



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

TEMA:

“MEDICINA REGENERATIVA EN ODONTOLOGÍA. 2019”

Proyecto de Investigación previo a la obtención del título de odontólogo

Autor: Washington Geovanny Melena Moyota

Tutora: Dra. Blanca Cecilia Badillo Conde

Riobamba – Ecuador

2021

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de revisión del proyecto de investigación: “**MEDICINA REGENERATIVA EN ODONTOLOGÍA. 2019**”, presentado por el **Sr. Washington Geovanny Melena Moyota** y dirigido por la **Dra. Blanca Cecilia Badillo Conde**, una vez revisado el proyecto de investigación con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, se procede a la calificación del informe del proyecto de investigación.

Por la constancia de lo expuesto:

Firma:

Dra. Cecilia Badillo Conde



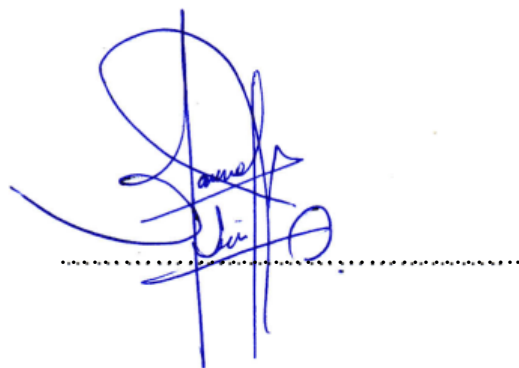
TUTORA

Dra. María Mercedes Calderón Paz



MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Dr. Manuel León Velasteguí

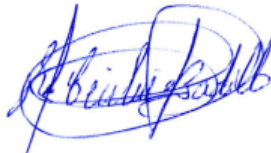


MIEMBRO DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO DEL TUTOR

La suscrita docente tutora de la Carrera de Odontología, de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad Nacional de Chimborazo, **Dra. Blanca Cecilia Badillo Conde**, certifica que el señor **Washington Geovanny Melena Moyota** con C.I: **060374828-6**, se encuentra apto para la presentación del proyecto de investigación: **“MEDICINA REGENERATIVA EN ODONTOLOGÍA. 2019”** y para que conste a los efectos oportunos, expido el presente certificado, a petición de la persona interesada, en la ciudad de Riobamba.

Atentamente,



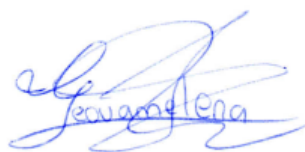
Dra. Blanca Cecilia Badillo Conde

CI. 060231023-7

DOCENTE TUTORA

AUTORÍA

Yo, **Washington Geovanny Melena Moyota**, portador de la cédula de ciudadanía número 060374828-6, por medio del presente documento certifico que el contenido de este proyecto de investigación es de mi autoría, por lo que eximo expresamente a la Universidad Nacional de Chimborazo y a sus representantes jurídicos de posibles acciones legales por el contenido de la misma. Asimismo, autorizo a la Universidad Nacional de Chimborazo para que realice la digitalización y difusión pública de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.



Washington Geovanny Melena Moyota

C.I.: 060374828-6

ESTUDIANTE UNACH

AGRADECIMIENTO

La mejor de las maestras, quiero expresar mi sincera gratitud a mi tutora, Dra. Blanca Cecilia Badillo Conde por su confianza, liderazgo, amabilidad y humildad para poder alcanzar este trabajo de investigación, a los diferentes y sabios docentes de la carrera de Odontología por la amistad, por sus amplios conocimientos y valores. A la universidad Nacional de Chimborazo por permitirme ser parte de tan noble institución y a todas las personas, familiares y amigos que me acompañaron en este largo camino.

Washington Geovanny Melena Moyota.

DEDICATORIA

Todo este sueño está dedicado a mis hermanos Jorge Vinicio y Alex Patricio quienes han sido mi inspiración para no rendirme, salir adelante y apoyarme en este camino y siempre creer en mí. A mis padres Ana Moyota y Jorge Melena por ayudarme a cumplir mis sueños e incentivarme a hacer lo mejor.

