

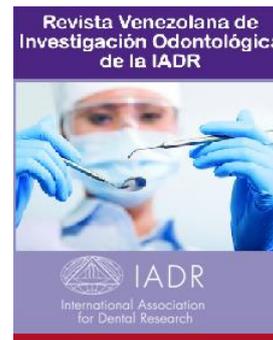


Depósito Legal: ppi201302ME4323

ISSN: 2343-595X

Revista Venezolana de Investigación Odontológica de la IADR

<http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Efectividad de las células madre en la regeneración de raíces dentales. Revisión sistemática en estudios preclínicos

Rosmary Mercedes Quintero Espinoza

1. Residente del Postgrado de Rehabilitación bucal. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
2. Tesista de la Maestría en Educación mención Informática y Diseño Instruccional. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
3. Profesora de la cátedra de Prostodoncia. Facultad de Odontología de Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. rosma.mqe@gmail.com

RESUMEN

Historial del artículo

Recibo: 02-10-24

Aceptado: 03-11-24

Disponible en línea:
01-12-2024

Palabras Clave:
células madre,
células
mesenquimales,
regeneración,
raíces dentales,
raíces biológicas.

Introducción: El uso de células madre en la reparación de tejidos ofrece oportunidades para regenerar una raíz biológica y sus tejidos periodontales con la finalidad de restaurar la pérdida de dientes. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de las células madre en la regeneración de raíces dentales. **Metodología:** Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos bibliográficas siguientes: MEDLINE, Scholar Google, Springer, SciELO, Dianet. La búsqueda se realizó en los estudios publicados en los últimos 5 años, en idioma inglés. **Resultados:** En total se incluyeron 7 artículos experimentales, aplicados en ratas, cerdos y macacos Rhesus. Se evidenció que el uso de células madre mesénquimas: folículo dental (DFC); ligamento periodontal (PDL); pulpa dental (DPSC); folículo periapical (PAFSC); y diente temporal exfoliado (SHED); en combinación con andamiajes como: matriz de dentina tratada (TDM); fosfato tricálcico de hidroxiapatita (HA/TCP); o hueso cerámico bovino CBB tienen la capacidad de multidiferenciación y autorrenovación en la regeneración de raíces dentales. **Conclusión:** El uso de células madre y andamiajes tienen un potencial regenerativo eficiente. Sin embargo, los procedimientos de ingeniería de tejidos deben optimizarse aún más para mejorar la tasa de éxito. Se evidencia la necesidad de desarrollar nuevos estudios preclínicos sobre regeneración de raíces dentales.

Effectiveness of stem cells in the regeneration of dental roots. Systematic review of preclinical studies

ABSTRACT

Introduction: The use of stem cells in tissue repair offers opportunities to regenerate a biological root and its periodontal tissues in order to restore tooth loss. **Purpose:** To evaluate the effectiveness of stem cells in the regeneration of dental roots. **Methods:** An electronic search was carried out in the following bibliographic databases: MEDLINE, Scholar Google, Springer, SciELO, Dianet. The search was carried out in studies published in the last 5 years, in English. **Results:** A total of 7 experimental articles were included, applied in rats, pigs and rhesus macaques. It was evidenced that the use of mesenchymal stem cells: dental follicle (DFC); periodontal ligament (PDL); dental pulp (DPSC); periapical follicle (PAFSC); and exfoliated deciduous tooth (SHED). In combination with scaffolds such as: treated dentin matrix (TDM); hydroxyapatite tricalcium phosphate (HA/TCP); or bovine ceramic bone CBB they have the capacity for multidifferentiation and self-renewal in the regeneration of dental roots. **Conclusions:** The use of stem cells and scaffolds have a regenerative and efficient potential, however, tissue engineering procedures should be further optimised to improve the success rate. The need for further preclinical studies on dental root regeneration is evident.

Keyword: stem cells, mesenchymal cells, regeneration, dental roots, biological roots.

1. Introducción

La raíz del diente cumple un papel importante en la masticación y el mantenimiento de la estabilidad del diente. Es la base estructural de un diente funcional, debido a que sin la raíz del diente, la corona no puede cumplir sus funciones fisiológicas. La raíz es un aparato complejo, que consta de tejidos duros y blandos, incluidos la dentina, cemento y periodonto. Además, constituye dos tercios invisibles del diente que se encuentra incrustado en el hueso del maxilar o mandíbula⁽¹⁻³⁾.

Asimismo, el desarrollo de la raíz del diente implica un proceso complejo de interacciones epitelial-mesenquimal. Inicia inmediatamente después de la formación de la corona. Cuando el esmalte alcanza la unión cemento-dentina, la región apical del órgano del esmalte se alarga y forma una bicapa epitelial denominada vaina epitelial de Hertwig. Está estrechamente rodeado por tejidos mesenquimales derivados de la cresta neural craneal, que se pueden dividir en papila dental y folículo dental. Además, durante la formación, la vaina de Hertwig funciona como un centro de señales, desde la cual la papila dental y el folículo dental reciben señales para guiar la generación de tejidos durante el desarrollo de la raíz dental, las células madre mesenquimales se someten a programas de diferenciación específicos^(1,3-5).

Por otro lado, entre las enfermedades con alta prevalencia que puede afectar el diente se incluye: las caries dentales, enfermedad periodontal, anomalías de raíz corta, traumatismo dental, displasia dental, o una variedad de trastornos genéticos, generalmente pueden conducir al desarrollo de: infección pulpar o periapical, muerte pulpar, destrucción

progresiva del hueso alveolar y la inserción, o inclusive a la pérdida del diente permanente. Dicha pérdida representa la condición común en la clínica, que no solo puede afectar la pronunciación y masticación sino que también conduce a una serie de problemas fisiológicos y psicológicos. De aquí la necesidad de restituir o reemplazar el diente perdido con aditamentos artificiales o prótesis, como lo es el caso del uso de implantes osteointegrados e incluso actualmente mediante la aplicación de bioingeniería^(1-3,5-8).

