

**USO DE CÉLULAS MADRE EN EL CAMPO  
DE LA IMPLANTOLOGÍA ORAL**

**Autores: MARIELA CANZOBRE  
JANNETH M. RIVAS G.**

**Tutor: RUBÉN FORTE**

**DICIEMBRE 2023**

## INDICE

<b>Resumen</b> _____	<b>3</b>
<b>Introducción</b> _____	<b>4</b>
<b>Células madre</b> _____	<b>5</b>
<b>Andamios</b> _____	<b>7</b>
<b>Factores de crecimiento</b> _____	<b>7</b>
<b>Terapias con células madre en humanos</b> _____	<b>8</b>
<b>Métodos de obtención de células madre</b> _____	<b>10</b>
<b>De médula ósea (BMSC)</b> _____	<b>10</b>
<b>De tejido adiposo (ADSC)</b> _____	<b>11</b>
<b>Transplante de células madre al lecho receptor</b> _____	<b>13</b>
<b>Conclusión</b> _____	<b>14</b>
<b>Bibliografía</b> _____	<b>15</b>

## RESUMEN

En ocasiones, las terapias convencionales con el uso de injertos óseos y membranas han proporcionado a los clínicos resultados impredecibles y comprometidos. El uso de células madre puede presentarse como un complemento o incluso un sustituto de la utilización de hueso autólogo ya que, han demostrado, mediante diversos estudios in vitro y en animales formación ósea de forma predecible, pero aún es difícil evaluar la eficacia de estas terapias cuando se aplican en seres humanos.

El presente trabajo corresponde a una revisión bibliográfica y presenta un diseño observacional de tipo analítico, cuyo **objetivo** es recopilar información relevante y actualizada sobre la regeneración del tejido óseo mediante el uso de células madres y su relación con la osteogénesis y la implantología oral en humanos.

**Metodología:** Se analizaron artículos completos publicados en PubMed con referato, y se incluyeron aquellos que se relacionaban con las siguientes palabras claves: stem cells, mesenchymal stem cells, bone regeneration, dental implants, oral surgery, tissue engineering, biomaterials. Otros filtros utilizados para recortar la búsqueda fueron:

- año de publicación: a partir del año 2013 (10 años)
- tipo de artículo: revisión sistemática, Meta análisis y ensayo clínico

**Conclusión:** Las terapias con células madre constituyen una prometedora estrategia de ingeniería tisular para mejorar la regeneración de tejidos bucales mineralizados y blandos. Sin embargo, el éxito de las terapias de regeneración ósea basados en células madre no solo dependen de los métodos utilizados para su obtención, sino también del aporte de los campos tecnológicos, de la biología celular e inmunológica del individuo y de los tratamientos quirúrgicos en relación a los implantes.

## Introducción

Durante el período de 1993-2007, se desarrolló el campo de la ingeniería de los tejidos, que integra la biología y la ingeniería en una disciplina que se centra en la regeneración de tejidos, en lugar de la reparación de tejidos.

En la actualidad, la mejor técnica para la regeneración ósea es el uso de hueso autólogo, debido a su excelente capacidad osteogénica, menor tiempo de cicatrización, previsibilidad y ausencia de rechazo.

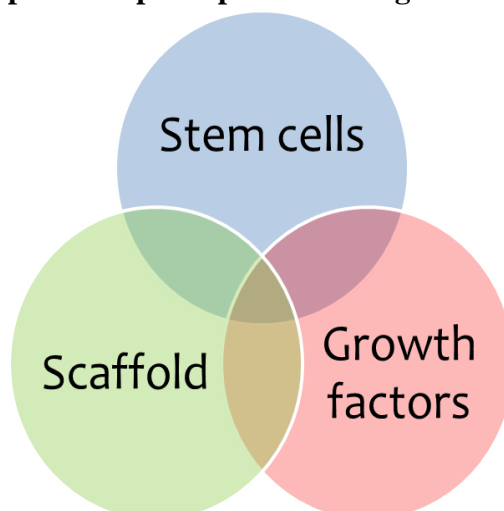
La forma clásica de obtener un injerto autólogo es realizando una segunda cirugía, para recolectar el bloque o partículas óseas, que en muchos casos se encuentran en cantidad muy limitada. Se trata de una técnica invasiva, con mayor tiempo de cirugía, mayor dolor postoperatorio y posibles complicaciones intra y postoperatorias (hemorragias, dolor, disestesias, infecciones).