Washington Geovanny Melena Moyota.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	METODOLOGÍA.....	4
2.1	Criterios de inclusión y exclusión	4
2.1.1	Criterios de inclusión.....	4
2.1.2	Criterios de exclusión	4
2.2	Estrategia de Búsqueda.....	4
2.3	Tipo de estudio	5
2.3.1	Métodos, procedimientos y población.....	5
2.3.2	Instrumentos	6
2.3.3	Selección de palabras clave o descriptores.....	6
2.4	Valoración de la calidad de estudios	8
2.4.1	Numero de publicaciones por año	8
2.4.2	Número de publicaciones por ACC (Average Count Citation).....	9
2.4.3	Número de artículos por factor de impacto (SJR)	10
2.4.4	Valoración de artículos por área.....	11
2.4.5	Área de aplicación por Average Count Citation (ACC) y Factor de Impacto.....	11
2.4.6	Frecuencia de artículos por año y bases de datos	12
2.4.7	Artículos científicos según la base de datos	13
2.4.8	Lugar de procedencia de los artículos científicos.....	14
2.4.9	Número de artículos con Average Count Citation (ACC) válido por país.....	15
3.	RESULTADOS	16
3.1	Medicina regenerativa	16
3.2	Células madre	16

3.2.1	Células madre mesenquimatosas (MSC).....	17
3.2.2	Células madre epiteliales	18
3.3	Las células madre epiteliales y mesenquimales regulan el desarrollo de los dientes..	20
3.4	Células madre epiteliales adultas del tejido oral y sus aplicaciones.....	21
3.5	Células madre mesenquimales adultas de tejido oral y sus aplicaciones	24
3.5.1	Regeneración de pulpa dental.....	26
3.5.2	Regeneración del tejido del ligamento periodontal	26
3.5.3	Regeneración neuronal	27
3.5.4	Regeneración ósea	28
3.5.5	Regeneración muscular.....	28
3.5.6	Regeneración de tendones y cartílagos.....	29
3.6	Discusión	34
4.	CONCLUSIONES.....	37
5.	PROPUESTA	38
6.	BIBLIOGRAFÍA	39
7.	ANEXOS	45
7.1	Anexo 1. Tabla de caracterización de artículos científicos escogidos para la revisión	45
7.2	Anexo 2. Tabla de meta análisis utilizada para la revisión sistemática.....	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla Nro. 1. Términos de búsqueda y extracción de utilización en las bases de datos	6
Tabla Nro. 2. Valoración de artículos por área	11
Tabla Nro. 3. Área de aplicación por Average Count Citation (ACC) y Factor de Impacto	11
Tabla Nro. 4. Principales aplicaciones de la medicina regenerativa en Endodoncia	31
Tabla Nro. 5. Principales aplicaciones de la medicina regenerativa en Cirugía	32
Tabla Nro. 6. Principales aplicaciones de la medicina regenerativa en Periodoncia	33

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico Nro. 1. Metodología con escala y algoritmo de búsqueda	7
Gráfico Nro. 2. Número de publicaciones por año	8
Gráfico Nro. 3. Número de publicaciones por ACC	9
Gráfico Nro. 4. Número de artículos por factor de impacto	10
Gráfico Nro. 5. Frecuencia de artículos por año y bases de datos	12
Gráfico Nro. 6. Artículos científicos según la base de datos	13
Gráfico Nro. 7. Lugar de procedencia de los artículos científicos	14
Gráfico Nro. 8. Número de artículos con Average Count Citation ACC válido por país..	15
Gráfico Nro. 9. Células madre	19
Gráfico Nro. 10. Células madre epiteliales del tejido oral	22
Gráfico Nro. 11. Células madre epiteliales del tejido oral y sus aplicaciones	23
Gráfico Nro. 12. Células madre mesenquimales del tejido oral.....	25
Gráfico Nro. 13. Células madre mesenquimales del tejido oral y sus aplicaciones.....	30

