

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CÉLULAS MADRE APLICADAS A LA REGENERACIÓN ÓSEA GUIADA EN LA ZONA CRANEOFACIAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Canelones, Andrea; Burguera, Marcela; Rodríguez, María

Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela

Autor de contacto: Andrea Canelones

e-mail: andreacanelones99@gmail.com

doi: <https://doi.org/10.53766/IDEULA/2020.01.02.03>

Cómo citar este artículo:

Vancouver: Canelones A, Burguera M, Rodríguez M. Células madre aplicadas a la regeneración ósea guiada en la zona craneofacial. Revisión Sistemática. IDEULA. 2020;(2):90-114.

APA: Canelones, A., Burguera, M. y Rodríguez, M. (2020). Células madre aplicadas a la regeneración ósea guiada en la zona craneofacial. Revisión sistemática. IDEULA, (2), 90-114.

Recibido: 19/06/2020 **Aceptado:** 01/08/2020

RESUMEN

Introducción: La osteoconducción y la osteoinducción son procesos regenerativos, utilizados actualmente con el fin de lograr el óptimo desarrollo de tejidos óseos lesionados. A partir de células madre mesenquimáticas en la odontología, se busca recuperar tejidos perjudicados por distintas causas y restablecer su funcionabilidad. La presente revisión se centra en describir la procedencia, las características y el comportamiento de las células mesenquimáticas aplicadas a la regeneración ósea guiada en la región craneofacial. **Metodología:** Se encontraron 82 artículos en las diferentes bases de datos electrónicas, de los cuales fueron seleccionados 30 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. A través las fuentes de información: “Medline/PubMed”, Google Académico, Directory Of Open Access Journals (doaj), Biblioteca Virtual de la Salud (bvs), SciELO y ScienceDirect. Los términos de búsqueda, Medical Subject Headings (MeSH) utilizados fueron: “Mesenchymal Stem cells”, “Bone regeneration”, “Dentistry”, y en español los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS): “Células Madre”, “Regeneración Ósea”, “Odontología”. Se consideran estudios como meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. **Resultados:** Las células madre mesenquimáticas pueden ser clasificadas según su ubicación, siendo las más estudiadas las células mesenquimáticas derivadas de la médula ósea, pulpa dental y tejido adiposo, distinguiéndose a partir de su accesibilidad. **Conclusiones:** Las células madre provenientes de la médula ósea, pulpa dental y tejido adiposo, cuentan con gran potencial de renovación, adaptación a medios de cultivo *in vitro* y biomateriales para posteriormente ser implantadas y lograr la óptima regeneración de una lesión ósea.

Palabras clave: Células madre, células mesenquimáticas, regeneración ósea guiada, odontología.

MESENCHYMAL CELLS APPLIED TO THE GUIDED BONE REGENERATION IN THE CRANEOFACIAL AREA. A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Osteoconduction and osteoinduction are regenerative processes, currently used in order to achieve the optimal development of injured bone tissues from mesenchymal stem cells in dentistry, which seek to recover tissues damaged by different causes and restore functionality, is by This study focuses on describing the origin, characteristics and behavior of mesenchymal cells applied to guided bone regeneration in the craniofacial region. **Methodology:** 82 articles were found in the different electronic databases, of which 30 articles were selected that met the established inclusion criteria. Through the sources of information: "Medline / PubMed", Google Scholar, Directory of Open Access Journals (doaj), Virtual Health Library (bvs), SciELO and Science Direct. The search terms, Medical Subject Headings (MeSH) used were: "Mesenchymal Stem cells", "Bone regeneration", "Dentistry", and in Spanish the Descriptors of Health Sciences (DeCS): "Stem Cells", "Regeneration Bone", "Dentistry". Studies such as meta-analysis, systematic reviews and clinical trials are considered. **Results:** Mesenchymal stem cells can be classified according to their location, being the most studied mesenchymal cells derived from bone marrow, dental pulp and adipose tissue, distinguishing from their accessibility. **Conclusions:** The stem cells from the bone marrow, dental pulp and adipose tissue, have great potential for renewal, adaptation to in vitro culture media and biomaterials to be subsequently applied and achieve the optimal restoration of a bone lesion.

Keywords: Mesenchymal stem cells, guided bone regeneration, dentistry.

INTRODUCCIÓN

Las células madre mesenquimáticas (CMM) son células multipotenciales, maduras y clonogénicas, con un amplio potencial de auto renovación, así como una elevada capacidad de proliferación y diferenciación. Estas células, de origen embrionario provenientes del mesodermo, se ubican en nichos, dispuestos en distintas regiones, tienen la cualidad de modificar su fenotipo al ser aisladas de poblaciones celulares mixtas y estimuladas por factores de crecimiento, lo cual permite su aplicación en la regeneración ósea guiada ¹⁻⁶.

Actualmente la bioingeniería tisular, en aras de procurar la óptima restauración de una lesión ósea, se ha centrado en caracterizar y clasificar las CMM según su origen; tomando en cuenta los mecanismos moleculares involucrados en el tránsito de una población celular progenitora determinada; estas poblaciones celulares se clasifican según su procedencia, como; las células mesenquimáticas derivadas de la pulpa dental, médula ósea y tejido adiposo, siendo estas últimas las más relevantes en los estudios científicos actuales. Es oportuno exponer que las células mesenquimáticas, son capaces de regenerar todos los tipos de tejido que constituyen el organismo, motivo por el cual resultan eficientes para restablecer las estructuras que conforman la cavidad bucal y región cráneo-facial ^{1, 5-12}.

En este sentido, existe la necesidad de conocer la morfogénesis y las características del tejido óseo, se destaca desde el punto de vista histológico, el hueso como un tejido conectivo mineralizado e innervado, estructurado por laminillas de matriz osteoide mineralizada, es así como en la regeneración de este tejido las células madre resultan competentes, pues se consideran células progenitoras capaces de responder a estímulos diferenciadores específicos (condrogénicos, osteogénicos y adipogénicos) ^{2,5, 13-15}.

La regeneración ósea guiada, es un proceso en el cual la osteoconducción y osteoinducción proporcionan las condiciones adecuadas para el crecimiento interno de los elementos osteogénicos, inducido por medio de membranas físicas (andamios), que evitan que las células del epitelio gingival y del tejido conjuntivo invadan las zonas que se desean regenerar, conjuntamente fomentando la diferenciación y proliferación de osteoblastos, condroblastos

y fibroblastos para la formación y crecimiento de este tejido en áreas afectadas por alguna patología, traumatismo o anomalía congénita ^{1,3,4,7,9,11,13-16}.

En la última década se han realizado grandes avances en el área de medicina regenerativa, según Magallanes *et al*¹, Carrillo *et al*¹², Shanbhag *et al*⁷, Prins *et al*¹⁴ y Tatullo *et al*¹⁵, el estudio de las células madre abre un panorama importante desde su descubrimiento en el área biomédica y dental, destacando su facilidad de obtención y expansión en el cultivo *in vitro* para su aplicación terapéutica.

Una gran problemática que enfrenta la atención médica a nivel mundial es la pérdida de tejido óseo. Tratándose de la región cráneo-facial aumentan las consecuencias en los pacientes ya que pueden verse afectados no solo desde un punto de vista fisiológico y estético sino también psicológico ^{8,10,12}. Los estudios actuales enfocados en la rehabilitación ósea, brindan la posibilidad de recuperar este tejido a partir de poblaciones celulares del propio organismo. Se hace notable que la implantación de células madre como tratamiento es una alternativa bastante viable para la regeneración tisular ^{3,4,8,10,12,16-18}.