No obstante, en los últimos años los avances en biotecnología y medicina regenerativa ofrecen terapia prometedora en la regeneración de tejidos u órganos, en diferentes ámbitos de la salud incluyendo el área de odontología. Ha despertado interés por el descubrimiento y potencial terapéutico de las células madre mesenquimales. Dicha células se caracterizan por la capacidad de proliferación, multidiferenciación, autorrenovación y la habilidad de diferenciación en varios tipos celulares como puede ser en: odontoblastos, osteoblastos, adipocitos, condrocitos y células neurales⁽⁹⁻¹⁵⁾.

Por consiguiente, la aplicación de células madre dentales en el área odontológica exhibe una alta plasticidad y capacidad multipotencial. Dichas células tienen alta probabilidad de reparar, restaurar y regenerar nuevos tejidos como: dentina, tejido pulpar, cemento, complejo periodontal. Estas células madre al ser fuente de odontoblastos, son responsables de la formación de la dentina radicular. Por ende la conservación de estas células madre pueden permitir la formación continua y eficaz de la raíz hasta su finalización. Por consiguiente, la regeneración de la raíz del diente es un método más práctico y prometedor para la restauración dental en comparación de la regeneración dental completa^(2,6,7,16-18).

Aun así, anteriormente se han utilizado dos tipos de células de siembra en un intento de regenerar las raíces de los dientes. Células madre de la pulpa (DPSC), células madre de los dientes temporales exfoliados humanos (SHED) y células madre e la papila apical (SCAP) contribuyen a la formación de un complejo pulpa-dentina. Otros tipos de células, inducidas las células del folículo dental (DFC), células madre del folículo periapical (PAFSC) y las células del ligamento periodontal (PDL), regeneran los tejidos periodontales, incluido el PDL y el tejido similar al cemento^(8,19-23).

Ahora bien, los materiales de andamio celular son estructuras que ofrecer beneficios específicos para lograr la regeneración simultánea del complejo periodonto/pulpa-dentina, además de poder limitar la forma final de las raíces dentales diseñadas. Dichos andamios deben proporcionar propiedades de soporte estructural a las células, apoyo a la biomineralización y distribución anatómicas similares a la del diente natural. Dentro de los andamios comúnmente utilizados se incluyen: hueso cerámico bovino, el copolímero de poli-DL-lactida y glicolina, ácido poliglicólico, polisacárido, matriz de dentina tratada (TDM) hidroxapatita/fosfato tricálcico^(8,19-23).

Por lo cual, actualmente para poder obtener una regeneración tisular o un implante dental biológico, se logra con la utilización de las células madre obtenidas a partir de tejido pulpar, papila apical, folículo dental y ligamento periodontal. Mediante técnicas de ingeniería tisular como son: cultivo de células madre aisladas del germen dental sobre un soporte que reproduce la formación de un diente. También por cultivos organotípico de células madre epiteliales y mesenquimales aisladas del germen dental u otro origen. Ambos métodos se basan en el conocimiento del desarrollo embriológico del diente, con el objetivo de imitar las diferentes etapas de la odontogénesis⁽²⁴⁻²⁶⁾.

En efecto, el uso de células madre en el restablecimiento de tejidos ofrece oportunidades para regenerar una raíz biológica y sus tejidos periodontales con la finalidad de restaurar la pérdida de dientes. En el tiempo se han realizado estudios experimentales *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo*, sobre la aplicación odontológica de células madre obtenidas del órgano pulpar de dientes temporarios y permanentes. Evidenciando la capacidad de regeneración tisular, beneficios de la aplicación y demostrando que el extremo apical de la raíz en desarrollo actúa como una fuente prometedora de células madre para la regeneración de raíz y tejido periodontal ⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Por tanto, estudios experimentales han conseguido generar nuevas raíces dentales en cerdos y ratas gracias a células madre procedentes de dientes humanos, específicamente de la papila de la raíz dental. Siendo una mejor opción para sustituir los dientes perdidos por piezas más biocompatibles que los implantes. Una vez identificadas las células madre apropiadas para crear una nueva raíz, utilizando una estructura de andamio de materia cerámica Hidroxiapatita/ fosfato tricálcico (HA/TCP) o matriz de dentina tratada (TDM), como vehículo portador de células madre. Ofreciendo la regeneración de raíces y sus tejidos asociados para mantener la función fisiológica del diente ^(4,22).

Por consiguiente, se han realizados estudios preclínicos sobre las células madre y su desempeño en el desarrollo de la raíz del diente aplicado en variados tipos de animales de experimentación. Sin embargo, hasta el momento no se han realizado revisiones sistemáticas. Por lo tanto este estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad de las células madre en la regeneración de raíces dentales.

2. Materiales y métodos

2.1.Pregunta PICOS

Este estudio siguió el marco de diseño de participantes, intervenciones, comparaciones, resultados y diseño de estudios (PICOS). Se realizó una revisión sistemática de la literatura para abordar la siguiente pregunta: ¿Cuál es la efectividad preclínica de las células madre para la formación de raíces dentales según la literatura publicada en los últimos cinco años?

P: Animales de laboratorio: ratas, cerdos o primates sanos

I: Aplicación de células madre para la regeneración de raíces dentales

C: Grupo control negativo

O: Formación de raíces dentales (considerando las características)

S: Experimental, preclínico en animales con grupo control

2.2.Diseño del estudio:

El estudio es una revisión sistemática, el diseño es observacional, experimental, preclínico en animales con grupo control. Esta revisión se informó de acuerdo con PRISMA⁽³⁰⁾. El protocolo para este estudio fue preparado y está en proceso de verificación en el registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO.

2.3.Estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica hasta 2024 en las bases de datos bibliográficas siguientes: MEDLINE (a través de Pubmed), Scholar Google, Springer, SciELO, Dianet. La búsqueda se realizó en los estudios publicados en los últimos 5 años, en idioma inglés. Las palabras claves: stem cells, mesenchymal cells, regeneration, dental roots, biological roots.