El uso de células madre puede presentarse como un complemento o incluso un sustituto de la utilización de hueso autólogo. Esta técnica es menos invasiva, presenta las mismas ventajas que el injerto de hueso autólogo y evita la morbilidad asociada a éste (Egido-Moreno, 2021) pues solo se implanta un gran número de células mesenquimáticas osteoprogenitoras en el lugar de la lesión (Rosset 2014).

Sin embargo, la regeneración ósea en la cavidad oral o maxilofacial luego de su pérdida, es un desafío y depende de tres pilares esenciales (Liao, 2014):

- Fuente adecuada de células madres mesenquimáticas o Stem cells, que permitan una respuesta favorable del tejido y del sistema inmune.
- Factores de crecimiento, por ejemplo, proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), Factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se consideran agentes biológicos de considerable interés en el contexto de la regeneración ósea debido a su fácil disponibilidad como fuente de factores biológicos (Bartold, 2019)
- Andamios: El material ideal para andamiaje, debe imitar a la matriz extracelular, permitir la migración, proliferación y diferenciación de las células, controlar la liberación de factores bioactivos, conducir el crecimiento de los tejidos y poder manipularse fácilmente.

## Tres componentes principales de la ingeniería de tejidos



Las **células madre** constituyen una población de células indiferenciadas que pueden dividirse y renovarse a sí mismas durante un largo tiempo (autorenovación). Tienen la capacidad de diferenciarse en un número de fenotipos celulares especializados, dependiendo de su linaje y exposición a estímulos ambientales tales como factores de crecimiento, matriz extracelular, hipoxia u otras condiciones. A la fecha, las células madres han sido clasificadas en cuatro tipos: totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. Las *totipotenciales* corresponden al único tipo de células madres embrionarias que pueden dar lugar a todo el cuerpo humano a través de la diferenciación. Las *pluripotenciales* son aquellas que pueden diferenciarse en células que representan las tres capas germinales, endodermo, mesodermo y ectodermo. Las *multipotenciales* son aquellas que pueden reproducir un linaje celular más restringido y las *unipotenciales*, con la capacidad de diferenciarse en un solo tipo de célula o tejido. (Mahla R. 2016)

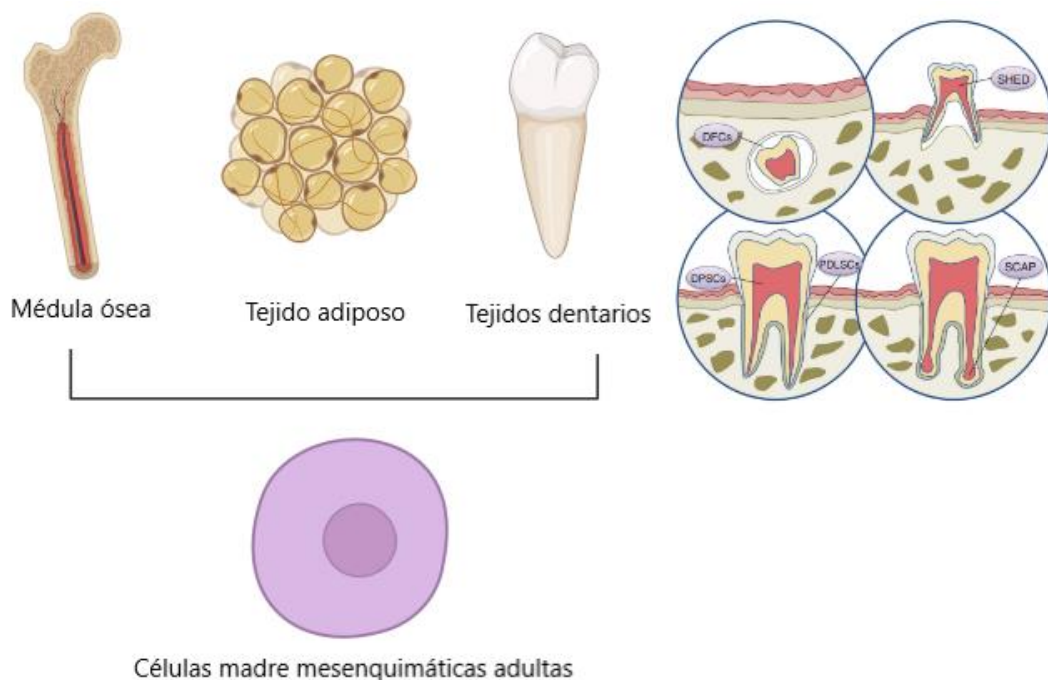
Sobre la base de las aplicaciones regenerativas, las células madres pueden ser clasificadas como células madres embrionarias (CES), células madres progenitoras específicas de tejido (TSPSC), células madres mesenquimáticas (MSC), células madres del cordón umbilical (UCSC), células madres de la médula ósea (BMSC) y células madres pluripotenciales inducidas (iPSC) (Mahla R. 2016)

