodontal circunferencial de 3 mm de ancho, informaron solo una ganancia de unión de 0,35 mm para los sitios tratados con el grupo de DPSC en comparación con la ganancia de 3,02 mm para los sitios tratados con PDLSC. Además, las evaluaciones histológicas revelaron que la regeneración periodontal no se logró en el grupo DPSCs, mientras que los defectos en los grupos PDLSCs se regeneraron por medio de nuevas fibras de cemento, hueso y Sharpey que conectan el diente al hueso alveolar. (61) Por lo tanto, la evidencia actual, aunque de alguna manera limitada, indica que las DPSC pueden no ser las células madre multipotentes ideales para la regeneración periodontal.

Respecto a las células madre pluripotentes inducidas (iPS) desafortunadamente, los estudios existentes no abordan completamente la seguridad y la eficacia de iPS para la regeneración periodontal. Está bien descrito que las células iPS pueden no exhibir estabilidad fenotípica una vez trasplantadas in vivo (7) y pueden volverse inmunogénicas debido a una expresión génica anormal tras la diferenciación.(74) La definición del número

de células que será suficiente para el umbral para la regeneración de tejidos también deberá realizarse en futuras investigaciones para evitar la regeneración incontrolable de tejidos.(49) Por lo tanto, se necesitan estudios futuros para identificar las señales ambientales, químicas y biomecánicas exactas para modular el uso terapéutico de iPS. Hasta entonces, estas células siguen siendo una herramienta prometedora para la regeneración del tejido periodontal.

#### **2.7.4. Glosario**

MSC=células madre mesenquimales

SHED=células madre de dientes deciduos exfoliados humanos

DPSC=células madre adultas de pulpa dental

SCAP=células madre de la parte apical de la papila

DFSC=células madre del folículo dental

PDLSC=células madre del ligamento periodontal

BMSC=células madre mesenquimáticas derivadas de la médula ósea

GTR=regeneración guiada del tejido

iPS=células madre pluripotentes inducidas

#### **2.8. Conclusiones**

Al culminar el presente trabajo académico, basados en la literatura existente y estudios consultados podemos asegurar la capacidad

pluripotencial y la eficacia en el uso terapéutico de células madre en las diferentes especialidades odontológicas.

La revisión sistemática asegura que los estudios realizados en animales de experimento y humanos pueden ser confiables para su aplicación en especialidades como la endodoncia, periodoncia y la cirugía bucomaxilofacial, siendo más favorable su uso en la regeneración de la pulpa dental, regeneración del tejido del periodonto y en tejidos óseos maxilares.

En el presente ensayo académico se ha realizado una búsqueda de la literatura existente referente a terapia celular en enfermedad periodontal. Para tal fin utilizamos las palabras claves “periodontal disease” y “stem cell therapy” en PubMed. Los artículos encontrados fueron clasificados según relevancia y se clasificaron en artículos de revisión, estudios preclínicos y ensayos clínicos, después del análisis se concluye:

- La búsqueda dio evidencia de que la literatura existente ha mostrado todos los aspectos relacionados con la evolución y avance de la terapia celular en enfermedad periodontal desde el proceso de curación hasta la ingeniería del tejido periodontal. Mostrándose una evolución que involucró a la regeneración guiada del tejido hasta la utilización de células madre pluripotentes inducidas.
- La evidencia de las investigaciones clínicas fueron más prometedores para las células madre del folículo dental y del ligamento periodontal. Aún no se ha logrado obtener evidencia clínica que apoye la utilización

protocolizada de células madre pluripotentes inducidas a fin de tratar la enfermedad periodontal. (67)

- La terapia celular a emplearse dependerá de la condición de la enfermedad periodontal, para aplicar diversas fuentes celulares.
- Después de realizar el presente trabajo académico, me permito recomendar lo siguiente:
- Fomentar la realización de ensayos clínicos con el objetivo de valorar la utilización de terapia celular en las diversas alteraciones periodontales.
- Realizar metanálisis y revisiones sistemáticas de la evidencia existente, lo cual permita esclarecer sobre aspectos de la fiabilidad y confiabilidad del tratamiento celular en enfermedad periodontal.
- Actualmente se hace necesario continuar experimentando con la aplicación de células madre en el campo de la odontología para luego incorporar su uso a otras disciplinas de salud.