2.4. Criterios de elegibilidad

2.4.1. Criterios de inclusión

- Revisiones de estudios experimentales preclínico
- Estudios en animales de laboratorio sanos
- Estudios con grupo de control
- Aplicación de células madre para la regeneración de raíces

2.4.2. Criterios de exclusión

- Artículos de revisión
- Estudios en humanos
- Estudios en animales sin control

2.5. Extracción de datos

Luego de seleccionar los artículos las revisiones se examinaron de forma independiente el título y resúmenes. Estudios que parecen cumplir los criterios de inclusión, o aquellos con información insuficiente en el título y resumen para hacer una decisión clara, fueron seleccionados para la evaluación del manuscrito completo, que fue aprobado para determinar elegibilidad del estudio. Se registraron las razones para rechazar los estudios.

Los datos siguientes fueron extraídos de forma independiente por el mismo revisor y al presentar duda se consultó con un experto independiente: año de publicación, origen célula mesenquimática, caracterización, estado de diferenciación celular, tipo de células trasplantadas, modelo animal, número de animales, estructura, tratamiento y duración del seguimiento.

2.6. Evaluación de calidad

La revisión sistemática se realizó de forma independiente la evaluación de la calidad de los estudios incluidos, cegados al nombre de los autores. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y acuerdo. Los estudios fueron categorizados acorde al riesgo de RoB de SYRCLE, la cual está basada en la herramienta RoB de la Colaboración Cochrane. La herramienta incluye diez criterios definidos en la Tabla 1, que incluye que incluye (1) generación de secuencia, (2) características iniciales, (3) ocultamiento de la asignación, (4) alojamiento aleatorio, (5) sesgo de rendimiento: cegamiento, (6) evaluación de resultados aleatorios, (7) cegamiento contra el sesgo de detección, (8) datos de resultados incompleto, (9) informes selectivos de resultados, y (10) otras fuentes de sesgos. Usamos “sí”, “no” y “poco claro” para juzgar el bajo riesgo de sesgo, el alto riesgo de sesgo y detalles insuficientes de sesgo⁽³¹⁾.

3. Resultados

El diagrama de flujo PRISMA en la Figura 1, resume los detalles del proceso de selección de estudios utilizado para obtener estudios elegibles. La estrategia de búsqueda computarizada arrojó 17.400 de las bases de datos bibliográficas mencionadas anteriormente, de los cuales 17.285 fueron excluidos según el título. En un total de 615 fueron evaluados en la selección de resúmenes de los cuales condujo el rechazo de 554 artículos. Se realizó la evaluación de 61 artículos para determinar si potencialmente cumplían los criterios de inclusión, de estos 50 artículos fueron excluidos. Después de revisar los textos completos de los 11 artículos restantes, 7 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática.

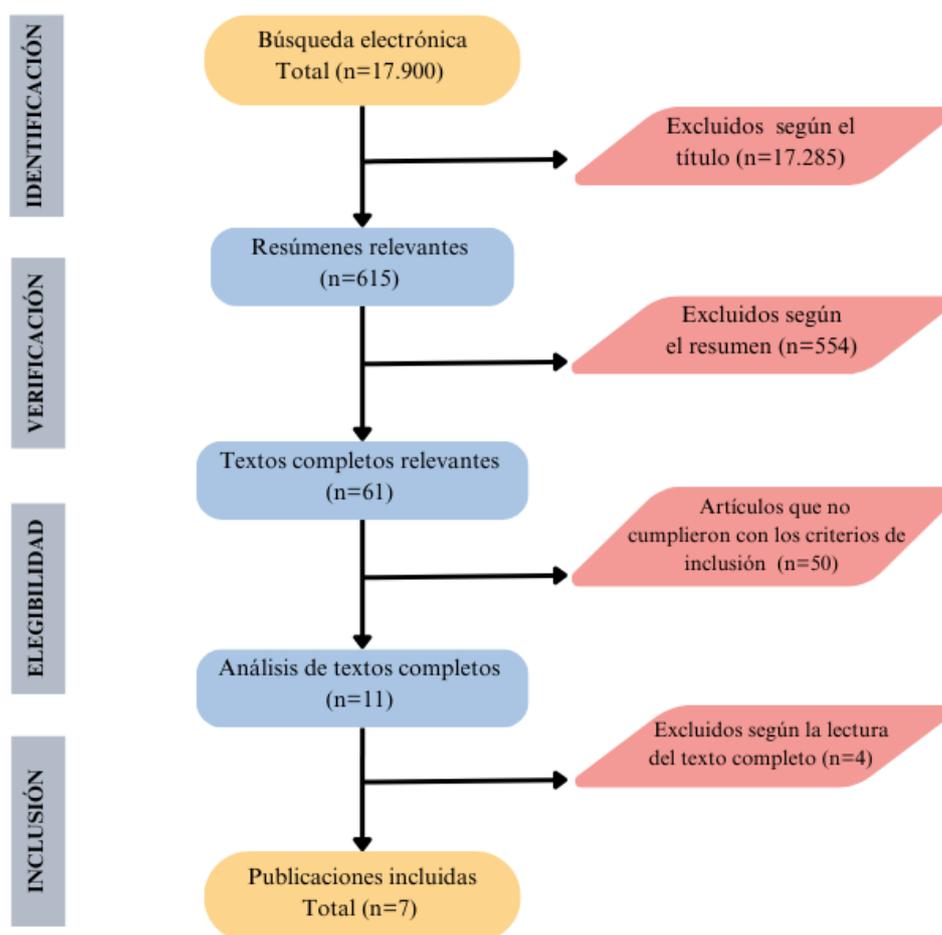


Figura 1: Diagrama de flujo basado en la declaración PRISMA

3.1. Evaluación de sesgo

El riesgo de sesgo RoB de SYRCLE de los estudios se muestra en la Tabla 1. La totalidad de los estudios informaron las características iniciales y evitó el sesgo de deserción. Solo 5 artículos se consideraron de riesgo bajo de cegamiento ^(2,6,10,27,29). Un estudio indicó un riesgo poco claro de sesgo en alojamiento aleatorio y evaluación de resultados aleatorios ⁽²⁸⁾. Sin embargo, un alto riesgo de sesgo fue poco común se ubicaron en informe de resultados selectivos y el otras fuentes de sesgo ^(23,28).