Actualmente la medicina regenerativa ha realizado importantes avances tecnológicos con el fin de restablecer funcionalidad y regenerar células, tejidos u órganos. Considerando a las CMM como instrumento fundamental para la evolución de las técnicas regenerativas. Estableciendo la valiosa posibilidad de que el ser humano pueda influir terapéuticamente en distintos procesos biológicos para la regeneración tisular ¹⁸.

Basados en la evidencia y en vista de que no se ha encontrado una revisión sistemática actualizada que incluya los criterios establecidos en español, aun cuando es una investigación de gran importancia clínica; el objetivo de este estudio es describir la procedencia, las características y el comportamiento de las células madre mesenquimáticas aplicadas en la regeneración ósea guiada en la zona cráneo-facial.

METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática abarca una búsqueda electrónica exhaustiva comprendida entre septiembre y noviembre de 2019. Tomando en cuenta el objetivo planteado para la ejecución de la misma. Los criterios considerados en la revisión y las estrategias para el análisis de los mismos se mencionan a continuación.

Estrategia de búsqueda

Fuentes de información

Se utilizaron 2 estrategias:

La búsqueda se comprende sistemáticamente en diversos directorios, buscadores y bibliotecas virtuales. Consultando bases de datos tales como: “*Medline*” a través del motor de búsqueda “*PubMed*”, el metabuscador *Google Académico*, el directorio de acceso libre *Directory of Open Access Journals (DOAJ)*, *Biblioteca Virtual de la Salud (bvs)*, *SciELO* y *ELSEVIER* a través del motor de búsqueda *ScienceDirect*.

Seguidamente, se buscó en las referencias de los artículos seleccionados para ampliar las fuentes de información, incorporando trabajos relacionados con el tema de investigación.

Criterios de búsqueda

El proceso selectivo de los descriptores se lleva a cabo en inglés mediante la *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, parte de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos a través de su base de datos *Medline*, los *Medical Subject Headings (MeSH)* seleccionados son: “*Mesenchymal Stem Cells*” and “*Bone regeneration*” and “*Dentistry*”. Al mismo tiempo, en español a través de la BVS se consideran los Descriptores en Ciencia de la Salud (DeCS): “*Células Madre*” and “*Regeneración Ósea*” and “*Odontología*”.

Las palabras claves utilizadas son: células madre mesenquimáticas, regeneración ósea, odontología y las *keywords*: “*mesenchymal stem cells*”, “*bone regeneration*”, “*dentistry*”.

Filtros

Se utiliza tipos de estudio como filtro en *PUBMED*, en *Science Direct* artículos de investigación y en *DOAJ* solo artículos. En las demás fuentes de información como *Biblioteca Virtual de la Salud (BVS)* *Google Académico* y *SciELO*, no se considera ningún filtro para sistematizar la búsqueda.

Estrategia de selección

Tipos de estudios

Criterios de inclusión y exclusión

Para esta revisión sistemática se toman en cuenta tipos de estudios como; meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. El límite de periodo de publicación considera artículos divulgados en los últimos 15 años y solo fueron considerados aquellos escritos en español, inglés y portugués. Del mismo modo, se establecen criterios que excluyen estudios en niños que involucran cáncer y otras patologías. Obteniendo así 41 artículos, los cuales en su totalidad están enfocados en la temática principal de esta revisión sistemática.

Tipo de participantes

Se toman en cuenta exclusivamente estudios en humanos, obviando aquellos *in vitro* y en animales de experimentación.

Tipos de intervención

Se clasifican artículos cuya principal temática se fundamenta en el uso de células madre mesenquimáticas aplicadas a la regeneración ósea en la región cráneo-facial.

Estrategia de análisis

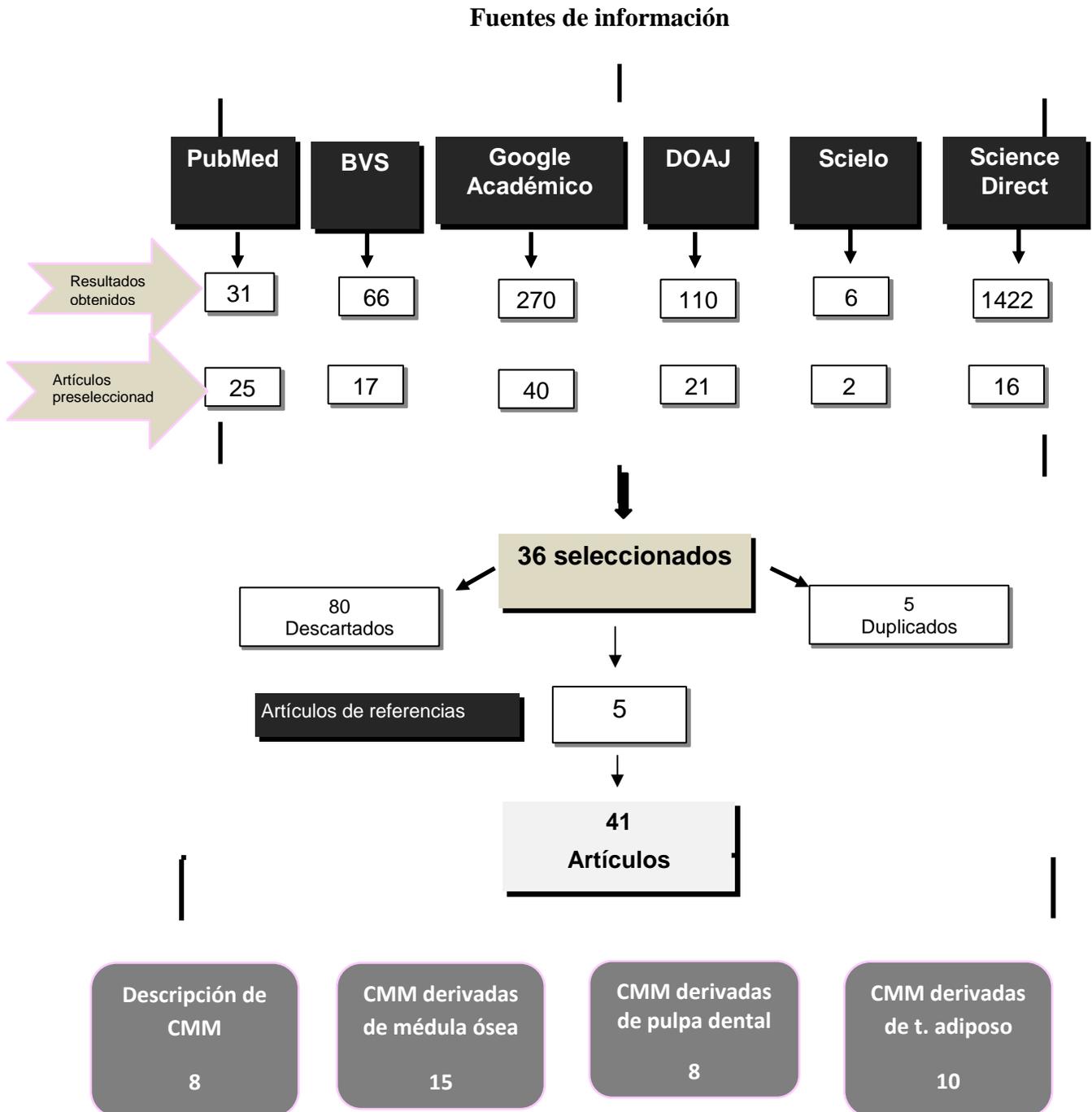
Para el análisis de la evidencia de la presente revisión sistemática, se plantea una estrategia que consta del análisis de la totalidad de los estudios de forma independiente por los autores del trabajo, con la finalidad de seleccionar los artículos en consenso. En principio, el proceso de preselección, se lleva a cabo tomando en cuenta el título y resumen de los estudios pertinentes, seguido a esto, se realiza una lectura y descarte, según los criterios de inclusión y exclusión, para la selección final de los artículos, plasmando meticulosamente los datos de relevancia de cada investigación en diferentes cuadros, según su categorización y así facilitar el proceso de redacción, de esta manera suministrar la información necesaria para la óptima realización de este estudio.