RESUMEN

La finalidad de la presente investigación fue describir la utilidad de las células madre en la regeneración de los tejidos dentales y del organismo, además de identificar las principales aplicaciones de la medicina regenerativa en las diferentes áreas de la odontología reconociendo sus limitaciones. La investigación se desarrolló por medio de la revisión bibliográfica de artículos científicos encontrados en bases de datos como PubMed, Google Scholar y Elsevier, durante los últimos 10 años. Se compilaron 75 artículos, de los cuales se seleccionaron los que contaban con promedio de conteo de citas ACC, además de los artículos cuya revista se encontraba en el Scimago Journal Raking, finalmente se obtuvo 65 artículos para la revisión sistemática. Después del análisis de la literatura se encontró que en odontología el estudio de las células madre se concentraba en las células madre epiteliales y mesenquimales orales, mismas que participaban en la reconstrucción de los epitelios del organismo, la formación del complejo dentino-pulpar, ligamento periodontal, hueso, músculo, tendón, cartílago, tejido neural. Las aplicaciones de la medicina regenerativa se pudieron distinguir en áreas como endodoncia, periodoncia, cirugía oral y maxilofacial. Mediante la bioingeniería de tejidos, la administración de factores de crecimiento y reconstrucción microvascular se demostró la existencia de la regeneración pulpar, ósea y periodontal. Se reconocieron como limitaciones del tema la falta de ensayos clínicos en humanos que corroboren la teoría que existe al momento, además del potencial oncogénico que se puede generar en las células y el costo elevado de estos tratamientos.

Palabras clave: medicina regenerativa, células madre, odontología.

ABSTRACT

The purpose of this research was to describe the usefulness of stem cells in the regeneration of dental tissues and the body and to identify the main applications of regenerative medicine in the different areas of dentistry, recognizing its limitations. The research was developed through the bibliographic review of scientific articles found in PubMed, Google Scholar, and Elsevier during the last ten years. Seventy-five articles were compiled, of which those with an average ACC citations count were selected, in addition to the articles whose journal was in the Scimago Journal Raking, finally 65 articles were obtained for the systematic review. After analyzing the literature, it was found that the study of stem cells in dentistry focused on oral epithelial and mesenchymal stem cells, which participated in the reconstruction of the organism's epithelia, the formation of the dentin-pulp complex, and the periodontal ligament, bone, muscle, tendon, cartilage, neural tissue. Regenerative medicine applications could be distinguished in areas such as endodontics, periodontics, oral and maxillofacial surgery. The administration of growth factors, microvascular reconstruction, pulp, bone, and periodontal regeneration, was demonstrated through tissue bioengineering. The limitations of the subject were recognized as the lack of clinical trials in humans that corroborate the theory that exists at the moment and the oncogenic potential that can be generated in cells and the high cost of these treatments.

Keywords: regenerative medicine, stem cells, odontology.

Reviewed by:

Mgs. Lorena Solís Viteri

ENGLISH PROFESSOR

c.c. 0603356783

1. INTRODUCCIÓN

Los avances de investigación en el campo de la salud oral abren la puerta a innovadoras formas de tratar las patologías orales para un mejor pronóstico médico dental. La medicina regenerativa, constituye un nuevo campo de estudio e innovación dentro de la odontología actual, pues investigaciones a nivel mundial han incorporado la medicina regenerativa para tener excelencia en tratamientos quirúrgicos en cirugía oral y maxilofacial, inducir al hueso maxilar a regenerarse, fomentar la reconstrucción de los tejidos duros del diente en base a la utilización de células madre y además se ha considerado la posibilidad que en años posteriores con el mejoramiento de esta ciencia se pueda implantar un órgano dentario funcional y vital cuando exista una pérdida dentaria. La capacidad de regeneración de la pulpa dental ha sido recientemente atribuida a la función de las células madre dentales. Las células madre dentales ofrecen una aproximación terapéutica muy prometedora para restaurar defectos estructurales, este concepto es ampliamente explorado por varios investigadores, lo cual es evidente por el rápido crecimiento de la literatura en este campo.⁽¹⁾