Tabla 1. Evaluación de la calidad de sesgo RoB de SYRCLE

Ítem	Elemento de sesgo	Han C, et al 2010/	Guo W, et al 2012	Yang B, et al 2012	Wei F, et al 2013	Gao Z, et al 2016	Yang X, et al 2019	Yang B, et al 2023
1	Sesgo de selección: Generación de secuencias	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sesgo de selección: Características iniciales	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3	Sesgo de selección: Ocultación de la asignación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4	Sesgo de rendimiento: Alojamiento aleatorio	Sí	Sí	Poco claro	Sí	Sí	Sí	Sí
5	Sesgo de rendimiento: Cegamiento	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6	Sesgo de detección: Evaluación de resultados aleatorios	Sí	Sí	Poco claro	Sí	Sí	Sí	Sí
7	Sesgo de detección: Cegador	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8	Sesgo de deserción: Datos de resultados incompletos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
9	Sesgo de notificación: Informe de resultados selectivos	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10	Otras fuentes de sesgo: financiación	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí

“Sí” indica un riesgo bajo de sesgo; “No” indica un riesgo alto de sesgo; y “Poco claro” indica un riesgo poco claro de sesgo.

3.2. Evaluación de calidad metodológica

En la Tabla 2, se muestra los resultados de la evaluación de calidad metodológica. Se determinó que los estudios experimentales preclínicos obtuvieron valores por encima de 11 puntos, lo que es un indicador de calidad metodológica aceptable.

3.3. Modelos experimentales

3.3.1. Animales de experimentación

En cuanto al tipo de animal de experimentación se evidenció resultados similares en cuanto al desarrollo de tejidos dental (Tabla 3). La mayoría de los estudios (4 de 7) utilizaron como modelos los roedores de tipo: Ratas Harlan Spraguee Dawley, ratones con inmunodeficiencia (SCID)^(2,23,27); Seguido 2 estudios realizados en porcinos como: Cerdos endogámicos en miniatura (minicerdos)^(6,10); Finalmente 1 estudio en primates de tipo: Macacos Rhesus⁽²⁹⁾.

3.3.2. Células madre mesenquimales

En relación con el tipo de células madre mesenquimales según la zona de obtención, en este estudio se utilizaron diferentes tipos de células madre como lo son: células madre del folículo dental (DFC)^(2,23,28,29); células madre del ligamento periodontal (PDL) y células madre de la pulpa dental (DPSC)^(6,10); células madre del folículo periapical (PAFSC)⁽²⁷⁾; y células madre de diente temporal exfoliado (SHED)⁽²⁸⁾.

Se evidencia la variedad de orígenes para la obtención de células madre. Entre las principales fuentes descritas en los estudios se encuentran: las DFC derivadas de dientes de rata de 7 días de edad⁽²³⁾, terceros molares no erupcionados de jóvenes de 20 años⁽²⁸⁾, terceros molares impactados obtenidos de pacientes jóvenes sanos de 16 a 20 años⁽²⁾, terceros molares impactados sanos de un macaco Rhesus de 5 a 6 años⁽²⁹⁾; PDL y DPSC derivadas de células alogénicas⁽⁶⁾, incisivos de cerdos miniaturas 18 meses de edad y con un peso de 50 a 60 Kg⁽¹⁰⁾; PAFSC derivadas de terceros molares retenidos en 9 individuos de 12 a 15 años,⁽²⁷⁾ y SHED, derivadas de terceros molares impactados pacientes jóvenes de 16 a 20 años, dientes temporales retenidos de niños de 6 a 10 años⁽²⁾.

3.3.3 Efecto de la combinación de andamios y células madre mesenquimales

Acerca del efecto de la combinación de andamios y las células madre, se evidenció los beneficios para lograr obtener la regeneración de raíces dentales de manera exitosa. Cuatro estudios informaron sobre el uso de DFC en asociación con andamio de TDM. El cual ejerció un efecto de regeneración completa del tejido destinario, el complejo dentino-pulpar⁽²³⁾, como túbulos dentinarios, preentina, estructuras polarizadas similares a odontoblastos, fibras de colágeno y vasos sanguíneos⁽²⁸⁾. También la TDM exhibió una superioridad única en la conservación de túbulos dentinarios nativos que pueden liberar numerosas proteínas y factores odontogénicos en comparación con otros materiales⁽²⁹⁾.

Además en los estudios el DFC/TDM indicó buena biocompatibilidad⁽²⁸⁾. Mostró un potencial de células de siembra más adecuado para la construcción de raíces biológicas debido a la actividad odontogénico eminente para desarrollar cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar in vivo⁽²⁹⁾. Se indica su potencial para la odontogénesis y la

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica

Autor	Año	Objetivo	Criterios de inclusión	Protocolo definido	Evaluación definida	Evaluación de sesgo	Seguimiento apropiado	Deserción ≤ 5%	Calculo de la muestra	Incluye grupo control	Grupo contemporáneo	Medición inicial (baselina)	apropiado análisis estadístico	TOTAL
Han C, et al	2010	2	2	2	2	0	2	0	0	1	0	1	2	16
Guo W, et al	2012	2	2	2	2	0	2	0	0	2	0	1	2	17
Yang B, et al	2012	2	2	2	2	0	0	0	0	2	0	1	2	13
Wei F, et al	2013	2	2	2	2	0	2	0	0	1	0	1	2	14
Gao Z, et al	2016	2	2	2	2	0	2	0	0	2	0	1	2	15
Yang X, et al	2019	2	2	2	2	0	2	0	0	2	0	1	2	15
Yang B, et al	2023	2	2	2	2	0	2	0	0	2	0	1	0	13

0: aspecto no informado; 1: aspecto informado, pero de forma inadecuada; 2: aspecto informado de forma adecuada