### III.-BIBLIOGRAFÍA

1. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol 2000*. 2006;41:30-47.
2. Benatti BB, Silvério KG, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH. Physiological features of periodontal regeneration and approaches for periodontal tissue engineering utilizing periodontal ligament cells. *J Biosci Bioeng*. enero de 2007;103(1):1-6.
3. Peng L, Ye L, Zhou X. Mesenchymal Stem Cells and Tooth Engineering. *Int J Oral Sci*. marzo de 2009;1(1):6-12.
4. Honda MJ, Imaizumi M, Tsuchiya S, Morsczeck C. Dental follicle stem cells and tissue engineering. *J Oral Sci*. diciembre de 2010;52(4):541-52.
5. Villar CC, Cochran DL. Regeneration of periodontal tissues: guided tissue regeneration. *Dent Clin North Am*. enero de 2010;54(1):73-92.
6. Estrela C, Alencar AHG de, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J*. 2011;22(2):91-8.
7. Hynes K, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration: Clinical utility of stem cells in periodontal regeneration. *Periodontol 2000*. junio de 2012;59(1):203-27.
8. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Chu T-MG, Kowolik MJ, et al. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration--a materials perspective. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. julio de 2012;28(7):703-21.
9. Pérez Borrego A, Ilisástigui Ortueta ZT, Hernández Ramírez P, Domínguez Rodríguez L, González Iglesias AI, Martínez de Pinillo M de los Á, et al. HISTORIA DE LA APLICACIÓN DE LA TERAPIA CELULAR EN PERIODONCIA. *Rev Habanera Cienc Médicas*. diciembre de 2009;8:0-0.

10. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez JL, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz Á, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter. marzo de 2011;27(1):0-0.
11. Pérez Borrego A, Ilisástigui Ortueta ZT, Hernández Ramírez P, Forrellat Barrios M, Fernández Delgado N, González Iglesias AI, et al. Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis. Rev Habanera Cienc Médicas. junio de 2013;12(2):227-36.
12. Laudembach JM, Simon Z. Common dental and periodontal diseases: evaluation and management. Med Clin North Am. noviembre de 2014;98(6):1239-60.
13. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. J Periodontol. octubre de 1996;67(10 Suppl):1041-9.
14. Terezhalmay GT, Safadi TJ, Longworth DL, Muehrcke DD. Oral disease burden in patients undergoing prosthetic heart valve implantation. Ann Thorac Surg. febrero de 1997;63(2):402-4.
15. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. diciembre de 1999;4(1):1-6.
16. Burt B, Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. J Periodontol. agosto de 2005;76(8):1406-19.
17. Reddy MS, Geurs NC, Jeffcoat RL, Proskin H, Jeffcoat MK. Periodontal disease progression. J Periodontol. octubre de 2000;71(10):1583-90.
18. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol. marzo de 1994;65(3):260-7.

19. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* diciembre de 2001;6(1):99-112.
20. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. junio de 1997;14:173-201.
21. Novak MJ, Johns LP, Miller RC, Bradshaw MH. Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *J Periodontol.* julio de 2002;73(7):762-9.
22. Stambaugh RV, Dragoo M, Smith DM, Carasali L. The limits of subgingival scaling. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1981;1(5):30-41.
23. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* julio de 2007;78(7 Suppl):1387-99.
24. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol.* noviembre de 1996;1(1):443-90.
25. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. III. Single versus repeated instrumentation. *J Clin Periodontol.* febrero de 1984;11(2):114-24.
26. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol.* julio de 1986;13(6):590-6.
27. Dragoo MR. A clinical evaluation of hand and ultrasonic instruments on subgingival debridement. 1. With unmodified and modified ultrasonic inserts. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1992;12(4):310-23.
28. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm P-M, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 de enero de 2008;(1):CD004622.

29. Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:92-102; discussion 160-162.
30. McFall WT. Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *J Periodontol.* septiembre de 1982;53(9):539-49.
31. Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*. *Nature.* 25 de octubre de 2007;449(7165):1003-7.
32. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature.* 29 de junio de 2006;441(7097):1068-74.
33. Kajstura J, Rota M, Hall SR, Hosoda T, D'Amario D, Sanada F, et al. Evidence for human lung stem cells. *N Engl J Med.* 12 de mayo de 2011;364(19):1795-806.
34. Terzic A, Nelson TJ. Regenerative medicine primer. *Mayo Clin Proc.* julio de 2013;88(7):766-75.
35. Hou P, Li Y, Zhang X, Liu C, Guan J, Li H, et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds. *Science.* 9 de agosto de 2013;341(6146):651-4.
36. Giannobile WV. Commentary: Treatment of periodontitis: destroyed periodontal tissues can be regenerated under certain conditions. *J Periodontol.* septiembre de 2014;85(9):1151-4.
37. Reynolds MA, Kao RT, Camargo PM, Caton JG, Clem DS, Fiorellini JP, et al. Periodontal regeneration - intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* febrero de 2015;86(2 Suppl):S105-107.

38. Bassir SH, Wisitrasameewong W, Raanan J, Ghaffarigarakani S, Chung J, Freire M, et al. Potential for Stem Cell-Based Periodontal Therapy. *J Cell Physiol.* enero de 2016;231(1):50-61.
39. Bianco P, Robey PG. Skeletal stem cells. *Dev Camb Engl.* 15 de marzo de 2015;142(6):1023-7.
40. Jung KW. Perspectives on human stem cell research. *J Cell Physiol.* septiembre de 2009;220(3):535-7.
41. Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol.* enero de 2014;15(1):19-33.
42. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-7.
43. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 25 de agosto de 2006;126(4):663-76.
44. Revilla A, González C, Iriando A, Fernández B, Prieto C, Marín C, et al. Current advances in the generation of human iPS cells: implications in cell-based regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016;10(11):893-907.
45. Huang GT-J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res.* septiembre de 2009;88(9):792-806.
46. Chen Y-L, Chen PK-T, Jeng L-B, Huang C-S, Yang L-C, Chung H-Y, et al. Periodontal regeneration using ex vivo autologous stem cells engineered to express the BMP-2 gene: an alternative to alveoloplasty. *Gene Ther.* noviembre de 2008;15(22):1469-77.

47. Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, Iwata T, Hamaguchi H, Shiba H, et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Periodontol*. septiembre de 2004;75(9):1281-7.
48. Wei F, Qu C, Song T, Ding G, Fan Z, Liu D, et al. Vitamin C treatment promotes mesenchymal stem cell sheet formation and tissue regeneration by elevating telomerase activity. *J Cell Physiol*. septiembre de 2012;227(9):3216-24.
49. Lin N-H, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells and future periodontal regeneration. *Periodontol 2000*. 2009;51:239-51.
50. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet Lond Engl*. 19 de noviembre de 2005;366(9499):1809-20.
51. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Umemura E, Hara K, Nagasaka T, et al. Injectable bone tissue engineering using expanded mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dayt Ohio*. marzo de 2013;31(3):572-80.
52. Locke MB, Feisst VJ. Human Adipose-Derived Stem Cells (ASC): Their Efficacy in Clinical Applications. En: Bhattacharya N, Stubblefield PG, editores. *Regenerative Medicine: Using Non-Fetal Sources of Stem Cells* [Internet]. London: Springer London; 2015 [citado 11 de diciembre de 2018]. p. 135-49. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6542-2\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6542-2_13)
53. Seo B-M, Miura M, Sonoyama W, Coppe C, Stanyon R, Shi S. Recovery of stem cells from cryopreserved periodontal ligament. *J Dent Res*. octubre de 2005;84(10):907-12.
54. Feng F, Akiyama K, Liu Y, Yamaza T, Wang T-M, Chen J-H, et al. Utility of PDL progenitors for in vivo tissue regeneration: a report of 3 cases. *Oral Dis*. enero de 2010;16(1):20-8.
55. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 de diciembre de 2000;97(25):13625-30.