Por medio de la revisión y análisis de los artículos científicos, se busca mejorar en los ámbitos del conocimiento científico acerca de la incorporación de medicina regenerativa en la odontología actual, por tal motivo, es de vital importancia que exista un conocimiento fundamentado. La investigación del tema se suministra por la constante innovación en el campo de la odontología, debido a que cada vez es más frecuente la necesidad del paciente para obtener resultados más precisos y estéticos, de igual manera se busca que esta revisión sirva como fuente de consulta para poder comprender y conocer como la medicina regenerativa y la odontología están mejorando la calidad de vida de las personas.⁽¹⁾⁽²⁾

La importancia de la presente revisión bibliográfica radica en buscar de la manera más objetiva, como la medicina regenerativa brinda a la odontología nuevas opciones de tratamientos, además de describir cómo se producen estos procesos y la efectividad del tratamiento mediante la investigación documental. La presente revisión bibliográfica es factible desde el punto de vista económico y de disponibilidad de tiempo por parte del investigador, debido al fácil acceso a los documentos y publicaciones sobre los cuales se fundamentó la revisión bibliográfica, siendo asumido por el investigador cualquier gasto generado en el desarrollo del estudio.⁽²⁾

A nivel mundial se ha observado una cantidad considerable de publicaciones acerca de medicina regenerativa en odontología, siendo un tema de vanguardia alrededor del mundo. Un estudio realizado en el año 2018 por Xiao en la ciudad de Tokio (Japón) acerca de la medicina regenerativa, sus avances, desafíos y posibles aplicaciones de las células madre orales en odontología informa que las células madre epiteliales y mesenquimales orales son alcanzados mediante cultivos de tejidos. Su excelente capacidad de regeneración se puede aplicar no sólo en odontología, sino también en diversos campos de la medicina regenerativa. Las células madre orales muestran su capacidad de reparación en córnea, pulpa dental, ligamento periodontal, tejido neural, hueso, músculo, tendón, cartílago y tejidos endoteliales sin formación de neoplasma. Sin embargo, a pesar de estos estudios experimentales sobre las aplicaciones de las células madre orales, sólo unos pocos ensayos clínicos en humanos están en marcha para usarlos para el tratamiento de ciertas enfermedades, ya que las células presentan dificultad para integrarse en el tejido local, por lo tanto, la viabilidad y la diferenciación funcional de las células madre orales in vivo deben ser mejoradas; especialmente para la regeneración neuronal, además, la interacción entre células madre orales trasplantadas y células locales necesitan ser analizadas, puesto que el uso clínico es el objetivo final.⁽³⁾

En Latinoamérica, un estudio realizado en Brasil en el año 2011 por Estrela, en el que se abordó el tema de células madre mesenquimales en los tejidos dentales y sus perspectivas para la regeneración de tejidos, informa que en los últimos años la investigación con células madre ha aumentado exponencialmente debido al reconocimiento de que su terapia puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades como Alzheimer o isquemia, incluso apunta a un posible reemplazo de órganos perdidos, como los dientes. Los tejidos dentales son considerados como una rica fuente de células madre mesenquimales, mismas que tienen el potencial de diferenciarse en varios tipos de células, incluidos odontoblastos, células progenitoras de neuronas, osteoblastos, condrocitos y adipocitos. En odontología, la biología celular y la ingeniería de tejidos son de gran interés, puesto que proporcionan innovaciones en la generación de nuevos materiales clínicos o regeneración de tejidos.⁽⁴⁾