Las células madre pluripotentes inducidas autólogas tienen un gran potencial pero muestran una mayor tumorigenicidad, tienen un bajo rendimiento en la conversión de células madre a células somáticas y los costos de laboratorio son elevados. Del mismo modo, las células madre embrionarias pueden formar casi todos los tipos de células tisulares, pero muestran tumorigenicidad y tienen limitaciones éticas. (Ren, 2023)

Las células madres adultas (multipotentes) también se las denomina células post natales y pueden originar linajes celulares más restringidos y

generalmente mesenquimático no hemopoyético (adiposo, condrogénico, osteogénico, miogénico). Se encuentran en muchos tejidos del organismo, pero son más abundantes en médula ósea, tejido adiposo y cavidad bucal (Varshney 2020).

En los tejidos dentarios se pueden encontrar en pulpa de dientes permanentes (DPSC), en la pulpa de dientes deciduos (SHED), en papila de dientes permanentes (SCAP), ligamento periodontal (PDLSC) y células progenitoras del folículo dental (DFPC). Estas células madres se diferencian en la cavidad bucal a células de origen mesodérmico, tales como dentina, hueso y ligamento periodontal (Carvalho Y. 2015). Se ha demostrado el potencial para diferenciarse en células semejantes a osteoblastos (Wen Y, Jiang B 2013) y verificado su eficacia en procedimientos de regeneración ósea.



En el tejido óseo de los maxilares, han sido utilizadas para la regeneración alveolar, el aumento a nivel del seno maxilar, regeneración ósea periimplantaria o distracción alveolar, tanto en estudios en humanos como animales (Yamada 2011). La mayoría de los estudios clínicos que utilizan células madre en implantología oral son principalmente obtenidas de médula ósea iliaca y, en unos pocos, de tejido adiposo. Algunas MSC con potencial osteogénico pueden obtenerse desde el periostio de los maxilares bajo anestesia local y cultivarlas in vivo durante cierto tiempo para luego trasplantarlas en el defecto a regenerar (Mosquera 2019). Es interesante señalar que ninguno de los autores analizados empleó células madre de la pulpa dental o del ligamento periodontal para la regeneración ósea (Egido-Moreno 2021).

Resultados derivados de estudios animales muestran que las células madres mesenquimáticas mejoran la regeneración ósea en un corto período de tiempo en comparación a sólo la utilización de biomateriales. Los mismos resultados

fueron obtenidos en estudios clínicos realizados con humanos, donde también se demostró una mayor regeneración ósea cuando se utilizaron este tipo de células madres (Yamada y colab.2011)

La expresión de fosfatasa alcalina es un indicador de la diferenciación de células osteoprogenitoras, porque es una enzima necesaria para regular la función de células encargadas de mineralizar la matriz extracelular del tejido óseo (osteoblastos). Otros indicadores de la diferenciación son la expresión de marcadores biológicos CD105, CD73, CD90 porque promueven la formación ósea y están involucrados en el proceso osteogénico (Egido-Moreno 2021) pero no expresan CD14, CD11, CD34, CD45, CD19 y CD79 que son marcadores del linaje hemopoyético (Liao, 2014).

Sin embargo, aún no está realmente confirmado si las células madre humanas pueden desempeñar las mismas funciones específicas que las células originales del tejido e integrarse al mismo.

El **andamio** requiere un diseño apropiado en tamaño y forma. Es importante que sea biodegradable con una velocidad controlable para complementar el crecimiento y la maduración de las células y que ofrezca suficiente resistencia y rigidez inicial para reemplazar al tejido mineralizado dañado o perdido. Además, el andamio debe tener una importante red de poros optimizados en su superficie con agentes inductores para la diferenciación, y permitir el transporte de nutrientes y desechos metabólicos. (Bartold, 2019).