Tabla 1. Síntesis de los resultados

Autor/ Año	Objetivo	Muestra/ Característica	Tipo de célula	Origen de la célula	Resultados	Conclusión
Han C/ 2010	Evaluar el uso potencial de las PAFSC (célula madre del folículo periapical) para la ingeniería de R/PT (regeneración de la raíz/tejido periodontal).	-12 ratones con inmunodeficiencia (SCID) de 6 semanas de edad. -Andamio: hueso cerámico bovino (CBB)	- Célula madre del folículo periapical	Terceros molares retenidos humanos, en etapa de desarrollo de la raíz de 9 individuos (de 12 a 15 años de edad)	Las PAFSC mostraron la capacidad de regeneración de tejido para producir un complejo típico similar a cemento/PDL in vivo. Durante el paso prolongado, ambas poblaciones de células cambiaron en morfología y perdieron gradualmente sus propiedades de células madre. La actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) y la expresión de genes relacionados con la mineralización disminuyeron notablemente a medida que se realizaron más pases, lo que podría conducir a la pérdida de la capacidad de regeneración tisular de estos 2 grupos de células in vivo.	Las PAFSC son altamente proliferativas y tienen el potencial para generar una matriz similar al cemento in vivo. Sin embargo, estas características se perdían en el cultivo a largo plazo, junto con un cambio en las propiedades histológicas, celulares y propiedades histológicas, celulares y moleculares. Estos resultados sugieren podrían ser células candidatas prometedoras para la regeneración del cemento/PDL de ingeniería bio-raíz
Guo W/ 2012	Investigar si los DFC en combinación con armazones de TDM, o los DFC en combinación con TDM y fosa alveolar, suministran células de siembra, andamios y un microambiente adecuados que, combinados, proporcionan raíces dentales exitosas diseñadas con tejido	- Ratas Harlan Spraguee Dawley (SD) (7 días de edad) - Ratas adultas SD (3 meses de edad) como ratas huésped y como fuente de TDM (andamios de matriz de dentina tratada). - Las ratas SD se mantuvieron con una ración diaria de comida para roedores Purina en viviendas con luz cíclica (encendido/ apagado de 12 h), temperatura regulada y agua esterilizada.	- Células madre del folículo dental	Folículo dental de rata	Después de 270 días o 30 pases, las DFC heterogéneas mostraron características adecuadas para sembrar células para regenerar las raíces de los dientes. Sin embargo, se observaron varias características, como tasas de proliferación variables, características de diferenciación, tasas de apoptosis y esperanza de vida total en las DFC y los tres clones.	Las raíces de los dientes se regeneraron con éxito y sugieren que la combinación de DFC con TDM en la fosa alveolar es una estrategia factible para la regeneración de las raíces de los dientes. Esta estrategia podría ser un enfoque prometedor para el tratamiento de la pérdida clínica de dientes y proporciona una perspectiva con aplicaciones potenciales para la regeneración de otros tejidos y órganos
Yang B/ 2012	Investigar el efecto de TDM en los DFCS y los utilizó para la regeneración de la raíz del diente.	- 12 Ratones inmunodeficientes. - Las ratas se mantuvieron con una ración diaria de comida para roedores Purina en viviendas con luz cíclica (12h encendida/apagada), temperatura regulada y agua esterilizada - Con andamios de TDM	- Célula madre del folículo dental	Premolares de jóvenes de 20 años cuyos dientes fueron extraídos por razones clínicas	Los injertos recolectados revelaron una alineación similar a un remolino de las DFC en múltiples capas, lo que sugiere la formación de una rica matriz extracelular. Los DFCS, bajo el efecto de TDM, expresaron alta inducción de proliferación y diferenciación celular, lo que indica su potencial para la odontogénesis y la osteogénesis.	Los DFCS combinados con TDM pueden resultar una mejor estrategia para la construcción de la raíz del diente y es un enfoque prospectivo que podría utilizarse para el tratamiento de defectos o pérdidas de la raíz o del diente en el futuro
Wei F/ 2013	Regenerar una raíz biológica funcional utilizando MSC dentales	- 18 Cerdos endogámicos en miniatura (minipigs) de 18 meses de edad y con un peso de 50 a 60 kg del Instituto de Ciencia Animal	- Célula madre del ligamento periodontal.	Células madre alogénicas	Se analizaron evaluaciones clínicas, radiológicas, histológicas, ultraestructurales, inmunológicas sistémicas y propiedades mecánicas para detectar cambios dinámicos en la estructura de la bio-raíz. La raíz regenerada exhibió características de un diente normal después de 6 meses de	Se demuestra con éxito que la regeneración de raíces biológicas mediada por MSC dental alogénica es un enfoque práctico para restaurar la función de los dientes adultos en modelos animales preclínicos y sugiere un gran potencial