56. Liu J, Yu F, Sun Y, Jiang B, Zhang W, Yang J, et al. Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dayt Ohio*. marzo de 2015;33(3):627-38.
57. Nakamura S, Yamada Y, Katagiri W, Sugito T, Ito K, Ueda M. Stem cell proliferation pathways comparison between human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells by gene expression profile from promising dental pulp. *J Endod*. noviembre de 2009;35(11):1536-42.
58. Ma L, Makino Y, Yamaza H, Akiyama K, Hoshino Y, Song G, et al. Cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth is a feasible stem cell resource for regenerative medicine. *PloS One*. 2012;7(12):e51777.
59. Kémoun P, Laurencin-Dalicioux S, Rue J, Farges J-C, Gennero I, Conte-Auriol F, et al. Human dental follicle cells acquire cementoblast features under stimulation by BMP-2/-7 and enamel matrix derivatives (EMD) in vitro. *Cell Tissue Res*. agosto de 2007;329(2):283-94.
60. Yokoi T, Saito M, Kiyono T, Iseki S, Kosaka K, Nishida E, et al. Establishment of immortalized dental follicle cells for generating periodontal ligament in vivo. *Cell Tissue Res*. febrero de 2007;327(2):301-11.
61. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther*. 1995;68(3):385-424.
62. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod*. febrero de 2008;34(2):166-71.
63. Xu L, Tang L, Jin F, Liu X-H, Yu J-H, Wu J-J, et al. The apical region of developing tooth root constitutes a complex and maintains the ability to

generate root and periodontium-like tissues. *J Periodontal Res.* abril de 2009;44(2):275-82.

64. Yang H, Aprecio RM, Zhou X, Wang Q, Zhang W, Ding Y, et al. Therapeutic effect of TSG-6 engineered iPSC-derived MSCs on experimental periodontitis in rats: a pilot study. *PloS One.* 2014;9(6):e100285.
65. Li H, Yan F, Lei L, Li Y, Xiao Y. Application of autologous cryopreserved bone marrow mesenchymal stem cells for periodontal regeneration in dogs. *Cells Tissues Organs.* 2009;190(2):94-101.
66. Yang Y, Rossi FMV, Putnins EE. Periodontal regeneration using engineered bone marrow mesenchymal stromal cells. *Biomaterials.* noviembre de 2010;31(33):8574-82.
67. Tobita M, Uysal CA, Guo X, Hyakusoku H, Mizuno H. Periodontal tissue regeneration by combined implantation of adipose tissue-derived stem cells and platelet-rich plasma in a canine model. *Cytotherapy.* diciembre de 2013;15(12):1517-26.
68. Mrozik KM, Wada N, Marino V, Richter W, Shi S, Wheeler DL, et al. Regeneration of periodontal tissues using allogeneic periodontal ligament stem cells in an ovine model. *Regen Med.* noviembre de 2013;8(6):711-23.
69. Zhang J, An Y, Gao L-N, Zhang Y-J, Jin Y, Chen F-M. The effect of aging on the pluripotential capacity and regenerative potential of human periodontal ligament stem cells. *Biomaterials.* octubre de 2012;33(29):6974-86.
70. Vasconcelos RG, Ribeiro RA, Vasconcelos MG, Lima KC, Barboza CAG. In vitro comparative analysis of cryopreservation of undifferentiated mesenchymal cells derived from human periodontal ligament. *Cell Tissue Bank.* agosto de 2012;13(3):461-9.
71. Ascheim DD, Gelijns AC, Goldstein D, Moye LA, Smedira N, Lee S, et al. Mesenchymal precursor cells as adjunctive therapy in recipients of

contemporary left ventricular assist devices. *Circulation*. 3 de junio de 2014;129(22):2287-96.

72. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, Zambrano JP, Suncion VY, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow–derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA*. 12 de diciembre de 2012;308(22):2369-79.
73. Graziano A, d’Aquino R, Cusella-De Angelis MG, De Francesco F, Giordano A, Laino G, et al. Scaffold’s surface geometry significantly affects human stem cell bone tissue engineering. *J Cell Physiol*. enero de 2008;214(1):166-72.
74. Zhao T, Zhang Z-N, Rong Z, Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature*. 13 de mayo de 2011;474(7350):212-5.