Existen pocas investigaciones encontradas en el ámbito nacional, lo cual muestra que existe un conocimiento regular o deficiente acerca de medicina regenerativa en odontología. Un estudio realizado en la ciudad de Guayaquil en el año 2018 por Romero, acerca de las células madre de la pulpa dental y su potencial terapéutico, informa que se ha demostrado que las

células madre de origen pulpar aportan a la creación de dentina terciaria, además de permitir la implantación del tejido e interactuar con materiales biológicos, el estudio también mostró la importancia de almacenar dientes deciduos exfoliados, como terceros molares, dientes supernumerarios y especialmente premolares que se extraen por tratamiento de ortodoncia y que se pueden utilizar para la obtención de las células madre de origen dentario. Finalmente se demostró en el estudio que las células madre de la pulpa dental son muy importantes en el campo de la odontología debido a su mecanismo de acción en la diferenciación de las células del complejo pulpa-dental ligamento periodontal, incluso en la regeneración de deficiencias esqueléticas o cicatrización ósea postquirúrgica.⁽⁵⁾

La presente investigación tiene como finalidad describir la utilidad de las células madre en la regeneración de los tejidos dentales y del organismo, además de identificar las principales aplicaciones de la medicina regenerativa en las primordiales áreas de la odontología y reconocer las limitaciones que presenta para su desarrollo, mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en los 10 últimos años en bases de datos científicas como PubMed, Google Scholar y Elsevier.

Palabras clave: medicina regenerativa, células madre, odontología.

2. METODOLOGÍA

El presente trabajo de investigación se realizó mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos, obtenidos en un lapso comprendido entre los años 2009 a 2019, los mismos que provinieron de bases de datos científicas como Google Scholar, PubMed y Elsevier, de forma sistémica fueron encaminados en las variables de estudio dependiente (Odontología) y variable independiente (medicina regenerativa).

2.1 Criterios de inclusión y exclusión

2.1.1 Criterios de inclusión

- Artículos científicos con información importante y verificada acerca de la medicina regenerativa en odontología.
- Artículos que se han publicado en los últimos 10 años
- Artículos científicos publicados en idioma inglés y español
- Artículos científicos de revisión sistemática, meta-análisis o ensayos clínicos aleatorizados
- Artículos científicos libres de pago

2.1.2 Criterios de exclusión

- Publicaciones que se registren con más de 10 años
- Artículos sin base científica
- Artículos que no posean originalidad
- Artículos diferentes al tema

2.2 Estrategia de Búsqueda

La investigación se realizó mediante la técnica de observación y análisis, se desarrolló en función de una revisión bibliográfica, obteniendo la información de bases de datos de buscadores científicos como Google Scholar, PubMed, Elsevier. Se escogieron los artículos científicos según los criterios de inclusión y exclusión además de tomarse en cuenta el número promedio de las citas como referencia y calidad del artículo, misma que fue elemental al momento de seleccionar el contenido del resumen para su análisis, cumpliendo con los objetivos de la investigación.

2.3 Tipo de estudio

Estudio descriptivo: a través de este trabajo investigativo se identificó, caracterizó y analizó a la medicina regenerativa en odontología utilizando criterios de clasificación, para agrupar y ordenar la literatura obtenida de los artículos científicos de forma sistemática, por lo mismo, sus resultados se orientaron en identificar las variables de estudio ya explicadas en el proceso.

Estudio transversal: Se desarrolló un análisis y reconocimiento de valores o datos enfocados en el análisis de la medicina regenerativa en odontología mediante artículos científicos avalados en un período de tiempo establecido

Estudio retrospectivo: Se anexó todo tipo de información destacada sobre la medicina regenerativa en odontología a partir de los artículos científicos publicados.

2.3.1 Métodos, procedimientos y población

La búsqueda de la información se originó mediante datos de artículos científicos publicados en bases de datos de prestigio académico como Google Scholar, PubMed y Elsevier durante el periodo comprendido entre los años 2009 – 2019. Se tomo en cuenta el Average Count Citation (ACC), que es el promedio de conteo de citas de los artículos recopilados. Asimismo, se incluyó el factor de impacto Scimago Journal Ranking (SJR), en el cual las revistas científicas se distribuyen en cuatro cuartiles, siendo el Q1 el valor más alto y Q4 determina los valores más bajos de las revistas.