	aloténicas y una lámina celular inducida por Vc,	- Fueron alojados en condiciones convencionales con libre acceso al agua y a los alimentos. -- Con andamios de Hidroxiapatita/fosfato tricálcico	- Célula madre de la pulpa dental		uso, incluidas estructuras similares a túbulos dentinarios y estructuras funcionales similares a ligamentos periodontales. No se observó respuesta inmunológica a las bio-raíces.	para la regeneración dental biológica y funcional en humanos.
Gao Z/ 2016	Comparar y evaluar tanto las bio-raíces diseñadas como los implantes dentales comerciales para restaurar la pérdida de dientes	- Nueve cerdos endogámicos en miniatura (de 18 meses de edad y con un peso de 50 a 60 kg) - Los animales fueron alimentados en condiciones limpias - Con andamios de: HA/TCP	- Células madre del ligamento periodontal (PDLSC) - Células madre de la pulpa dental (DPSC)	Diente incisivo de cerdo en miniatura	Después de 6 meses, tanto las tomografías computarizadas como los exámenes histológicos mostraron que se habían formado estructuras similares a raíces y tejidos similares a la dentina. Tres meses después de la restauración de la corona, las evaluaciones clínicas revelaron que la función dental era equivalente en la bio-raíz regenerada y en el implante dental. Las pruebas biomecánicas mostraron que las raíces biológicas eran similares a las raíces de los dientes naturales en cuanto a resistencia a la compresión, módulo de elasticidad y fuerza de torsión; sin embargo, estas propiedades fueron significativamente mayores en los implantes dentales.	El presente estudio demuestra que la regeneración bio-radicular mediada por células madre dentales aloténicas puede ser un enfoque potencial para restaurar la función del diente adulto. Loss hallazgos en modelos animales preclínicos demostraron que este enfoque presenta ventajas frente a los implantes dentales convencionales. Sin embargo, los procedimientos de ingeniería de tejidos deben optimizarse aún más para mejorar el éxito.
Yang X/ 2019	Investigar el efecto de los SHED en la regeneración de las raíces biológicas y explorar una nueva fuente de células para la construcción de raíces biológicas y sus futuras aplicaciones clínicas.	- Nueve ratas SpragueDawley (machos de 12 semanas de edad) - Con andamios de TDM	- Célula madre del folículo dental - Célula madre de diente temporal exfoliado	Terceros molares impactados obtenidos de pacientes jóvenes sanos de 16 a 20 años y dientes temporales retenidos de niños de 6 a 10 años.	Los DFCS/TDM, los SHEDS/TDM también lograron con éxito la regeneración in vivo de los tejidos periodontales, que consisten en fibras del ligamento periodontal, vasos sanguíneos y hueso alveolar recién nacido	Tanto las SHED como las DFC poseían una capacidad de diferenciación odontogénica similar in vivo, y las SHED fueron consideradas como una posible célula de siembra para su uso en la regeneración de raíces biológicas en el futuro
Yang B/ 2023/	Evaluar la Bio-raíz artificial (FBR) basada en DFCs/TDM para obtener la regeneración funcional de la raíz a largo plazo en primates no humanos.	- 2 macacos Rhesus - Andamio de TDM en cultivo en suspensión 3D in vitro	- Célula madre de folículo dental	8 Terceros molares impactados de macacos Rhesus (rh) sanos de 5 a 6 años de edad	Potencial de regeneración favorable de los FBR se demostró similitud a la raíz del diente natural en cuanto a sus características anatómicas y fisiológicas, especialmente la estructura «sándwich» del tejido periodontal con el hueso maxilar. La corona superior se recuperó con éxito mediante una restauración de corona, que reanudó la función de oclusión de los dientes anteriores inferiores del macaco Rhesus y mantuvo la estabilidad durante los dos años de observación. Además, el FBR aloténico exhibió una biocompatibilidad favorable y no se encontró rechazo inmunológico aparente.	La construcción con éxito de una FBR de baja inmunogenicidad con una buena anatomía y una función oclusal normal proporciona una buena referencia experimental preclínica y una base teórica para la aplicación clínica de la FBR. Constituye una nueva estrategia para el tratamiento de la pérdida de dientes. Sin embargo, aún quedan algunas deficiencias por resolver. En primer lugar, el tamaño de la muestra implicada en el trasplante in vivo es limitado, con sólo 2 macacos rhesus que suman 8 muestras; en segundo lugar, las evaluaciones clínicas de los tejidos periodontales luego de la restauración no son los suficientemente sistemáticas.

osteogénesis. podría utilizarse para el tratamiento de defectos y pérdida de raíz de los dientes en el futuro ^(28,29).

3.3.4 Efecto de la combinación de andamios y células madre mesenquimales

Acerca del efecto de la combinación de andamios y las células madre, se evidenció los beneficios para lograr obtener la regeneración de raíces dentales de manera exitosa. Cuatro estudios informaron sobre el uso de DFC en asociación con andamio de TDM. El cual ejerció un efecto de regeneración completa del tejido destinatario, el complejo dentinopulpar ⁽²³⁾, como túbulos dentinarios, predentina, estructuras polarizadas similares a odontoblastos, fibras de colágeno y vasos sanguíneos ⁽²⁸⁾. También la TDM exhibió una superioridad única en la conservación de túbulos dentinarios nativos que pueden liberar numerosas proteínas y factores odontogénicos en comparación con otros materiales ⁽²⁹⁾.

Además en los estudios el DFC/TDM indicó buena biocompatibilidad⁽²⁸⁾. Mostró un potencial de células de siembra más adecuado para la construcción de raíces biológicas debido a la actividad odontogénico eminente para desarrollar cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar in vivo ⁽²⁹⁾. Se indica su potencial para la odontogénesis y la osteogénesis. Podría utilizarse para el tratamiento de defectos y pérdida de raíz de los dientes en el futuro ^(28,29).

De igual forma en un estudio la aplicación SHEDS/TDM y DFCS/TDM se verificó el potencial en la regeneración periodontal y de raíces biológicas. La parte de las fibras del lado del TDM estaban dispuestas perpendicularmente a la superficie del TDM, similar a las fibras nativas del ligamento periodontal. Los SHEDS mantuvieron la misma capacidad odontogénica que los DFCS en el microambiente ⁽²⁾.

Por el contrario en dos estudios realizaron la aplicación de HA/TCP/DPSC/PDLSC formó una estructura radicular dura y se encontró un espacio PDL claro entre el implante y el tejido óseo circundante en la radiografía ⁽⁶⁾. Según estos estudios las DPSC podrían unirse y proliferar en el andamio HA/TCP, generado tejido similar a PDL; con una estructura de matriz similar a la dentina, similar a la muestra natural ⁽¹⁰⁾. Finalmente, la utilización de las PAFSC mostró la capacidad de regeneración de tejido para producir depósitos mineralizados similares al cemento en la superficie del hueso cerámico bovino CBB ⁽²⁷⁾.

3.3.5 Efecto en la regeneración de bio-raíces

Con respecto a los estudios experimentales analizados, se evidencia semejanzas en la obtención de células madre o mesenquimales tanto de dientes permanentes o temporarios, como también si es de origen humano o animal. De igual forma en relación al tipo de andamio seleccionado y aplicado. Reflejando la capacidad de regeneración de tejido de la raíz del diente, similar al del diente natural.

La mayoría de estudios informaron el potencial de regeneraron de raíces de dientes con éxito y sugieren que la combinación de DFC/TDM, DFC son células de siembra adecuadas y que el TDM puede proporcionar un microambiente inductivo apropiado y servir como un andamio adecuado ^(23,28). Se demostró similitud a la raíz del diente natural en cuanto a sus características anatómicas y fisiológicas, especialmente la estructura «sándwich» del tejido periodontal con el hueso maxilar. Además se exhibió una biocompatibilidad favorable y no se encontró rechazo inmunológico aparente ⁽²⁹⁾.