Pueden ser de tipo endógeno (colágeno, dentina, Plasma rico en plaquetas (PRP) etc.) o sintético (Hueso bovino (Bio-Oss), Fosfato de calcio bifásico (BCP), Fosfato tricalcico *B* (*B*-TCP), hidroxiapatita). Usualmente la mezcla de células madre con PRP suele hacerse de forma inyectable, mientras que con el resto de los andamios la mezcla se realiza de manera compactable (Varshney, 2020)

El **entorno o microambiente** influye enormemente en el comportamiento de las células madre y para que su desarrollo sea óptimo se proponen ciertas características principales del ambiente que las recibe:

- debe aumentar la actividad proliferativa y la supervivencia de las células madre para generar suficiente tejido en la zona receptora.
- debe ser capaz de integrar a las células trasplantadas sin causar daños al receptor. Es necesario encontrar estrategias para prevenir el problema del rechazo inmunitario sin utilizar medicación inmunosupresora.
- debe inducir la diferenciación de las células madre en los tipos deseados y que preserven sus funciones durante toda la vida del paciente.
- debe identificar las células no deseadas y ser capaz de eliminarlas.

## Terapias con células madre en la regeneración ósea en humanos

La literatura científica actual es unánime sobre el hecho de que la terapia con células madre tiene un impacto positivo en la regeneración ósea. Aunque la ingeniería tisular ósea ha demostrado su valor en estudios con animales, se convierte en un método ligeramente impredecible en humanos.

Sin embargo, en la práctica odontológica, hay varias exclusiones de pacientes para la terapia con células madre (Ren, 2023):

1. Cáncer activo debido al riesgo de adquirir células cancerosas e inyectarlas en tejido sano. El odontólogo necesitaría una carta de autorización del oncólogo indicando que el cáncer está bajo control y que se puede realizar el procedimiento.
2. Enfermedades sistémicas o condiciones de salud crónicas como la diabetes mellitus, tabaquismo excesivo, edad avanzada, osteoporosis, enfermedades de la médula ósea, obesidad, etc
3. Infecciones sistémicas y locales de la cara y la mucosa oral.
4. Fármacos que puedan afectar a la cirugía, como anticoagulantes a dosis altas que puedan afectar a la viabilidad de las células madre y a la comunicación celular como el metotrexato, los fármacos inmunomoduladores y los esteroides.
5. Pacientes psiquiátricos que no cumplen con la medicación.
6. Mala higiene bucal.
7. Embarazo y lactancia.

## Principales métodos para la obtención de células madre mesenquimáticas

Las células madre mesenquimales adultas se consideran una fuente celular apropiada para la regeneración ósea. La primera fuente de células madre descubierta y conocida fueron las **Células madre mesenquimáticas de la médula ósea (BMSC o HDSC)**. Si bien aspirar las células de la médula ósea es una técnica que presenta menos complicaciones (0.05%) que las técnicas clásicas para conseguir hueso autólogo (1-20%) (Egido-Moreno, 2021), puede ser que no sea un protocolo accesible para la práctica rutinaria ya que el bajo rendimiento de las células madre, requiere un largo tiempo de expansión in vitro, costo elevado y un laboratorio confiable (Liao, 2014)

Estudios recientes, muestran que una fuente de células diferente, con iguales funciones beneficiosas, que no presentan las dificultades expuestas, son las **derivadas del tejido adiposo (ADSC)**. (Bressan E. 2015).

Tanto las células madre de médula ósea (BMSC) como las células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) tienen capacidad osteogénica in vitro e in vivo, sin embargo, una mejor comprensión de las diferencias osteogénicas entre las ADSC y las BMSC es crucial para la futura selección de células en aplicaciones clínicas.



Una ventaja significativa de las ADSCs sobre HDSCs es que las adiposas tienen una tasa de senescencia de células madre cinco veces menor, lo que indica su mayor potencial proliferativo (Ren, 2023).

Además, el volumen aspirado de medula ósea suele ser mucho menor que el de tejido adiposo y sumado a esto la cantidad de BMSC por ml es solo 0.01% y requiere cultivos para una suficiente aplicación clínica, mientras que las ADSC alcanzan el 10% de lo aspirado y muchas veces no es necesario el pasaje in vitro para reparar un pequeño defecto óseo (Liao, 2014).

Otra diferencia es que el potencial osteogénico y la proliferación celular de las BMSC parece reducirse con la edad, mientras que el potencial osteogénico de las ASC no se ve afectado con la edad (Liao, 2014).

Por otro lado, ambas células madre expresan los marcadores como CD13, CD73 y CD90 y tienen expresión negativa de los marcadores hemopoyéticos CD11b y CD45. Sin embargo, el CD34 se expresa generalmente en las ADSC durante la fase inicial del cultivo, disminuyendo después de un pasaje extenso. En cambio, las BMSC no expresan CD34 (Liao, 2014).