La búsqueda inicial mostro como resultado un acervo de 98.700 artículos, de los cuales se tomaron en cuenta los artículos publicados en los últimos diez años, obteniendo 16.800 artículos, posteriormente se utilizaron los artículos en base a la pertenencia del tema y las variables dependiente e independiente, con lo que la cantidad se redujo a 550 artículos, de los cuales se conservó los que mencionaban: aplicaciones de la medicina regenerativa en odontología, regeneración tisular y regeneración de tejidos en la cavidad oral. Con estos criterios se seleccionaron 75 artículos, después se generó una selección mediante el promedio de conteo de citas Average Count Citation (ACC), el cual se basa en una fórmula que permite calcular el impacto científico del articulo basado en el total de citas existentes en Google Scholar divididas para la cantidad total de años que posee el artículo desde el momento de su publicación.

En esta investigación el promedio mínimo de ACC que se consideró fue de 1.5, es decir un rango de impacto moderado, con este filtro se obtuvo 74 artículos. También se tomaron en cuenta los artículos científicos con factor de impacto, cuya revista se encuentra en el Scimago Journal Ranking (SJR), con este filtro se obtuvo 65 artículos, los mismos que se utilizaron para el análisis y resultados de la presente investigación.

2.3.2 Instrumentos

Lista de cotejo y matriz de revisión de la bibliografía.

2.3.3 Selección de palabras clave o descriptores

Descriptores de búsqueda: se utilizaron los términos de búsqueda: Medicina regenerativa, odontología.

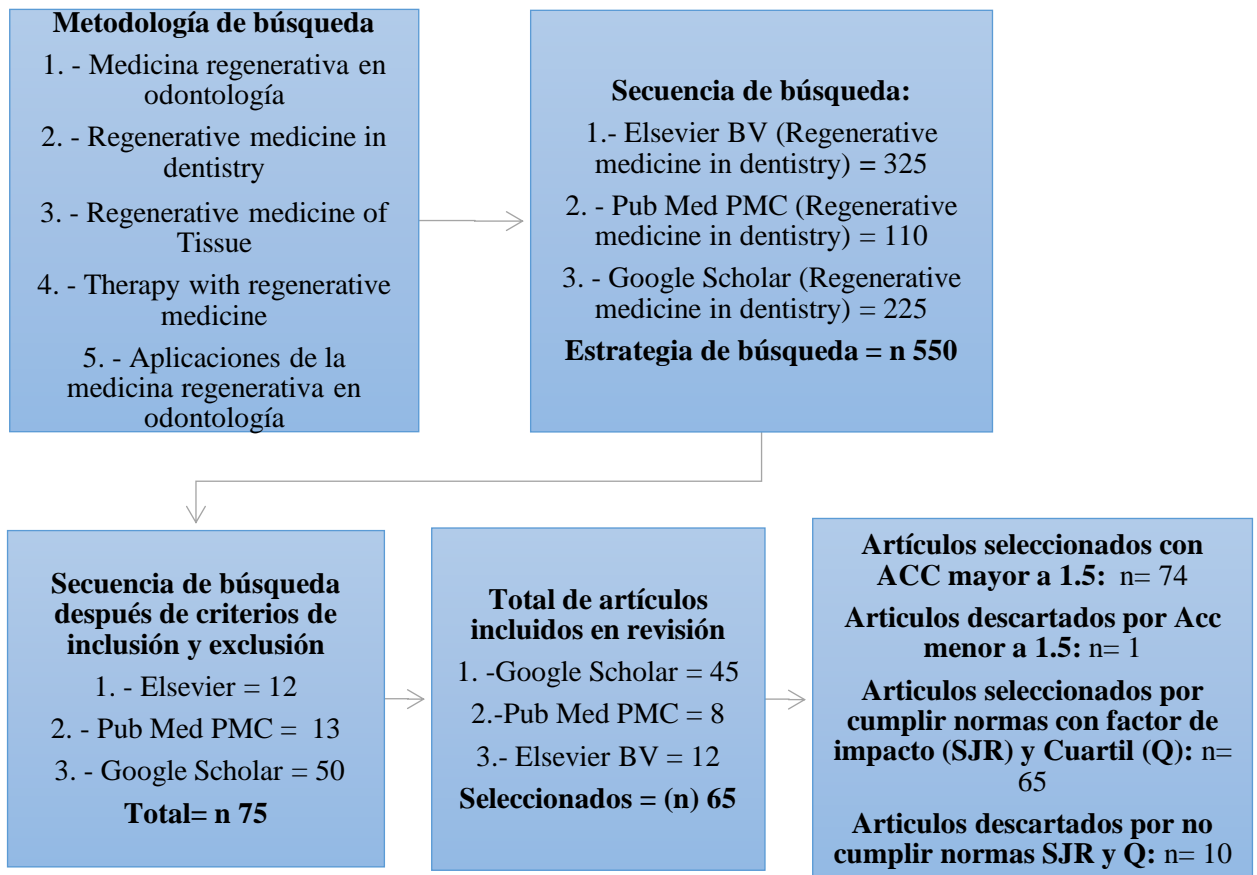
Para la búsqueda de información se utilizó operadores lógicos: “AND”, “IN”, los cuales al combinarse con las palabras clave contribuyeron para encontrar artículos válidos para la investigación.