RESULTADOS

Descripción de los resultados

La búsqueda electrónica arrojó 24.715 artículos, de los cuales 1.280 corresponden a la búsqueda en el metabuscador Google Académico con las palabras clave en español, en la cual se revisaron 27 páginas, con un total de 270 artículos; de igual forma se desarrolló con las palabras clave en inglés, emitiendo 21.800 resultados totales; siendo revisados hasta la página 27 con un total de 130 artículos; al mismo tiempo PubMed emanó 31 resultados; en BVS se encontraron 66 artículos y, 110 en DOAJ, mientras que en *SciELO* se consiguieron 6 artículos, por otro lado *Science Direct* emanó 1422 estudios. En el proceso de preselección se obtuvo un total de 121 artículos potenciales para esta revisión sistemática. De ellos, luego de aplicar los criterios de inclusión, exclusión y descartar los artículos repetidos, se seleccionaron 36, agregando 5 obtenidos de las referencias de los otros artículos se logró un total de 41 artículos constituidos por: 1 meta-análisis, 12 revisiones sistemáticas y 28 ensayos clínicos (Diagrama 1).

Diagrama 1: Resultado de la búsqueda



Las células madre mesenquimáticas

Los estudios actuales sugieren que para la diferenciación de las células madres mesenquimáticas es necesario utilizar un medio inductor de biomineralización, en este proceso se hace esencial disponer de un andamio apropiado, ya que el entorno incentivará a las células huéspedes a multiplicarse, simplificando su diferenciación en células específicas, lo que otorga relevancia al medio de cultivo, pues de esto dependerá, la capacidad de adaptación de las células mesenquimáticas. En el caso de la regeneración ósea, la literatura define como conveniente la aplicación de un andamio osteoconductor ^{1,4,5,12,13,21-23}.

Entre las características de estas células se puede resaltar que se adhieren al material plástico mientras se mantengan en condiciones de cultivo, poseen la capacidad de diferenciarse en las progenies; osteogénicas, adipogénicas y condrogénicas, y tienen la facultad de secretar factores de matriz extracelular, gran cantidad de citocinas y factores de crecimiento. Parte de los beneficios que tiene la terapia celular son los resultados de la numerosa segregación de factores que actúan de manera paracrina ^{1,7,8,12,17,21,23-27}.

Células madre mesenquimáticas derivadas de la médula ósea

La médula ósea es un tejido blando que se encuentra en el interior del hueso, en ella se lleva a cabo la formación de células sanguíneas, motivo por el cual, contiene una importante cantidad de células madre mesenquimáticas, dispuestas a diferenciarse según sean las necesidades del organismo; por ejemplo, cuando hay un proceso infeccioso, la médula ósea estimula la formación de leucocitos para combatirla y su número aumentará con rapidez ^{2,3,8,11,16,18,20}.

Las características de estas células y su capacidad de diferenciación, han dado origen a diversos estudios científicos, como se muestra en el cuadro N° 1 anexo; estos estudios demuestran el potencial regenerativo que estimula la formación de tejidos; sin embargo, la obtención de células mesenquimáticas de la médula ósea requiere de complejos procesos que pueden resultar traumáticos para el paciente, lo que representa una importante limitante para su uso ^{3,18,22,24, 28-33}.



Cuadro 1: Trabajos de investigación relacionadas con las células madre mesenquimáticas derivadas de la médula ósea.

Autor	Ref.	Patrones			Tratamiento/Aplicación	Conclusiones	
		Nº de paciente	Biomaterial	Patología			Traumatismo
Ferdinand Parfitt	8	42	Combina las células de este tipo con biomateriales, principalmente el calcio.	Reabsorción ósea.		Elevación y aumento del piso del seno maxilar.	El uso de biomateriales es de gran importancia para un resultado novedoso en la regeneración con células madre aplicadas.
Cecile Ojerde.	3	13	Formación ósea, a través del calcio blástico principalmente.	Reabsorción mandibular.		Aplicación de injerto en la zona mandibular.	Los resultados obtenidos en pacientes confirman que la formación de hueso nuevo ha sido un suceso muy significativo, sin dejar secuelas adversas.
Guadalupe Gas Illio-Cardiel.	20	10	Ácido poliláctico, ácido poliláctico y polidioxanona.		Defectos óseos especialmente en fracturas mandibulares.	Fijación mandibular y aplicación de injerto.	La ingeniería de tejidos y la terapia celular, plantea la posibilidad de implantar tejido vivo para reconstrucción ósea, imitando componentes formadores de hueso para obtener respuestas celulares ideales para formación ósea.
Mona H. Seftonian,	18	17	Barra de colágeno, en dosis unitaria (xmyelocel-T) (10 mD) mezclado con fibroblastos de la mandíbula.	Reabsorción ósea y paladar hendido.		Transplante óseo y extracción de injerto. No funcionó para el paladar hendido.	La capacidad de las células madre para tratar defectos alveolares grandes es segura, sin embargo, su capacidad de reconstrucción es limitada.
Miguel Veilla Lopez	11	9	Injerto con hueso ilíaco	Reabsorción extrema de hueso, e insuficiencia ósea del maxilar.		Insertión de implantes para el relleno del defecto.	El implante de células madre multipotenciales es una técnica que precisa de una preparación meticulosa y un control exhaustivo de cada caso, pero que da resultados altamente positivos tanto si se utilizan concentrados de células madre como si se utiliza concentrado de médula.
Danell Kögler.	16	12	No se mencionó ningún tipo de biomaterial.	Defectos alveolares grandes en pacientes con antecedentes de paladar hendido o trauma craneocéfalo.		Injerto de bloque autólogo convencional o terapia con células madre, para la aplicación de implantes.	Los enfoques de terapia celular han sido satisfactorios y beneficiosos cuando se refiere a regeneración ósea. Protocolos de aislamiento y expansión pueden producir poblaciones celulares consistentes.
Thiago Alro De Oliveira	24	15	No se mencionó ningún tipo de biomaterial.	Alofta de maxilares		Elevación del seno maxilar.	El uso de un proceso de centrifugación simple o doble, combinado con un injerto para la elevación del seno maxilar puede resultar una reparación ósea más adecuada.
Arévalo J	33	23	Se utilizaron factores de crecimiento como plaquetas, transformante beta y derivados de insulina.	Reabsorción localizada.		Regeneración ósea a través de cultivos celulares.	Población de células adherentes de médula ósea que forman parte del estroma medular, con características fibroblásticas denominadas unidades formadoras de colonias de fibroblastos.
Nazli Yosupo	2	202	Vimentina y Fibronectina	Heridas cutáneas superficiales y pérdida ósea.		Rehabilitación celular.	La ingeniería de tejido óseo es una estrategia alternativa potencial en la regeneración ósea y la reparación de defectos óseos, sin embargo, se toma en cuenta posibles aplicaciones terapéuticas de células madre de sangre periférica para regeneración ósea.
Danell Kögler	32	30	CD90 (proteína anclada a glucosililinositol) p-irradiado, andamio de fosfato	Deficiencias óseas del seno maxilar.		Transplante de células autólogas para aumento de seno maxilar.	El CD90+ ofrece potencial para acelerar y mejorar la calidad ósea de ingeniería de tejidos en otros defectos y deficiencias óseas craneocéfalo.
Angelika Wilkburger	28	7	Colágeno	Alofta bilateral del maxilar posterior.		Aplicación de injerto óseo.	Las concentraciones derivadas de células madre se consideran óptimas en cuanto debido a sus propiedades osteoinductivas y osteoconductoras que favorecen al tratamiento, obteniendo resultados positivos.
Luis Miguel Redondo	21	9	Andamio recubierto (BioMax)	Quistes óseos maxilares con vestigio mesenquimal.		Aplicación de andamios para reducción de quistes óseos	El armazón de suero recubierto BioMax que contiene células diferenciadas osteogénicamente es un tratamiento promisorio para la pérdida ósea. El protocolo de producción celular compatible con el hueso alveolar autólogo es fácil y reproducible, evitando problemas de contaminación bacteriana y fúngica.
C. JAKO BSEN	29	93	Colágeno, calcio y plasma rico en plaquetas	Aumento de senos paranasales, cresta alveolar y pérdida dental.		Preparación alveolar para implante dental.	No siempre es posible trasplantar tejido autólogo para recuperar la función y la estética. El uso de células madre mesenquimáticas es una opción novedosa en cirugía reconstructiva, pero no hay evidencia concluyente que sugiera qué método es el más ético y predecible para crear hueso.
Robert Marx	30	40	Glicoproteínas (CD34+, CD44+, CD90+, CD133+) y esponjas de colágeno	Pérdida ósea craneomandibular		Aplicación de injerto de ingeniería tisular.	Es las glicoproteínas funcionan como una señalización para las células mesenquimáticas obteniendo mayor eficacia en sus características osteoprogenitoras.
Sebastian Sauerbier	22	26	BBM	Alofta de senos maxilares		Aumento de seno maxilar para aplicación de implante	La regeneración del hueso requiere un andamio adecuado. Así como las células que son capaces de unirse al andamio, proliferar y diferenciarse. La dinámica de la curación ósea es controlada por factores de crecimiento.