**TABLE 1 Sources and applications of stem cells for dentistry and orofacial pain; advantages and disadvantages.** Tomado de Ren, 2023

Cell source	Dental application	Advantages	Disadvantages
Autologous abdominal ADSCs (and lateral thigh & pectoral fat)	Neuropathic pain Periodontal bone loss Bone augmentation for implants TMJ problems Salivary gland Paresthesia Facial atrophy	Safe No systemic side effects Minimal surgical risk Repeatable	Requires general surgeon Increased cost Discomfort and bruising at donor site
Autologous orofacial ADSCs (buccal fat, submental fat)	Neuropathic pain Periodontal bone loss Bone augmentation for implants TMJ problems Salivary gland Paresthesia Facial atrophy	Safe Adipose acquisition can be performed by oral surgeon	Higher risk of marginal mandibular nerve injury from submental fat Microbial contamination from intraoral acquisition of fat
Autologous bone marrow & blood HDSCs	TMJ problems Periodontal bone defects Bone augmentation for implants	Intraoral bone marrow acquisition possible Simple intravenous blood acquisition Repeatable Cell banking possible	Low cell numbers from blood Needs cell culture proliferation Increased cost

## **Método de obtención de células madre de médula ósea**

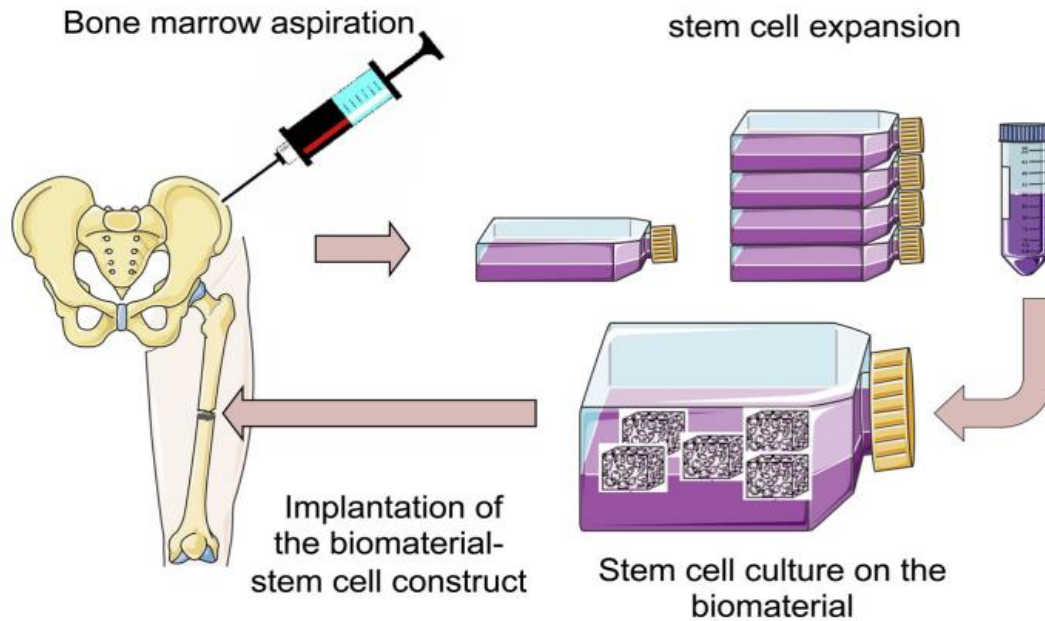
Se considera que un volumen de 2 a 4 ml provee >85% de células madre aspiradas y suele ser suficiente para la mayoría de las regeneraciones.

- Limpiar la piel que rodea la zona de interés, con alcohol al 70% o clorhexidina al 0,5% o povidona iodada
- Infiltrar la piel, el tejido subcutáneo y el periostio suprayacentes al sitio seleccionado con un anestésico local, como lidocaína al 2% o mepivacaina 1% en cantidad de 2 a 5 ml. Esperar hasta que haga efecto la anestesia.
- Con un movimiento perforante, introducir la aguja perpendicularmente en la cavidad del ilion en el centro de la espina ilíaca oval posterosuperior o 2 cm posterior y 2 cm inferior a la espina ilíaca anterosuperior.
- Cuando se haya penetrado en el hueso retirar el fiador, conectar una jeringa de 5 o 10 ml y aspirar el contenido medular para realizar las extensiones. Por regla general, se puede aspirar el material en la jeringa sin dificultad; a veces puede ser necesario reinsertar el fiador, introducir la aguja un poco más en profundidad y aspirar de nuevo.
- Dado que la médula ósea se coagula más rápidamente que la sangre periférica, hay que poner rápidamente el material en un tubo que contenga una cantidad apropiada de anticoagulante a base de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o citrato