Tabla Nro. 1. Términos de búsqueda y extracción de utilización en las bases de datos

FUENTE	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA
Google Scholar	Regenerative medicine in dentistry
	Medicina regenerativa en odontología
	Regenerative medicine of Tissue
PubMed (PMC)	Management of regenerative medicine in dentistry
	Therapy with regenerative medicine
Elsevier BV	Management of regenerative medicine in dentistry
	Aplicaciones de la medicina regenerativa en odontología
	Regenerative medicine in dentistry

Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

Gráfico Nro. 1. Metodología con escala y algoritmo de búsqueda



Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

Basándose en los métodos inductivo y deductivo, la muestra de esta investigación fue intencional no probabilística, lo que sirvió para la selección, comparación y análisis de artículos científicos publicados en los últimos 10 años en bases de datos de prestigio académico como Google Scholar, PubMed, Elsevier; orientados en las variables de estudio independiente (medicina regenerativa) y dependiente (odontología).

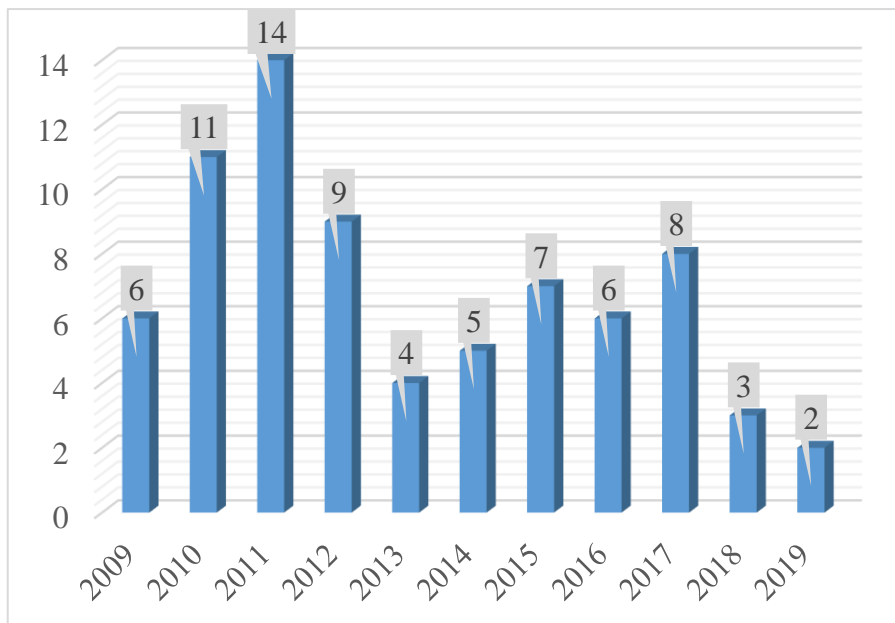
La presente investigación fue de tipo documental, se aplicaron técnicas de recopilación de información, las cuales sirvieron para cumplir los objetivos de la investigación, además, se realizó tablas de revisión sistemática y una matriz de caracterización.