Células madre mesenquimáticas derivadas de la pulpa dental

A raíz de los estudios que demuestran la efectividad de las células madre mesenquimáticas derivadas de la médula ósea, surge la idea de aislar las poblaciones celulares multipotenciales localizadas en el tejido pulpar de los dientes maduros, pues sus características cumplen con los parámetros necesarios para llevar a cabo un proceso de diferenciación ^{1, 12, 17, 34, 35}.

Según los estudios que sustentan este trabajo, El uso terapéutico de las células mesenquimáticas derivadas de la pulpa dental, demuestran altos niveles de efectividad, gracias a su correcta interacción con los biomateriales y medios de cultivo, su fácil acceso, escasa morbilidad y capacidad de diferenciación en un determinado periodo de tiempo. Estos estudios en su mayoría vienen dados tras la extracción de terceros molares, dientes supernumerarios y primarios. Es importante destacar que si las células clonogénicas se aíslan durante la formación de la corona son más proliferativas ^(5,10,15, 36). No obstante, el paciente solo podría disponer de estas células si cuenta con dientes supernumerarios, primarios o terceros molares, lo cual restringe su implementación terapéutica.

A continuación, en el cuadro N° 2 se detallan las investigaciones relacionadas al contenido expuesto.

Cuadro 2: Trabajos de investigación enfocados en células madre mesenquimáticas derivadas de la pulpa dental.

Autor	Ref.	Patrones			Conclusiones	
		Nº de pacientes	Biomateriales	Patología		
Natalia Carrillo-Mendigafio	12	30	Colágeno tipo I		Concentraciones de sustratos aplicados al cultivo celular	La capacidad de osteodiferenciación de estas células fue dependiente de las concentraciones de los sustratos aplicados al cultivo.
Laura Tomasello	10	49	Depósito de calcio en células, citocinas y proteínas proinflamatorias	Enfermedad periodontal crónica infecciosa	Aislamiento de células para regeneración de tejido afectado.	Se utiliza como fuente de células madre propiedades intactas. No solo se preservó sino que se incrementó por la sobreexpresión de varias chaperonas proinflamatorias dependientes de citocinas y proteínas.
Magallanes, Fabian	1	30		Pérdida de mineralización de tejidos duros.	Aislamiento y cultivo de células para biomineralización dental.	Es posible aislar células madre adultas con características clonogénicas. Son capaces de recibir estímulos para inducir su diferenciación celular, formando tejido mineral similar al depositado por las células que darán origen a la dentina o tejidos mineralizados como hueso y cemento radicular.
D'Aquino, De Rosa A.	17	100	Un andamio de esponja de colágeno para la reparación del tejido óseo oromaxilofacial	Reabsorción ósea bilateral de cresta alveolar distal al segundo molar seguido a la impactación del tercer molar.	Extracción de terceros molares para relleno de sitio de lesión.	Este estudio clínico demuestra que un biocomplejo de esponja de colágeno / DPC puede restaurar completamente los defectos óseos de la mandíbula humana e indica que esta población celular podría usarse para la reparación y / o regeneración de tejidos y órganos.
Murali Ramamoorthi,	5		Ibandronato y simvastatina como impulso para regeneración ósea	Reabsorción ósea generalizada.	Aplicación e inducción celular para regeneración ósea.	Las células madre derivadas de la pulpa dental fueron uno de los estudios más recomendados para la regeneración ósea, por las características de su ubicación y entorno celular.
Luiz Alexandre Chisini	35	1.157	Andamios con presencia de polímero polilactida	Reabsorción ósea.	Terapias regenerativas para rehabilitación de tejido periodontal y hueso alveolar	La regeneración ósea y periodontal puede ser exitosa presentando confirmaciones histológicas de regenerar tejido. La regeneración de la pulpa dental no fue logrado por revascularización; dicha terapia proporcionó solo tejido pulpar reparado.
Sun-Kyung Lee	34		Hemo-oxigenasa	Desmineralización dental.	Mineralización y protección de tejidos Dentales.	El estrés mecánico interviene significativamente en la osteodiferenciación, estimulando la actividad de estas células.
Sara Amghar-Maach	36	3	Proteína 2 (rhBMP-2)HGF (factor de crecimiento de hepatocitos)	Perdida de Tejido Periodontal.	Aplicación de injerto óseo.	Aumentar la inserción es la regeneración tisular guiada y la ingeniería tisular que podría ser un enfoque alternativo para ayudar en la regeneración de huesos funcionales vivos y estructuras periodontales.
Tatullo M	15	8	Sialoproteína dentinaria, fosforina dentinaria	Periodontitis crónica	Extracción de células a través de tercer molar.	El fenotipo de este grupo celular se asemeja a las células derivadas de la médula ósea.

Células madre mesenquimáticas derivadas de tejido adiposo

Estudios sugieren que el desarrollo hiperplásico del tejido adiposo corresponde a la existencia de una población unipotente de células progenitoras, los preadipocitos. Sin embargo, se ha identificado la existencia de células madre mesenquimáticas en el tejido adiposo. Estas células derivadas del mesodermo embrionario contienen un estroma que puede ser aislado con facilidad. Por lo cual, actualmente este tejido ha sido considerado una importante fuente de células clonogénicas ^{9, 14, 22, 25, 37, 38}.

Las células madre derivadas del tejido adiposo presentan similitudes con las de la médula ósea, ambos estromas contienen una población heterogénea de células madre mesenquimáticas con capacidad de diferenciación a varias progenies dependiendo de las condiciones de cultivo, además, resultan competentes no solo por su potencial de adaptación y capacidad proliferativa, sino también por su fácil acceso, ya que en la mayoría de las personas es posible extraer varios mililitros de grasa sin perjuicio estético, lo que permite una eficaz aplicación terapéutica ^{9,11, 22, 39, 40, 41}. A lo expuesto, se muestran los trabajos relacionados a este estudio en el cuadro N° 3.

Cuadro 3: Ensayos clínicos enfocados en células madre mesenquimáticas derivadas del tejido adiposo.