Como estas células son multipotenciales se utilizan diferentes medios de cultivo y centrifugas para aislar células mononucleares capaces de formar tejido óseo y no otros tejidos:

- método FICOLL (Bone marrow-derived mononuclear cell isolation by synthetic polysaccharides) consiste en una selección por gradiente de diferenciación mediante centrifugación a 1073g/ml. Los diferentes componentes celulares sanguíneos, en función de su densidad, quedarán separados posteriormente tras la centrifugación.
- método BMAC (bone marrow aspirate concentrate) es similar al utilizado para preparar el PRP. Consiste en un centrifugado de los tubos estériles con anticoagulante en una centrifugadora convencional. El tiempo, la velocidad y el número de veces que se centrifuga dependen del método empleado. Se recomiendan velocidades de centrifugación bajas.

Luego de estos procesos, se requiere un cultivo que favorezca la expansión de las mismas por un periodo de 4 a 6 semanas. Se pueden obtener de 80 a 200 millones de MSC/ml, y a mayor concentración de células, mejores serán los resultados clínicos obtenidos una vez trasplantadas las células del linaje osteogénico en el lecho receptor (Rosset 2014)



## Células madres derivadas de tejido adiposo

Las células madre obtenidas del tejido adiposo (ADSC) son multipotentes y pueden diferenciarse en varios linajes celulares, como adipocitos, condrocitos, osteoblastos, mioblastos, hepatocitos, células de tipo neuronal, células endoteliales, y otros linajes, todo esto *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Las ADSC pueden ser sometidas a una prolongada expansión *ex vivo* (Tremolada C. 2016).

Se obtienen más cantidad de células madre del tejido celular subcutáneo a comparación de las aisladas de médula ósea. El procedimiento a través del cual se extraen células madres derivadas de tejido adiposo, generan poca incomodidad y dolor en el paciente, además de contar con una baja inmunogenicidad (Lo Furno D. 2016). Las ADSC tienen las mismas propiedades biológicas y características que las células madres mesenquimáticas aisladas de médula ósea, contando incluso con igual potencial de diferenciación.

Investigaciones dieron conclusiones como ser:

- Potencial de diferenciación de las ADSC inducidas por la proteína-7 morfogenética ósea humana (proteína con la capacidad de formar hueso nuevo) en células similares a osteoblastos. (Ren Y. 2016)
- Las ADSC pueden adherirse y proliferar en un andamio basado en hidroxiapatita incluido en el defecto marginal de implantes orales y que alrededor, se localizaron vasos y matriz de hueso nuevo. A esto se suma la inexistencia de células inflamatorias. (Bressan E. 2015).

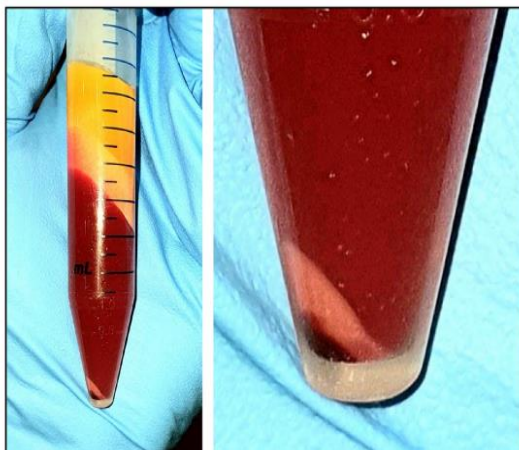
Tanto el diseño del implante, los diferentes tratamientos de superficie, y el material del mismo son contemplados a la hora de la oseointegración. A todo esto, si agregamos las células madre la diferenciación celular alrededor del implante es mucho mejor

## Método de obtención de células madre del tejido adiposo

La pared abdominal es una zona habitual de depósito graso, dividido en compartimentos superficial y profundo por el sistema fascial circunferencial. Por sus características de rápido acceso y de extracción mínimamente invasiva del tejido adiposo con muy bajo índice de complicaciones y secuelas, el compartimento profundo del tejido celular del abdomen se elige como zona donante ideal del tejido adiposo para aislar las células madre adultas.