# **ANEXOS**

# Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration

GIUSEPPE POLIMENI, ANDREAS V. XIROPAIDIS & ULF M. E. WIKESJÖ

The native periodontium includes cementum, a functionally oriented periodontal ligament, alveolar bone and gingiva. Pathologic and/or traumatic events may lead to the loss or damage of this anatomical structure. Since the 1970s, a number of procedures have been investigated in an attempt to restore such lost tissues. Numerous clinical trials have shown positive outcomes for various reconstructive surgical protocols. Reduced probing depths, clinical attachment gain, and radiographic bone fill have been reported extensively for intrabony and furcation defects following scaling and root planing, open flap debridement, autogenous bone grafting, implantation of biomaterials including bone derivatives and bone substitutes, guided-tissue regeneration (GTR) procedures, and implantation of biologic factors, including enamel matrix proteins.

Histological studies have shown that various surgical periodontal procedures can lead to different patterns of healing. Healing by formation of a long junctional epithelium (epithelial attachment) is characterized by a thin epithelium extending apically interposed between the root surface and the gingival connective tissue (4, 23). Connective tissue repair (new attachment) is represented by collagen fibers oriented parallel or perpendicular to a root surface previously exposed to periodontal disease or otherwise deprived of its periodontal attachment. In contrast, periodontal regeneration is characterized by *de novo* formation of cementum, a functionally oriented periodontal ligament, alveolar bone, and gingiva (*restitutio ad integrum*). Nevertheless, it would be naïve to expect these to occur as distinctly separate biologic outcomes following reconstruction of the periodontal attachment. For example, periodontal regeneration should be expected to include elements of a new, as well as an epithelial, attachment.

Predictability of outcomes following surgical procedures is of fundamental importance in medicine. As periodontal-regenerative procedures are time consuming and financially demanding, there is increasing interest by clinicians to learn of factors that may influence the clinical outcome following periodontal reconstructive surgery in order to provide the best possible service to patients. This goal can only be achieved if biological aspects of wound healing and regeneration are taken into consideration. The objectives of the present article are to provide an overview of wound healing following periodontal surgical procedures, to discuss the basic principles of periodontal regeneration, and to illustrate the factors that influence this process.

## Wound healing

The healing of wounds in nonoral sites has been studied in great detail (Fig. 1) (5). The general principles of healing, and the cellular and molecular events observed in nonoral sites, also apply to the healing processes that take place following periodontal surgery. Traumatic injury causes capillary damage and hemorrhage and, as a result, a blood clot is formed. The formation of a clot is the immediate response to any trauma. The clot has two functions: it temporarily protects the denuded tissues; and it serves as a provisional matrix for cell migration (5). The blood clot consists of all cellular components of blood (including red and white blood cells and platelets) in a matrix of fibrin, plasma fibronectin, vitronectin, and thrombosporin (24).

Clot formation is followed by an early stage of inflammation. Within hours of injury, inflammatory cells (predominantly neutrophils and monocytes,



revisión

## Características fisiológicas de la regeneración periodontal y enfoques para la ingeniería de tejidos periodontales utilizando células del ligamento periodontal

Bruno Braga Benatti, Karina Gonzales Silvério, Márcio Zaffalon Casati, Enilson Antônio Sallum, Francisco Humberto Nociti Jr.  

Mostrar más 

<https://doi.org/10.1263/jbb.103.1>

[Obtén derechos y contenido](#)

Los estudios experimentales han demostrado que el potencial de regeneración periodontal parece estar limitado por la capacidad regenerativa de las células implicadas. La regeneración de tejidos periodontales dañados está mediada por varias células periodontales y está regulada por una amplia gama de moléculas informativas de la matriz extracelular que inducen respuestas tanto selectivas como no selectivas en diferentes linajes celulares y sus precursores. En este artículo, primero revisamos el tejido del ligamento periodontal y sus diferentes subpoblaciones de células, incluidos los fibroblastos y las células madre paravasculares, y sus funciones durante el desarrollo y la homeostasis de los tejidos periodontales. Debido a que los métodos convencionales de regeneración periodontal siguen siendo insuficientes para obtener una regeneración periodontal completa y confiable, el concepto de ingeniería de tejidos periodontales se ha basado en la generación de las condiciones necesarias para mejorar la cicatrización de los tejidos periodontales. Además, se discute el potencial de las células del ligamento periodontal para su uso en la ingeniería de tejidos periodontales para superar las limitaciones de las terapias regenerativas periodontales convencionales, seguido de una actualización del progreso reciente y las direcciones futuras de la investigación que utiliza células del ligamento periodontal para la regeneración periodontal predecible.