Autor	Ref.	Patrones				Tratamiento/Aplicación	Conclusiones
		N° de pacientes	Bio materiales	Patología	Traumatismo		
Henk-Jan Prins	14	10	Portadores de cerámica de fosfato de calcio.	Pacientes sin patologías, solo pérdidas dentarias.		Aplicación de implantes dentales y sustitutos óseos.	Estudios futuros con más pacientes y dosis más altas de células podría mejorar aún más la eficacia y abrir nuevas posibilidades para una variedad de hueso basado en células y aplicaciones de ingeniería de tejidos.
Maryam Rezaei Rad.	9	3	Calcio y proteínas			Extracción de almoadilla de grasa bucal para regeneración maxilofacial.	El uso de estas células, se considera como un tratamiento fácilmente aplicable y accesible, principalmente por su fácil obtención, el mayor interés es ser utilizado para la regeneración ósea en la región maxilofacial.
Miguel Velilla López	11	9	Injerto con hueso ilíaco	Reabsorción extrema de hueso, e insuficiencia ósea del maxilar.		Insersión de implantes para el relleno del efecto.	El implante de células madre aditas por técnicas necesita preparación meticulosa y control exacto pero que genera resultados altamente positivos tanto si las células implantadas son mesenquimales o si se utiliza un concentrado medular.
Itali M. Linero.	37	2	Hidrogel de plasma sanguíneo	Defectos óseos y cartilagosos.		Linaje osteogénico para regeneración.	Por su potencialidad osteogénica y sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antiapoptóticas, las células madre mesenquimales se han convertido en la principal herramienta de la terapia celular.
Jan Wolff	38	3	Fosfato beta-tricálcico (β-TCP), proteína morfogenética ósea humana (rhBMP-2)	Ameloblastomas (regenerar segmentos de la mandíbula).	Fracturas mandibulares	Aplicación de implantes dentales y osteostituciones con placas e injertos de fosfato.	Las osteostituciones con ayudas (β-TCP y rhBMP-2) permite usar para variedad de defectos mandibulares grandes.
C. JAKOBSEN	29	93	Colágeno, calcio y plasma rico en plaquetas	Aumento de senos paranasales, cresta alveolar y pérdida dental.		Preparación alveolar para implante dental.	No siempre es posible trasplantar tejido autólogo para recuperar la función y la estética. El uso de células madre mesenquimáticas es la opción adecuada en cirugía reconstructiva, pero hay evidencia concluyente que sugiere qué método es el más eficaz y predecible para crear hueso.
Tuomo Thesleff	23	4	Fosfato beta-tricálcico.	Defectos craneales frontal o frontalmente temporal.		Craneoplastia.	La combinación de material de almidón como el fosfato beta-tricálcico y las células madre autólogas derivadas de tejido adiposo constituye un modelo prometedor para la reconstrucción de grandes defectos craneales limáticos. El éxito de estos casos clínicos anima la forma de realizar más estudios y aplicaciones clínicas para corroborar este método exitoso.
Fahimeh Akhlaghi	41	9	Membranas amnióticas humanas (HAM).	Defectos óseos maxilomandibulares.		Injerto óseo de cresta ilíaca.	El uso combinado de HAM con células madre mesenquimales puede mejorar la regeneración ósea específicamente en la dimensión horizontal. Además, esta metodología reduce la cantidad de hueso autólogo y disminuye la reabsorción ósea secundaria.
A. Khojasteh	40	8	Membrana de colágeno.	Atrofia mandibular extensa.		Injertos de bloque óseo.	Los injertos de bloque óseo pueden aumentar la cantidad de formación de hueso nuevo y disminuir la reabsorción ósea secundaria en mandíbulas ampliamente atrofiadas.
MARKUS THOMAS ROJEWSKI	39	33	fosfato de calcio bifásico.	Reabsorción ósea.		Reconstrucción de la mandíbula antes de la colocación del implante dental.	La manipulación de este protocolo celular debe ser específico para obtener resultados concretos al momento del uso de células madre mesenquimáticas para la regeneración ósea extensa.



Cuadro 4: Unidad de análisis definidas para el estudio.

Artículo	Características
Uso terapéutico de células madre en la regeneración ósea y de tejidos dentales. Duarte M.26.	<ul style="list-style-type: none"> • Principales avances relacionados con la regeneración. • La viabilidad y éxito del tratamiento aún tiene que ser perfeccionado. • Las células madre son importantes para estimular la regeneración de los tejidos en el individuo adulto, incluidos los tejidos óseos mandibulares afectados por enfermedad oral.
Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells and Novel Supportive Therapies for Oral Bone Regeneration Miguel Padial-Molina. 4	<ul style="list-style-type: none"> • La regeneración ósea es necesaria antes del tratamiento con implantes dentales debido a la falta de cantidad y calidad adecuadas del hueso. • Las tecnologías de trasplante celular pueden ayudar a superar las limitaciones de autoinjertos, xenoinjertos, aloinjertos y materiales aloplásticos. • El uso de estas técnicas debería ser más estudiado en escenarios clínicos más desafiantes, bien diseñados y estandarizados, potencialmente en combinación con nuevas técnicas de andamiaje y moléculas bioactivas para mejorar los resultados finales.
Osteogenic Potential of Dental Mesenchymal Stem Cells in Preclinical Studies: A Systematic Review Using Modified ARRME and CONSORT Guidelines Murali Ramamoorthi.	<ul style="list-style-type: none"> • Las construcciones de ingeniería de tejidos basadas en células madre dentales están surgiendo como una alternativa prometedora para transferencia ósea autóloga para el tratamiento de defectos óseos.
CÉLULAS MADRE EN ODONTOLOGÍA (STEMCELLS IN DENTISTRY) Jaime Rendón. 6.	<ul style="list-style-type: none"> • La era moderna ofrece un enfoque novedoso que permite la restauración de tejidos y estructuras perdidas mediante el uso de la ingeniería de tejidos, desde distintas áreas, como la terapia con células madre, la biología molecular y la biología celular, que los tejidos dañados o perdidos sean reparados o reemplazados usando tejidos naturales del mismo paciente.
Cell therapy for orofacial bone regeneration: A systematic review and meta-analysis Siddharth Shanbhag. 7.	<ul style="list-style-type: none"> • El efecto de la terapia celular en términos de regeneración ósea orofacial, es más efectivo con injerto con andamios de biomateriales que con hueso autógeno.
Extraction Socket Preservation Using Growth Factors and Stem Cells: a Systematic Review Mindaugas Pranskunas. 13.	<ul style="list-style-type: none"> • El uso de células madre mesenquimales o moléculas osteogénicas bioactivas favorece la regeneración ósea después de la extracción del diente. • Los estudios futuros deberían incluir la estandarización de la selección y purificación de células madre mesenquimales, así como los métodos de dosificación y administración de moléculas bioactivas.
Perspectivas del Tratamiento con Células Madre en la Medicina Regenerativa.19. Ríos V.. 19.	<p>un crecimiento logarítmico, diversificándose también su uso a la restauración de muchos otros tejidos u órganos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se considera que pueden ser la solución a variados problemas médicos. Concisamente, las células troncales tienen grandes expectativas dentro de la medicina regenerativa; algunas para la aplicación clínica y otras para el uso en la medicina experimental.
Mandibular distraction osteogenesis assisted by cell-based tissue engineering: a systematic review B.C. Tee. 27.	<ul style="list-style-type: none"> • Los materiales de injerto sintéticos se utilizan como alternativa de tratamiento, pero actualmente todavía son inferiores al hueso nativo en biocompatibilidad y osteoconductividad.
Revisão sistemática sobre o uso de células-tronco mesenquimais em terapias de perdas ósseas. Igor luco CASTRO-SILVAI. 25.	<ul style="list-style-type: none"> • La médula ósea sigue siendo la principal fuente de células madre mesenquimales tisulares (79.31%), caracterizadas por adherencia, inmunotipaje y multipotencia. • Los estudios clínicos tienen resultados positivos relacionados en el tratamiento de defectos periodontales, deficiencia de la cresta alveolar, hendidura alveolar congénita, extensa defectos craneales, elevación del seno maxilar y atrofia mandibular después de la radiación.
. Association of collagen with calcium phosphate promoted osteogenic responses of osteoblast-like MG63 cells.31. Hong Y. 31.	<ul style="list-style-type: none"> • Se demostró que la película de colágeno induce favorablemente la diferenciación y osteointegración de los osteoblastos, promoviendo la capacidad osteogénica de estas células.
Translation of a standardized manufacturing protocol for mesenchymal stromal cells: A systematic comparison of validation and manufacturing data. Rojewski MT 39.	<ul style="list-style-type: none"> • El uso clínico de las células madre mesenquimáticas recién preparadas, fabricadas de acuerdo con un protocolo estandarizado y validado, es factible para la regeneración ósea.