- Limpiar la piel que rodea la zona de interés, con alcohol al 70% o clorhexidina al 0,5% o povidona iodada
- Infiltrar la piel umbilical inferior y el tejido subcutáneo con un anestésico local, como lidocaína al 2% o mepivacaina 1%. Esperar hasta que haga efecto la anestesia.
- Incidir la piel 3 mm con hoja de bisturí del nº11.
- Realizar liposucción manual tumescente con fórmula anestésica de Klein modificada (500mg lidocaína 5% + 12,5 meq de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>Na + 1mg de adrenalina 1:100.000 en 1 litro de Ringer Lactato frío), mediante cánulas perforadas con varios orificios, de 3 y 4 mm de diámetro y distinto diseño, conectadas a jeringas de 50 cm<sup>3</sup> en las que se practica vacío con freno.
- La disrupción mecánica de los lobulillos de tejido adiposo en el espesor del compartimento profundo del hemiabdomen inferior permite obtener un lipoaspirado.
- Trasvasar a tubos de laboratorio de 50 cm<sup>3</sup>, llenando únicamente 20 cm<sup>3</sup> de su capacidad.

El tejido lipoaspirado, se digiere con colagenasas (Liao, 2014 y luego de la emulsión mecánica y centrifugación se obtiene:



Capas superiores de grasa adiposa amarilla y lípido libre.

Fase líquida intermedia capa de solución salina, plasma, anestésico local, glóbulos rojos.

**Capas inferiores de ADSC (blanco rosado)** y una pequeña capa de glóbulos rojos oscuros en la parte inferior (Ren, 2023)

Después de cultivar la ADSC in vitro a lo largo del tiempo, la población celular se vuelve homogénea y se convierte principalmente en células madre adiposas (ASC) plásticamente adherentes que muestran la capacidad de diferenciación multilínea en formando unidades formadoras de colonias (UFC) de adipocitos, osteoblastos, condrocitos y miocitos. (Liao, 2014; Ren 2023).

### **Trasplante de células madre al lecho receptor**

Finalmente, se realiza el trasplante de las células madre de médula ósea o tejido adiposo al sitio del maxilar que requiere regeneración ósea.

El protocolo requiere condiciones optimizadas de supervivencia. Las células se mantienen en hielo (4°C) hasta 30 minutos antes del trasplante. En ese tiempo las células se incuban en el andamio seleccionado, por ejemplo Fosfato tricalcico *B* (*B*-TCP) y se realiza el colgajo gingival para exponer el hueso subyacente.

Se pueden colocar tornillos de fijación para recibir el injerto, ayudar a consolidar el material del injerto.

Se coloca una membrana de colágeno sobre el injerto (suprayacente) para evitar la infiltración de tejido blando en el injerto.

Se aproximan completamente los tejidos para el cierre del colgajo.

Los tornillos debajo de la membrana de colágeno evitan colapso de la misma y del tejido blando durante la cicatrización

## CONCLUSION

El uso de células madres en implantología puede mejorar la regeneración ósea por su diferenciación a osteoblastos. Sin embargo, los tratamientos regenerativos basados en células madre no solo depende de la biología celular y molecular de las terapias clínicas, sino también del aporte de un gran número de campos científicos, como la nanotecnología, la bioimpresión tridimensional, la bioingeniería, los buenos procedimientos de fabricación y estrictos protocolos de manipulación (Bartold 2019).

Hay principios que deben tenerse en cuenta para el uso de MSC para la formación, reparación o regeneración ósea (Bruder et al., [1994](#)):

1. Debe estar disponible un suministro adecuado de MSC.
2. Las MSC requieren señales moleculares específicas para diferenciarse en células formadoras de hueso.
3. Sin una vascularización rápida del sitio implantado con MSC, el injerto fracasará.
4. La renovación y la remodelación son fases esenciales que conducen a un hueso maduro y completamente regenerado.
5. Los armazones y dispositivos de administración deben diseñarse dentro del contexto de la biocompatibilidad y las tasas de resorción/reemplazo apropiadas, consistentes con la formación de hueso nuevo entretejido y la posterior remodelación en hueso laminar.

Sumado a esto, es importante conocer como el sistema inmune puede responder al trasplante de células madre o sus derivados, dado que, genera preocupación en términos de seguridad, la estabilidad genómica y el riesgo de la transformación tumoral después de un trasplante de células madre (Mosquera, 2019).