## [Revista Habanera de Ciencias Médicas](#)

versión On-line ISSN 1729-519X

Rev haban cienc méd v.8 n.5 supl.5 Ciudad de La Habana dic. 2009

### HISTÓRICOS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana  
Facultad de Ciencias Médicas Dr. Enrique Cabrera

## HISTORIA DE LA APLICACIÓN DE LA TERAPIA CELULAR EN PERIODONCIA

### Historical knowledge about the introduction of Stem Cell Therapy on Periodontal diseases

1MCs. Dra. Amparo Pérez Borrego, Dra. Zaida Teresa Ilisástigui  
Ortueta<sup>2</sup>, Dr. Porfirio Hernández Ramírez<sup>3</sup>, Dra. Libia Domínguez  
Rodríguez<sup>4</sup>, Lic. Ana Iris González Iglesias<sup>5</sup>, Lic. María de los  
Ángeles Martínez de Pinillo<sup>6</sup>, Lic. Tania González Suárez <sup>7</sup>

1MCs. Dra. Amparo Pérez Borrego, Especialista Primer y Segundo Grados en  
Periodoncia. Auxiliar. Carlos Núñez núm.12405 entre 11 y 12 Reparto Aldabó,  
Municipio Boyeros. Ciudad de La Habana. Teléfono: 6441775

[amparop.borrego@infomed.sld.cu](mailto:amparop.borrego@infomed.sld.cu)

2Especialista Primer y Segundo Grados en Periodoncia. Profesor Titular. Calle Cortina núm. 71 apto 2 entre Lactret y  
Luis Estévez. Municipio 10 de Octubre. Teléfono: 6418182. Ciudad de La Habana. [alinali@infomed.sld.cu](mailto:alinali@infomed.sld.cu)

3Especialista Primer y Segundo Grados en Hematología. Profesor Titular. Investigador Titular. Teléfono: 644 35 21.  
[phernandez@hemato.sld.cu](mailto:phernandez@hemato.sld.cu)

4Especialista Primer Grado en Periodoncia. Instructora. [libia@infomed.sld.cu](mailto:libia@infomed.sld.cu)

5Licenciada en Medicina. [anai@infomed.sld.cu](mailto:anai@infomed.sld.cu)

6Licenciada en Medicina Tranfusional. [mariangeles@infomed.sld.cu](mailto:mariangeles@infomed.sld.cu)

7Licenciada en Enfermería. Teléfono: 6438042

#### MI SciELO

Servicios personalizados

#### Servicios Personalizados

Revista

SciELO Analytics

Artículo

Español (pdf)

Artículo en XML

Referencias del artículo

Como citar este artículo

SciELO Analytics

Enviar artículo por email

Indicadores

Links relacionados

Compartir

Otros

Otros

Permalink

Publicado: 01 de marzo de 2009

## Células madre mesenquimales e ingeniería dental

Li Peng ,Ling Ye yXue-dong Zhou 

Revista internacional de ciencia oral **1**, 6 - 12 ( 2009 ) | [Citar este artículo](#)

500 Accesos | 49 Citas | 6 Altmétrico | Métrica

### Abstracto

---

La pérdida de dientes compromete la salud bucal humana. Aunque varios métodos protésicos, como la dentadura postiza artificial y los implantes dentales, son terapias clínicas para los problemas de pérdida de dientes, se cree que tienen problemas de seguridad y tiempo de uso. Recientemente, la ingeniería de tejidos dentales ha atraído cada vez más atención. Se cree que la ingeniería de tejidos basada en células madre es una forma prometedora de reemplazar el diente faltante. Las células madre mesenquimales (MSC) son células madre multipotentes que pueden diferenciarse en una variedad de tipos de células. Las CMM potenciales para la regeneración dental incluyen principalmente células madre de dientes deciduos exfoliados humanos (SHED), células madre de pulpa dental adulta (DPSC), células madre de la parte apical de la papila (SCAP), células madre del folículo dental (DFSC) , células madre del ligamento periodontal (PDLSC) y células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMSC). Esta revisión describe el progreso reciente en las células madre mesenquimales utilizadas en la regeneración dental.