Es importante tomar en consideración que estos estudios son sensibles a presentar limitaciones o alteraciones de acuerdo con la investigación, puesto que existen muchas variables que comprueban que el estudio de células madre tiene un amplio contexto; en cuanto a la línea en que van a ser aplicadas, ya sea por el método de estudio, por su evolución, o los resultados esperados tomando en cuenta el biomaterial que puede variar desde su cantidad, como aplicación, el tipo de paciente, la patología entre otras. Son numerosas las características a evaluar cuando hablamos de células madre por lo que es necesario ampliar la cantidad de estudios, los materiales aliados y su aplicación, demostrando que es un tratamiento innovador en la salud general de individuo.

A lo largo de esta investigación se demostró que de los 41 artículos seleccionados, 30 se clasificaron según su origen, evaluando la efectividad de cada uno de ellos, coincidiendo que las células madres tienen una alta efectividad cuando se habla de regeneración y proliferación, arrojando un 75 % de fiabilidad y credibilidad, puesto que 11 de estos artículos fueron organizados de manera generalizada, por no especificar un origen celular, ni patologías o biomateriales, como se refiere en el cuadro N° 4; sin embargo, la totalidad de artículos seleccionados demostró el alto nivel de potencial en el uso de células madres para la regeneración de la zona cráneo-facial.

DISCUSIÓN

En la actualidad, no se ha registrado una revisión sistemática que integre las propiedades de las CMM, con el fin de ser aplicadas en la regeneración de tejidos óseos, por lo cual, el objetivo de este estudio fue describir la procedencia, características y el comportamiento de las CMM aplicadas en la regeneración ósea guiada en la región cráneo facial basados en una revisión sistemática en la evidencia disponible en la literatura, brindando así formación de interés para futuras investigaciones.

A partir de los resultados del presente artículo, los autores Linero *et al.*³⁷, Rezai *et al.*⁹ y Velilla *et al.*¹¹, concuerdan y demuestran que las CMM, son células multipotenciales y maduras con gran potencial regenerativo. Han sido agrupadas en esta investigación a partir de su lugar de aislamiento, por lo que se han destacado, las CMM derivadas de la médula ósea, pulpa dental y tejido adiposo.

La totalidad de los autores consultados que sustentan esta investigación clasifican las células de acuerdo al lugar de procedencia, andamios y biomateriales utilizados, asegurando que las CMM provenientes de la médula ósea, pulpa dental y tejido adiposo, han manifestado ser capaces de adaptarse a distintos biomateriales específicos como el colágeno, el calcio y el fósforo; y de esta manera dar lugar a su aplicación terapéutica y regenerar el tejido óseo del área afectada por alguna patología, traumatismo o anomalía congénita.

Por otra parte, se puede observar que Ramamorthi *et al.*⁵, asegura que la aplicación de las CMM derivadas de la pulpa dental resulta altamente eficiente por su facilidad de acceso, mientras que Tatullo *et al.*¹⁵, plantea que los nichos de las células madre ubicados en cavidad bucal son de difícil obtención, lo que puede disminuir su vigor.

Es importante mencionar que la obtención de las CMM resulta de gran importancia para su aplicación clínica, ya que, estas difieren en cuanto a su accesibilidad, la mayoría de los autores e investigaciones que respaldan esta revisión sistemática sugieren que las células derivadas de la médula ósea a pesar de tener una elevada capacidad de osteodiferenciación son de difícil acceso, pues deben atravesar un complejo proceso de alcance.

A su vez, es necesario para el paciente contar con dientes primarios, supernumerarios o terceros molares para disponer de CMM derivadas de la pulpa dental lo que representa una limitante para su implementación. Por otro lado, las células de tejido adiposo son las más viables en cuanto a obtención pues, éstas se encuentran en gran cantidad y son de fácil acceso.

Los métodos más utilizados según la evidencia disponible en la actualidad, son aquellos que involucran las células derivadas de la médula ósea, pues por su morfogénesis, los expertos las categorizan como las células con mayor eficacia y potencial regenerativo al estar incluidas y almacenadas en el tejido óseo.

Como se puede observar en los resultados de la presente revisión, la región maxilar y mandibular son las zonas más experimentadas en el empleo de estas técnicas regenerativas en pacientes odontológicos, demostrando la eficacia de este método. Aunque es necesario mencionar que no son procedimientos utilizados rutinariamente por los especialistas.

La aplicación de células madre derivadas de la médula ósea comprende tratamientos tales como: la elevación del seno maxilar, la fijación mandibular, la aplicación de injertos y la extracción de los mismos, la preparación alveolar para la inserción de implantes dentales y la aplicación de andamios para la reducción de quistes óseos.

Las células madre derivadas de la pulpa dental se han utilizado en menor proporción para la regeneración de tejidos; sin embargo, los estudios indican que las mismas han sido aplicadas para regenerar lesiones óseas ocasionadas tras la extracción de terceros molares y en terapias regenerativas que demandan rehabilitar zonas afectadas debido a enfermedad periodontal y reabsorción ósea.

Las células madre derivadas del tejido adiposo se han utilizado con el fin de regenerar diversas áreas en cavidad bucal, dando origen a tratamientos tales como, la preparación alveolar para la inserción de implantes. Del mismo modo Thesleff *et al.*²³, demuestra su eficacia al implementar esta técnica regenerativa para la reparación quirúrgica de defectos craneales.

Los estudios seleccionados para realizar esta investigación, no buscan implementar la regeneración ósea guiada con el objetivo de devolver la funcionalidad absoluta en la patología o traumatismo que presente el paciente, pues estos, se centran en solo ocupar el espacio del hueso perdido para lograr la óptima rehabilitación de una región específica.

Es importante mencionar que la mayoría de los artículos que arrojó la búsqueda electrónica resultaron estudios *in vitro*, lo que representa una limitante para la elaboración de esta revisión sistemática, ya que a pesar de que son investigaciones relevantes con información de interés sobre el tema, restan confiabilidad al estudio, lo cual redujo la posibilidad de ampliar esta investigación basada en resultados *in situ*.