Para disminuir este riesgo, se prefiere el uso de células madre autólogas obtenidas de la médula ósea o del tejido adiposo del paciente, pero a futuro será necesario confirmar que las células madre se diferencian en células estables que muestran características y funciones de las células huésped normales tras su trasplante.

Las MSC de origen dental como las de origen pulpar, ligamento periodontal, papila apical, folículo dental, dientes primarios exfoliados, mesenquimales gingivales, están siendo estudiadas, la mayoría con éxito in vitro y otras con logros in vivo en animales.

Aún falta resultados positivos en humanos, pero se logró tanto hasta hoy, con el exhaustivo estudio de los pasos para una regeneración que no se descarta el tener al alcance células madre a corto plazo que nos complementen el éxito de la oseointegración de los implantes.

## Bibliografía

- 1) Bartold M, Gronthos S, Haynes D, Ivanovski S. Mesenchymal stem cells and biologic factors leading to bone formation. *J Clin Periodontol*. 2019 Jun;46 Suppl 21:12-32. doi: 10.1111/jcpe.13053. PMID: 30624807.
- 2) Bressan E, Botticelli D, Sivoilella S, Bengazi F, Guazzo R, Sbricoli L, Ricci S, Ferroni L, Gardin C, Urbizo J, Zavan B. Adipose-Derived Stem Cells as a Tool for Dental Implant Osseointegration: an Experimental Study in the Dog. *IJMCM Autumn*. 2015; 4(4):197-208.
- 3) Carvalho Y, Argôlo-Neto N, Ambrósio C, De Oliveira L, Da Rocha A, Da Silva J, De Carvalho M, Alves F. Isolation, expansion and differentiation of cellular progenitors obtained from dental pulp of agouti (*Dasyprocta prymnolopha* Wagler, 1831), *Pesq. Vet. Bras.* junho 2015; 35(6):590-598.
- 4) Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Céspedes-Sánchez JM, López-López J, Velasco-Ortega E. Clinical Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration in Oral Implantology. Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 21;18(3):894. doi: 10.3390/ijerph18030894. PMID: 33494139; PMCID: PMC7908266.
- 5) Liao HT, Chen CT. Osteogenic potential: Comparison between bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*. 2014 Jul 26;6(3):288-95. doi: 10.4252/wjsc.v6.i3.288. PMID: 25126378; PMCID: PMC4131270.
- 6) Lo Furno D, Mannino G, Cardile V, Parenti R, Giuffrida R. Potential Therapeutic Applications of Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Dev*. 2016 Aug 12; 1-48
- 7) Mahla R. Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Cell Biology. 2016; Article ID 6940283, 1-24.
- 8) Mosquera-Perez R, Fernández-Olavarria A, Diaz-Sanchez RM, Gutierrez-Perez JL, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D. Stem cells and oral surgery: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2019 Dec 1;11(12):e1181-e1189. doi: 10.4317/jced.56571. PMID: 31824601; PMCID: PMC6894914.
- 9) Ren K, Vickers R, Murillo J, Ruparel NB. Revolutionizing orofacial pain management: the promising potential of stem cell therapy. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023 Nov 13;4:1239633. doi: 10.3389/fpain.2023.1239633. PMID: 38028430; PMCID: PMC10679438.
- 10) Ren Y, Han C, Wang J, Jia Y, Kong L, Eerdun T, Wu L, Jiang D. hBMP-7 induces the differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells into osteoblast-like cells. *Genet Mol Res*. 2016 Jul 25; 15(3); 1-10.
- 11) Rosset P, Deschaseaux F, Layrolle P. Cell therapy for bone repair. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014 Feb;100(1 Suppl):S107-12. doi: 10.1016/j.otsr.2013.11.010. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24411717.
- 12) Tremolada C, Colombo C, Ventura C. Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems® Technology Development. *Curr Stem Cell Rep*. 2016; 2:304–312.
- 13) Varshney S, Dwivedi A, Pandey V. Efficacy of autologous stem cells for bone regeneration during endosseous dental implants insertion - A systematic review of human studies. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2020 Oct-Dec;10(4):347-355. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.06.007. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32714787; PMCID: PMC7371911.
- 14) Wen Y, Jiang B, Cui J, et al. Superior osteogenic capacity of different mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116:e324-32.
- 15) Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Ueda M, Nagasaka T. Promising cell-based therapy for bone regeneration using stem cells from deciduous teeth, dental pulp, and bone marrow. *Cell Transplant*. 2011; 20:1003-13.