### Información del autor

---

#### Afiliaciones

Laboratorio estatal clave de enfermedades bucales, Universidad de Sichuan, Chengdu, China

Li Peng, Ling Ye y Xue-dong Zhou

#### Autor correspondiente

Correspondencia a Xue - dong Zhou .

## Dental follicle stem cells and tissue engineering

Masaki J. Honda<sup>1,2</sup>, Mari Imaizumi<sup>1</sup>, Shuhei Tsuchiya<sup>1</sup> and Christian Morsczeck<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Anatomy, Nihon University School of Dentistry, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Division of Functional Morphology, Dental Research Center, Nihon University School of Dentistry, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department of Operative Dentistry and Periodontology, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

(Received 22 October and accepted 16 November 2010)

**Abstract:** Adult stem cells are multipotent and can be induced experimentally to differentiate into various cell lineages. Such cells are therefore a key part of achieving the promise of tissue regeneration. The most studied stem cells are those of the hematopoietic and mesenchymal lineages. Recently, mesenchymal stem cells were demonstrated in dental tissues, including dental pulp, periodontal ligament, and dental follicle. The dental follicle is a loose connective tissue that surrounds the developing tooth. Dental follicle stem cells could therefore be a cell source for mesenchymal stem cells. Indeed, dental follicle is present in impacted teeth, which are commonly extracted and disposed of as medical waste in dental practice. Dental follicle stem cells can be isolated and grown under defined tissue culture conditions, and recent characterization of these stem cells has increased their potential for use in tissue engineering applications, including periodontal and bone regeneration. This review describes current knowledge and recent developments in dental follicle stem cells and their application. (*J Oral Sci* 52, 541-552, 2010)

**Keywords:** bone regeneration; dental follicle; stem cells; tissue engineering; periodontal regeneration.

Correspondence to Dr. Masaki J. Honda, Department of Anatomy, Nihon University School of Dentistry, 1-8-13 Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8310, Japan  
Tel: +81-3-3219-8121  
Fax: +81-3-3219-8319  
E-mail: honda-ma@dent.nihon-u.ac.jp

### Introduction

New approaches in tissue engineering are being developed to reconstruct and restore the function of damaged or diseased tissues and organs (1). The term "tissue engineering" was coined in 1993 by Langer and Vacanti (1) to describe the process by which tissues and organs are regenerated by cell transplantation with or without a scaffold. Almost 20 years later, tissue engineering has not advanced as hoped, despite many important achievements.

In dentistry, interest in tissue engineering research has increased rapidly among researchers and institutes. One reason for this is that dentists are familiar with tissue regeneration techniques, such as those that use tertiary dentin in dental pulp and periodontium in guided tissue regeneration, which is now common in dental hospitals (2-3). Furthermore, the development of techniques to generate whole teeth is ongoing (4-7). A key factor in perfecting this technology within the context of modern tissue engineering is the use of adult stem cells.

Stem cells are defined by their capacity to generate daughter cells with different and more restricted properties. In human postnatal dental tissue, five different sources of mesenchymal stem cells (MSCs) have been already identified: dental pulp (8-9), periodontal ligament (10), exfoliated deciduous teeth (11), dental follicle (DF) (12), and root apical papilla (13). These dental stem cells are derived from the neural crest, and thus have a different origin from bone marrow-derived MSCs, which are derived from mesoderm. On the other hand epithelial stem cells have not been identified in postnatal dental tissues. However, we recently demonstrated that the epithelial rest

revisión

## Avances recientes en el desarrollo de membranas GTR / GBR para la regeneración periodontal: una perspectiva de materiales

Marco C. Bottino <sup>a</sup>, Vinay Thomas <sup>b</sup>, Gudrun Schmidt <sup>c</sup>, Yogesh K. Vohra <sup>b</sup>, Tien-Min Gabriel Chu <sup>a</sup>, Michael J. Kowolik <sup>d</sup>, Gregg M. Janowski <sup>e</sup>