CONCLUSIONES

- Las células madre mesenquimáticas poseen una especial capacidad de diferenciación que les confiere un potencial uso para la regeneración celular de tejidos y para que este proceso sea exitoso es necesario usar un medio inductor y disponer de un andamio apropiado para que las células huésped dispongan de un ambiente apropiado para la multiplicación.
- Las células madre mesenquimáticas provenientes de la medula ósea cuentan con una gran capacidad de diferenciación pero su obtención de procedimientos de alto riesgo y de un elevado grado de dificultad.
- Las células madre mesenquimáticas de la pulpa dental poseen igualmente capacidad de diferenciación pero su acceso se ve limitado por requerir de dientes primarios supernumerarios o terceros molares.
- Las células madre que provienen del tejido adiposo poseen un efectivo potencial de adaptación y proliferación y son de fácil acceso.
- La zona cráneo-facial puede ser regenerada a partir de células madre mesenquimáticas, según las investigaciones revisadas; la adherencia plástica, los marcadores y la diferenciación mesenquimatososa se expresaron correctamente y sus aplicaciones a fin de devolver la funcionalidad en áreas lesionadas por diversos factores, donde cabe destacar métodos como la elevación del seno maxilar, la fijación mandibular, aplicación y extracción de injertos, utilización de andamios para la reducción de quistes óseos y la preparación alveolar para la inserción de implantes dentales.

RECOMENDACIONES

- Se sugiere realizar estudios clínicos sobre la aplicación de células madre mesenquimáticas para la regeneración ósea guiada, evaluando el biomaterial más efectivo para la osteoconducción y osteoinducción.

AGRADECIMIENTOS

Ante todo, agradecemos a la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes por abrirnos sus puertas y brindarnos formación de calidad a pesar de la gran problemática que enfrenta nuestro país actualmente. Del mismo modo agradecemos al Departamento de Investigación de la Facultad de Odontología por su supervisión y apoyo durante la elaboración de este artículo, mencionando que no se contó con ninguna fuente de financiación.

REFERENCIAS

1. Magallanes F, Carmona B, Álvarez M. Aislamiento y caracterización parcial de células madres de pulpa dental. Revista odontológica mexicana [internet]. 2010 (citado el 17 oct 2019); 14 (1): 15-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2010/uo101c.pdf>
2. Yosupov N, Haimov H, Juodzbaly G. Mobilization, Isolation and Characterization of Stem Cells from Peripheral Blood: a Systematic Review. J Oral Maxillofac Res [internet]. 2017 (citado el 24 oct 2019); 8 (1):2. Disponible en: <https://doaj.org/article/8ef231eca5174579921c4a1b72f68ef7>
3. Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, Rojewski M, Gjengedal H, Ahmed M, Feng X et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. Stem Cell Research & Therapy [internet]. 2018 (citado el 17 oct 2019); 9:213. Disponible en: <https://doaj.org/article/680834cf92014bbdaa3db550eb84b129>
4. Padiál M, Valle F, Lanis A, Mesa F, Dohan D, Wang H, Galindo P. Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells and Novel Supportive Therapies for Oral Bone Regeneration. BioMed Research International [internet]. 2015 (citado el 24 oct 2019); 2015 (Article ID 341327):16. Disponible en: <https://doaj.org/article/c2a46249cda04dad887d5a3463b52ac3>
5. Ramamoorthi M, Bakkar M, Jordan J, Tran . Osteogenic Potential of Dental Mesenchymal Stem Cells in Preclinical Studies: A Systematic Review Using Modified ARRIVE and CONSORT

- Guidelines. Stem Cells International [internet]. 2015 (citado el 17 oct 2019); 2015 Article ID 378368: 28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106427>
6. Rendón J, Jiménez L, Urrego P. Células madre en odontología. Rev. CES Odont. [internet]. 2011 (citado el 17 oct 2019); 24(1):51-58. Disponible en: <file:///G:/FACULTAD/INVESTIGACION/ART%20ESPA%C3%91OL/C%C3%A9lulas%20madre%20en%20odontolog%C3%ADa.pdf>
 7. Shanbhag S, Suliman S, Pandis N, Stavropoulos A, Sanz M, Mustafa K. Cell therapy for orofacial bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology [internet]. 2019 (citado el 17 oct 2019); 46(Suppl. 21):162–182. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30623455>
 8. Feridoun P, Yazdani J, Maleki S. Applications of Mesenchymal Stem Cells in Sinus Lift Augmentation as a Dental Implant Technology. Stem Cells International [internet]. 2018 (citado el 17 oct 2019); 2018 (Article ID 3080139): 7. Disponible en: <https://doaj.org/article/2768ef166bd1493ba8b8c447c356d82c>
 9. Rezai M, Bohlooli M, Akhavan M, Anbarlou A, Nazeman P, Khojasteh A. Impact of Tissue Harvesting Sites on the Cellular Behaviors of Adipose-Derived Stem Cells: Implication for Bone Tissue Engineering. Stem Cells International [internet]. 2017 (citado el 24 oct 2019); 2017 (Article ID 2156478): 9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2017/2156478/>
 10. Tomasello L, Mauceri R, Coppola A, Pitrone M, Pizzo G, Campisi G, *et al.* Mesenchymal stem cells derived from inflamed dental pulpal and gingival tissue: a potential application for bone formation. Stem Cell Research & Therapy [internet]. 2017 (citado el 17 oct 2019); 8:179. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-017-0633-z>
 11. Velilla M, Molina E, Miralles A, García J, Pozo M, Castella C. Células madre adultas (mesenquimales y nucleadas). Aplicación al campo de la regeneración ósea maxilar en Implantología. Gaceta dental [internet]. 2006 (citado el 24 oct 2019) 173. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/39274963_Celulas_madre_adultas_mesenquimales_y_nucleadas_Aplicacion_al_campo_de_la_regeneracion_osea_maxilar_en_Implantologia
 12. Carrillo N, García D, Otero L. Aislamiento y capacidad de osteodiferenciación de las células madres prevenientes del ligamento periodontal y pulpa dental. Revista CES Odontología [internet]. 2015 (citado el 17 oct 2019); 28 (2). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5284604>
 13. Galindo P, Padiá M, Pranskunas M. Extraction Socket Preservation Using Growth Factors and Stem Cells: a Systematic Review. Journal of oral. & maxillofacial research [internet]. 2015 (citado el 17 oct 2019); 10(3):833–848. Disponible en: <https://doaj.org/article/3f1e3446ce3a4407a270fa3eae19c3eb>
 14. Prins H, Schulten E, Bruggenkate C, Klein-nulend J, Helder M. Bone Regeneration Using the Freshly Isolated Autologous Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Combination With Calcium Phosphate Ceramics. Stem cells translational medicine [internet]. 2016 (citado el 17 oct 2019); 5:1362–1374. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388241>

15. Tatullo M, Falisi M, Amantea M, Rastelli C, Paduano F, Marrelli M. Dental pulp stem cells and human periapical cyst mesenchymal stem cells in bone tissue regeneration: comparison of basal and osteogenic differentiated gene expression of a newly discovered mesenchymal stem cell lineage. *Journal of biological regulators & homeostatic agents* [internet]. 2015 (citado el 17 oct 2019); 29(3): 713-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26403412>
16. Kaigler Darnell, Pagni G, Ho C, Braun T, Holman L, Tarle S, Bartel R, *et al.* Stem Cell Therapy for Craniofacial Bone Regeneration: A Randomized, Controlled Feasibility Trial. *CellTransplant* [internet]. 2013 (citado el 17 oct 2019); 22(5): 767–777. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776413>
17. [D’Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A, *et al.* Human mandible bone defect repair by the grafting of dental Pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. *European Cells and Materials* \[internet\]. 2009 \(citado el 17 oct 2019\); 18: 75-83. Disponible en:](#)
18. Bajestan M, Rajan A, Edwards S, Aronovich S, Cevidanes L, Kaigleret A, *et al.* Stem cell therapy for reconstruction of alveolar cleft and trauma defects in adults: A randomized controlled, clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* [internet]. 2017 (citado el 17 oct 2019); 19:793–801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28656723>
19. [Ríos V, Pacheco C, Nevárez M, Nevárez A. Perspectivas del Tratamiento con Células Madre en la Medicina Regenerativa. *Centro de Investigación Médico-Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Chihuahua* \[internet\]. 2015 \(citado el 17 oct 2019\); Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/273756426>](#)
20. Castillo G, López A , Saucedo J, Fuentes C, Michel L , Irusteta L et a. Bone regeneration in mandibular fractures after the application of autologous mesenchymal stem cells, a randomized clinical trial. *Dental Traumatology* [internet]. 2017 (citado el 25 oct 2019); 2017(33): 38–44. Disponible en: <file:///G:/FACULTAD/INVESTIGACION/ART%20INGL%C3%89S%20OLD/Bone%20regeneration%20in%20mandibular%20fractures.pdf>
21. Redondo L., García V., Peral B., Verrier A., Becerra J., Sánchez A., et al. Repair of maxillary cystic bone defects with mesenchymal stem cells seeded on a cross-linked serum scaffold. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* [internet]. 2018 (citado el 29 nov 2019); 46(2): 222–229. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229365>
22. Sauerbier S., Rickert D., Gutwald R., Nagursky H., Oshima T., Xavier S., et al. Bone Marrow Concentrate and Bovine Bone Mineral for Sinus Floor Augmentation: A Controlled, Randomized, Single-Blinded Clinical and Histological Trial—Per-Protocol Analysis. *Tissue Engineering Part A* [internet]. 2011 (citado el 29 nov 2019); 17(17-18): 2187–2197. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21529247>
23. Thesleff T., Lehtimäki K., Niskakangas T., Mannerström B., Miettinen S., Suuronen R., et al. Cranioplasty With Adipose-Derived Stem Cells and Biomaterial: A Novel Method for Cranial