De igual forma la bio-raíz generada con el uso de los DFCS/TDM y SHEDS/TDM, lograron con éxito la regeneración in vivo de los tejidos periodontales, que consisten en fibras del ligamento periodontal, vasos sanguíneos y hueso alveolar. Además contribuyeron a la regeneración de la dentina y los tejidos periodontales cuando se combinaron con TDM. Los SHED representan una célula de siembra prometedora para terapias de construcción de raíces biológicas y futuras aplicaciones clínicas. Las DFC exhibieron una mayor tasa de proliferación y mayores capacidades de osteogénesis y adipogénesis ⁽²⁾.

Pocos estudios informaron el desarrollo de bio-raíz con la aplicación de PDL y DPSC con el uso de andamios de HA/TCP, la raíz dental regenerada exhibió características de un diente normal, incluidas estructuras similares a túbulos dentinarios y estructuras funcionales similares a ligamentos periodontales. Dentro de las características clínicas de la raíz biológica, incluida la profundidad de sondaje, la recesión gingival y la pérdida de inserción, fueron comparables a las de los dientes minipig normales ⁽⁶⁾.

Por otra parte, un estudio informó que las bio-raíces creadas con PDL y DPSC con andamios HA/TCP mostró propiedades biomecánicas similares a las de la raíz natural. En cuanto a la resistencia a la compresión, módulo de índice de elasticidad similar en las bio-raíces. La fuerza de torsión de las raíces biológicas regeneradas fue cercana a la de las raíces de los dientes naturales. De la misma manera el contenido de calcio, fósforo y magnesio similares a los de los dientes naturales; este hallazgo indicó que se habían producido cambios biológicos durante la regeneración de las raíces biológicas ⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, un estudio informó el desarrollo de bio-raíz con el uso de PAFSC y andamio CBB, descubrió que estas células eran altamente proliferativas y tenían el potencial de generar un cemento similar. Por el contrario, estas características se perdieron en el cultivo a largo plazo, junto con un cambio en las propiedades histológicas, celulares y moleculares ⁽²⁷⁾.

Asimismo las propiedades biológicas de las células madre dentales el proceso de regeneración de tejido es rápido 3 a 6 meses, en contraste con los dientes humanos el proceso es más lento que puede tardar meses o incluso años. Se evidenció que al ser aplicado en ratones el tiempo es más reducido incluso en semanas ^(6,10). Además se demostró el potencial de aplicación de células madre en la regeneración de raíces de dientes en primates es similar en morfología, número y desarrollo a los humanos ⁽²⁹⁾.

4 Discusión

En el tiempo se han construido con éxito varios órganos artificiales, mediante ingeniería de tejido incluyendo el tejido dental, mediante la utilización de suspensiones de células individuales y soportes biodegradables. Dichas células en unión con andamios son progenitoras multipotentes para la aplicación en el tejido dental en la regeneración de raíces biológicas ^(6,10). Esta revisión sistemática, representan la primera síntesis de datos para evaluar la efectividad de las células madre en la regeneración de raíces dentales.

Los hallazgos de esta revisión en estudios experimentales aplicados en diferentes animales como: ratas, cerdos y monos. Demuestran la complejidad del crecimiento de los dientes humanos y los diferentes tipos de células madre empleadas. Además, se confirma la capacidad de restablecer la función de los dientes adultos en modelos animales preclínicos.

A pesar de la evidencia en los estudios, en la aplicación de la ingeniería de tejidos a los humanos parece no haberse logrado de la misma manera, la regeneración del complejo dentino pulpar en su conjunto debido a la interconexión de sus componentes, aunque teóricamente es factible hasta la fecha es difícilmente su implementación a nivel clínico⁽¹⁹⁾.

De este modo el estudio se centró en cinco tipos de células madre prometedoras: las DFC se reconocen como células precursoras de tejidos periodontales como: cementoblastos, células del ligamento periodontal y células del hueso alveolar, De igual forma las SHED intervinieron en la regeneración de los tejidos periodontales, que consisten en fibras del ligamento periodontal, vasos sanguíneos y hueso alveolar^(2,23). Además DPSC implantadas creó una matriz adecuada para regeneración de bio-raíces. Mientras que las (PAFSC) imitan una configuración radicular/periodontal biofisiológica y regenera un complejo bio-raíz funcional capaz de soportar una corona de porcelana⁽²⁷⁾.

Sin embargo los andamios como la TDM, se consideran un armazón de matriz acelular natural, una estructura adecuada para la regeneración periodontal y dentinaria. Además de resaltar la importancia de la siembra de células madre mesenquimales con la combinación con TDM para regenerar con éxito raíces de dientes similares a las raíces de dientes naturales, logrando imitar una configuración radicular/periodontal biofisiológica in vivo y regenerar un complejo raíz biológica funcional⁽²⁾.

Dentro de las limitaciones se encuentra que las células madre mesenquimáticas son potencialmente limitada y se requiere de la fabricación de andamiajes biológicamente eficaces. Además son pocos los estudios que lo han implementado, por ende no está claro si las raíces de los dientes pueden combinarse o integrarse con la corona del diente, o si las raíces de los dientes pueden soportar fuerzas externas y exhibir un rendimiento mecánico similar al de las raíces naturales⁽¹⁸⁾.

En relación a la aplicación del estudio en diferentes animales como: roedores, porcinos o primates no humanos. Pocos son los estudios que han seleccionado como modelos animal, uno que sea semejantes al ser humano, como los son los primates. Es de importancia debido a que poseen la anatomía maxilofacial, estructura dentaria y microflora oral similares a la nuestra, así como el mismo número de dientes alternando con dientes permanentes y deciduos. Otra limitante del estudio es el reducido número de muestras para la evaluación del desarrollo de bio-raíces⁽²⁹⁾.

5 Conclusiones

- Las células madre mesenquimales son altamente proliferativas, demuestran con éxito la capacidad de regeneración de tejidos del diente adulto de los animales en experimentación.
- El uso de células madre en combinación con andamiajes tiene un potencial regenerativo y eficiente para la construcción de la bio-raíz. Sin embargo, los procedimientos de ingeniería de tejidos deben optimizarse aún más para mejorar la tasa de éxito.