Mostrar más 

<https://doi.org/10.1016/j.dental.2012.04.022>

Obtén derechos y contenido

### Abstracto

La periodontitis es un trastorno inflamatorio crónico importante que puede provocar la destrucción de los tejidos periodontales y, en última instancia, la pérdida de dientes. Hasta la fecha, desbridamiento del colgajo y / o legrado del colgajo y terapia regenerativa periodontal con membranas e injerto óseo se han empleado materiales con distintos niveles de éxito clínico. Las membranas reabsorbibles y no reabsorbibles actuales actúan como una barrera física para evitar el crecimiento descendente del tejido conjuntivo y epitelial hacia el defecto, favoreciendo la regeneración de los tejidos periodontales. Estas membranas convencionales poseen muchas limitaciones estructurales, mecánicas y biofuncionales y aún no se ha desarrollado la membrana "ideal" para su uso en la terapia regenerativa periodontal. Basándonos en un enfoque de biomateriales graduados, hemos planteado la hipótesis de que la próxima generación de membranas de tejido guiado y regeneración ósea guiada (GTR / GBR) para la ingeniería de tejido periodontal será un biomaterial nanofibroso biológicamente activo, diseñado espacialmente y funcionalmente graduado que imita de cerca el matriz extracelular nativa (ECM).



## Revista Dental Brasileira

Versión impresa ISSN 0103-6440

Bras. Med. J. vol.22 no.2 Ribeirão Preto 2011

<https://doi.org/10.1590/S0103-64402011000200001>

# Células madre mesenquimales en los tejidos dentales: perspectivas para la regeneración tisular

<sup>I</sup> Carlos Estrela ; <sup>I</sup> Ana Helena Gonçalves de Alencar ; <sup>I</sup> Gregory  
<sup>II</sup> Thomas Kitten ; <sup>I</sup> Enilda Franco Vencio ; <sup>I</sup> Elisandra Gava , .

<sup>I</sup> Facultad de Odontología, UFG - Universidad Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

<sup>II</sup> Instituto de Ciencias Biológicas, UFMG - Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

### Correspondencia

#### Servicios a pedido

diario

Análisis SciELO  
 Google Académico HBMS (2020)

Artículo

Inglés (pdf)  
 Artículo en formato xml  
 Cómo citar este artículo  
 Análisis SciELO  
 Curriculum Scien II  
 Traducción automática

Indicadores

Enlaces relacionados

Compartir

Más  
Más

Enlace permanente

#### ABSTRACTO

En los últimos años, la investigación con células madre ha crecido exponencialmente debido al reconocimiento de que las terapias basadas en células madre tienen el potencial de mejorar la vida de los pacientes con afecciones que van desde la enfermedad de Alzheimer hasta la isquemia cardíaca y la medicina regenerativa, como la pérdida de huesos o dientes. Sobre la base de su capacidad para rescatar y / o reparar tejido lesionado y restaurar parcialmente la función de los órganos, se han especulado sobre múltiples tipos de células madre / progenitoras. La creciente evidencia demuestra que las células madre se encuentran principalmente en nichos y que ciertos tejidos contienen más células madre que otros. Entre estos tejidos, los tejidos dentales se consideran una rica fuente de células madre mesenquimales que son adecuadas para aplicaciones de ingeniería de tejidos. Se sabe que estas células madre tienen el potencial de diferenciarse en varios tipos de células, incluidos los odontoblastos, progenitores neurales, osteoblastos, condrocitos y adipocitos. En odontología, la biología de células madre y la ingeniería de tejidos son de gran interés ya que pueden proporcionar una innovación para la generación de material clínico y / o regeneración de tejidos. Se demostraron células madre mesenquimales en tejidos dentales, incluida la pulpa dental, el ligamento periodontal, la papila dental y el folículo dentario. Estas células madre pueden aislarse y cultivarse en condiciones definidas de cultivo de tejidos, y son células potenciales para su uso en ingeniería de tejidos, que incluyen tejido dental, nervios y regeneración ósea. Más recientemente, se ha generado con éxito otra fuente de células madre a partir de células somáticas humanas en una etapa pluripotente, las células madre pluripotentes inducidas (células IPS), que permiten la creación de células madre específicas del paciente y de la enfermedad. Colectivamente, la multipotencia, las altas tasas de proliferación y la accesibilidad hacen que las células madre dentales sean una fuente atractiva de células madre mesenquimales para la regeneración de tejidos. Esta revisión describe nuevos hallazgos en el campo de la investigación con células madre dentales y sobre su uso potencial en la regeneración de tejidos.

**Palabras clave:** endodoncia, células madre, células madre dentales, ingeniería de tejidos.