- Reconstruction. *Neurosurgery* [internet]. 2011 (citado el 29 nov 2019); 68(6): 1535–1540. Disponible en: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article-abstract/68/6/1535/2607592>
24. De Oliveira T., Aloise A., Orosz J., de Mello e Oliveira R., de Carvalho P., Pelegrine A. Double Centrifugation Versus Single Centrifugation of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Sinus Floor Elevation: A Pilot Study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* [internet]. 2016 (citado el 03 dic 2019); 31(1): 216–222. Disponible en: <https://doi.org/10.11607/jomi.4170>
 25. Castro I, Coutinho L, Granjeiro J. Revisão sistemática sobre o uso de células-tronco mesenquimais em terapias de perdas óseas. *Innov Implant J, Biomater Esthet* [internet]. 2010 (citado el 03 dic 2019); 5(3): 29-34. Disponible en:
 26. Duarte M. González N. Mateus G. Sarmiento L. Pinzón, J. Malaver, P. Uso terapéutico de células madre en la regeneración ósea y de tejidos dentales. *Journal Odontológico Colegial* [internet]. 2009 (citado el 29 nov 2019); (4): 20-24. Disponible en: <http://168.197.71.227/index.php/joc/article/view/61/61>
 27. Tee B, Sun Z. Mandibular distraction osteogenesis assisted by cell-based tissue engineering: a systematic review. *Orthod Craniofac Res.* [internet]. 2015 (citado el 29 nov 2019); 18(01): 39–49. Disponible en: <https://doi:10.1111/ocr.12087>.
 28. Wildburger, A., Payer, M., Jakse, N., Strunk, D., Etchard-Liechtenstein, N., & Sauerbier, S. Impact of autogenous concentrated bone marrow aspirate on bone regeneration after sinus floor augmentation with a bovine bone substitute – a split-mouth pilot study. *Clinical Oral Implants Research* [internet]. 2013 (citado el 25 nov 2019); 25(10): 1175–1181. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875876>
 29. Jakobsen C., Sørensen J. A., Kassem M., Thygesen T. H. Mesenchymal stem cells in oral reconstructive surgery: a systematic review of the literature. *Journal of Oral Rehabilitation* [internet]. 2013 (citado el 29 nov 2019); 40(9): 693–706. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834336>
 30. Marx R., & Harrell D. Translational Research: The CD34+ Cell Is Crucial for Large-Volume Bone Regeneration from the Milieu of Bone Marrow Progenitor Cells in Craniomandibular Reconstruction. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* [internet]. 2014 (citado el 29 nov 2019); 29(2): e201–e209. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683583>
 31. Hong Y., Chun J., Lee W. Association of collagen with calcium phosphate promoted osteogenic responses of osteoblast-like MG63 cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [internet]. 2011 (citado el 03 dic 2019); 83(2), 245–253. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776510006594>
 32. Kaigler D., Avila-Ortiz G., Travan S., Taut A., Padial-Molina M., Rudek I., et al. Bone Engineering of Maxillary Sinus Bone Deficiencies Using Enriched CD90+ Stem Cell Therapy: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* [internet]. 2015 (citado el 03 dic 2019); 30(7): 1206–1216. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2464>
 33. Arévalo J, Páez D, Rodríguez V. Evaluación de características morfológicas e inmunofenotipo de células madre mesenquimales en cultivo obtenidas a partir de sangre de cordón umbilical y médula

- ósea. Pontificia Universidad Javeriana [internet]. 2007 (citado el 03 dic 2019); 5(8): 114-126. Disponible en: <http://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/380/1162>
34. Lee, S, Lee, C., Kook, Y., Lee, S., Kim, E. Mechanical stress promotes odontoblastic differentiation via the heme oxygenase-1 pathway in human dental pulp cell line. *Life Sciences* [internet]. 2010 (citado el 03 dic 2019); 86(3-4): 107–114. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320509004688>
35. Chisini L, Muniz M, Grazioli G, Schmidt A, Varella R, Morello L, *et al.* Bone, Periodontal and Dental Pulp Regeneration in Dentistry: A Systematic Scoping Review. *Brazilian Dental Journal* [internet]. 2019 (citado el 03 dic 2019); 30(2): 77-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201902053>
36. Amghar S, Gay-Escoda C, Sánchez M. Regeneration of periodontal bone defects with dental pulp stem cells grafting: Systematic Review. *J Clin Exp Dent* [internet]. 2019 (citado el 03 dic 2019); 11(5):373-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4317/jced.55574>
37. Linero I, Doncel A, Chaparro O. Proliferación y diferenciación osteogénica de células madre mesenquimales en hidrogeles de plasma sanguíneo humano. *Biomédica* [internet]. 2014 (citado el 17 oct 2019); 34:67-78. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1465>
38. Wolff J, Sándor GK, Miettinen A, Tuovinen VJ, Mannerström B, Patrikoski M, *et al.* GMP-level adipose stem cells combined with computer-aided manufacturing to reconstruct mandibular ameloblastoma resection defects: Experience with three cases. *Ann Maxillofac Surg* [internet]. 2013 (citado el 03 dic 2019); 3:114-25. Disponible en: <http://www.amsjournal.com/text.asp?2013/3/2/114/119216>
39. Rojewski M., Lotfi R., Gjerde C., Mustafa K., Veronesi E., Ahmed A., *et al.* Translation of a standardized manufacturing protocol for mesenchymal stromal cells: A systematic comparison of validation and manufacturing data. *Cytherapy* [internet]. 2019 (citado el 03 dic 2019); 21: 468-482. Disponible en: [https://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249\(19\)30037-4/fulltext](https://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249(19)30037-4/fulltext)
40. Khojasteh A., Sadeghi N. Application of buccal fat pad-derived stem cells in combination with autogenous iliac bone graft in the treatment of maxillomandibular atrophy: a preliminary human study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [internet]. 2016 (citado el 03 dic 2019); 45(7):864–871. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502716000242>
41. Akhlaghi F., Hesami N., Rad M. R., Nazeman P., Fahimipour F., Khojasteh, A. Improved Bone Regeneration through Buccal Fat Pad-derived MSC-loaded Amniotic Membrane as an adjuvant in Maxillomandibular Reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. [internet]. 2019 (citado el 03 dic 2019); 44: 1266-1273. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1010518218311545>