Recomendaciones

- Necesidad de desarrollar nuevos estudios sobre regeneración de raíces dentales con el uso de células madre en estudios preclínicos.

- Investigar a profundidad en monos Rhesus, cuyo hueso alveolar son más similares a los humanos.
- Realizar más estudios para evaluar si la raíz del diente regenerado es lo suficientemente fuerte como para soportar la parte superior de la corona.
- Aumentar el tamaño de muestras en la regeneración de bio-raíces.

Referencias

1. Liu Q, Gao Y, He J. Stem Cells from the Apical Papilla (SCAPs): Past, Present, Prospects, and Challenges. Vol. 11, *Biomedicines*. 2023.
2. Yang X, Ma Y, Guo W, Yang B, Tian W. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration. *Theranostics*. 2019; 9 (9).
3. Liu C, Guo H, Shi C, Sun H. BMP signaling in the development and regeneration of tooth roots: from mechanisms to applications. Vol. 11, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023.
4. Bi R, Lyu P, Song Y, Li P, Song D, Cui C, et al. Function of dental follicle progenitor/stem cells and their potential in regenerative medicine: From mechanisms to applications. Vol. 11, *Biomolecules*. 2021.
5. Rao P, jing J, Fan Y, Zhou C. Spatiotemporal cellular dynamics and molecular regulation of tooth root ontogeny. Vol. 15, *International Journal of Oral Science*. 2023.
6. Wei F, Song T, Ding G, Xu J, Liu Y, Liu D, et al. Functional tooth restoration by allogeneic mesenchymal stem cell-based bio-root regeneration in swine. Vol. 22, *Stem Cells and Development*. 2013.
7. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT. Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2010; 20(12):715–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2010.09.012>
8. Yuan Z, Nie H, Wang S, Lee CH, Li A, Fu SY, et al. Biomaterial selection for tooth regeneration. *Tissue Eng - Part B Rev*. 2011; 17(5).
9. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in Swine. *PLoS One*. 2006; 1(1).
10. Gao ZH, Hu L, Liu GL, Wei FL, Liu Y, Liu ZH, et al. Bio-root and implant-based restoration as a tooth replacement alternative. *J Dent Res*. 2016; 95(6).
11. Fan ZP. [The key factors which affect the bio-root regeneration]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2017; 52(10).
12. Jain S, Agarwal V, Gupta M, Gupta A. Role of stem cells in dentistry- a review. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2014; 5(1).
13. Zhao J, Volponi AA, Caetano A, Sharpe PT. Mesenchymal stem cells in teeth. *Encycl Bone Biol*. 2020;
14. Tian WD. [Tooth and its supporting tissues regeneration using functional tooth modules]. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese J Stomatol*. 2017; 52(10).

15. Koç ON, Gerson SL. Mesenchymal Stem Cells in Allogeneic Transplantation. In: Allogeneic Stem Cell Transplantation [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p. 151–8. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-333-0_11
16. Huang GTJ, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The Hidden Treasure in Apical Papilla: The Potential Role in Pulp/Dentin Regeneration and BioRoot Engineering. Vol. 34, Journal of Endodontics. 2008.
17. Chalisserry EP, Nam SY, Park SH, Anil S. Therapeutic potential of dental stem cells. Vol. 8, Journal of Tissue Engineering. SAGE Publications Ltd; 2017.
18. Mahajan S. Stem Cell Mediated Bioroot Regeneration: Its Your Future whether you Know It or Not. Int J Multidiscip Res Anal. 2022; 05(11):3015–20.
19. Roato I, Chinigò G, Genova T, Munaron L, Mussano F. Oral cavity as a source of mesenchymal stem cells useful for regenerative medicine in dentistry. Biomedicines. 2021; 9(9).
20. Tassi SA, Sergio NZ, Misawa MYO, Villar CC. Efficacy of stem cells on periodontal regeneration: Systematic review of pre-clinical studies. Vol. 52, Journal of Periodontal Research. 2017.
21. Li Q, Yang G, Li J, Ding M, Zhou N, Dong H, et al. Stem cell therapies for periodontal tissue regeneration: A network meta-Analysis of preclinical studies. Stem Cell Res Ther. 2020; 11(1).
22. Jucht D, Rujano R, Romero M, Rondón Luis. UTILIZACIÓN DE CÉLULAS MADRE EN EL ÁMBITO ODONTOLÓGICO. REVISIÓN DE LA LITERATURA. Acta bioclinica. 2014;
23. Guo W, Gong K, Shi H, Zhu G, He Y, Ding B, et al. Dental follicle cells and treated dentin matrix scaffold for tissue engineering the tooth root. Biomaterials. 2012; 33(5).
24. Magloire H, Couble ML. Biological dental implant: Myth or reality? Vol. 112, Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale. 2011.
25. Sugimura-Wakayama Y, Katagiri W, Osugi M, Kawai T, Ogata K, Sakaguchi K, et al. Peripheral Nerve Regeneration by Secretomes of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth. Stem Cells Dev. 2015; 24(22).
26. Ko CS, Chen JH, Su WT. Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth: A Concise Review. Curr Stem Cell Res Ther. 2019; 15(1).
27. Han C, Yang Z, Zhou W, Jin F, Song Y, Wang Y, et al. Periapical follicle stem cell: A promising candidate for cementum/periodontal ligament regeneration and bio-root engineering. Stem Cells Dev. 2010; 19(9).
28. Yang B, Chen G, Li J, Zou Q, Xie D, Chen Y, et al. Tooth root regeneration using dental follicle cell sheets in combination with a dentin matrix - based scaffold. Biomaterials. 2012; 33(8).
29. Yang B, Yang X, Luo X, Chen G, Chen J, Huo F, et al. DFCs/TDM based artificial bio-root to obtain long-term functional root regeneration in non-human primate. Chem Eng J. 2023; 451.

30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Española Cardiol.* 2021;74(9).
31. Chen KY, Ma B, Wang YN, Chen CH, Zhao YQ, Zheng JX, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *Chinese J Evidence-Based Med.* 2014;14(10).