2.4 Valoración de la calidad de estudios

2.4.1 Numero de publicaciones por año

En el **Gráfico Nro.2** se observa el total de artículos científicos acerca de medicina regenerativa en odontología que fueron publicados entre los años 2009 y 2019, mismos que se obtuvieron de una muestra de 75 artículos provenientes de bases de datos como Google Scholar, Elsevier y PubMed. Mediante la selección de artículos de acuerdo al tiempo, se consiguió la cantidad de 6 artículos en el año 2009, en el año 2010 se recopilaron 11 artículos, se adjuntó 14 artículos en el año 2011, 9 artículos en el año 2012, 4 artículos en el año 2013, 5 artículos en el año 2014, 7 artículos en el año 2015, 6 artículos en el año 2016, se recopilaron 8 artículos en el año 2017, 3 en el año 2018 y 2 artículos correspondieron al año 2019. El año con mayor número de publicaciones acerca de medicina regenerativa en odontología fue el año 2011 con la cantidad de 14 artículos científicos.

Gráfico Nro. 2. Número de publicaciones por año

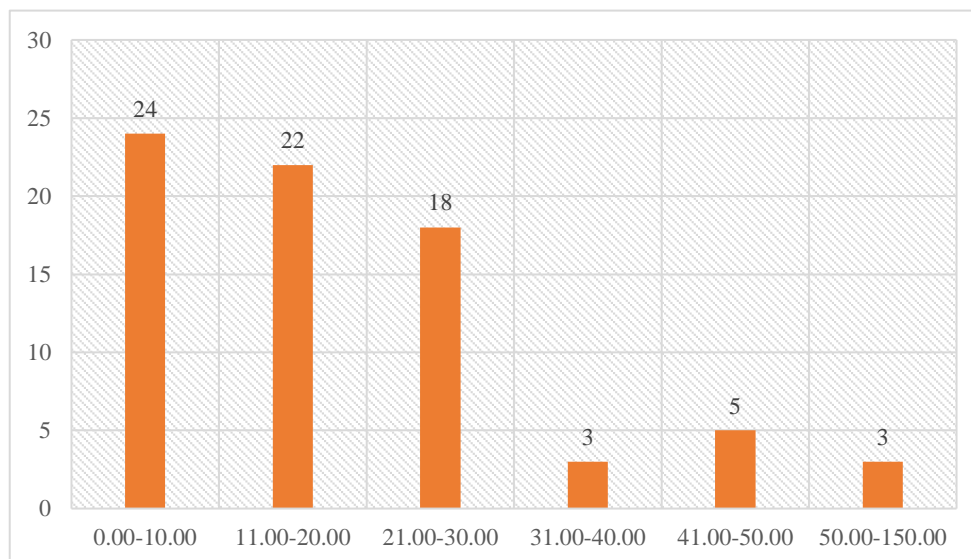


Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.
Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

2.4.2 Número de publicaciones por ACC (Average Count Citation)

En el **Gráfico Nro. 3** se muestra la cantidad de artículos científicos según el promedio de conteo de citas (ACC), para los cuales se tomaron en cuenta los criterios de selección. Se pudo observar que 24 artículos científicos contaron con un promedio de conteo de citas entre 0 y 10, 22 artículos con promedio de conteo de citas entre 11 y 20, 18 artículos científicos poseen promedio de conteo de citas entre 21 y 30, 3 artículos con un acervo de citas entre 31 y 40, 5 artículos con promedio de conteo de citas entre 41 y 50, 3 artículos con promedio de conteo de citas entre 50 y 150. El promedio del número de citas es de 24,69 por lo que se puede apreciar que la gran mayoría de artículos poseen un alto impacto.

Gráfico Nro. 3. Número de publicaciones por ACC



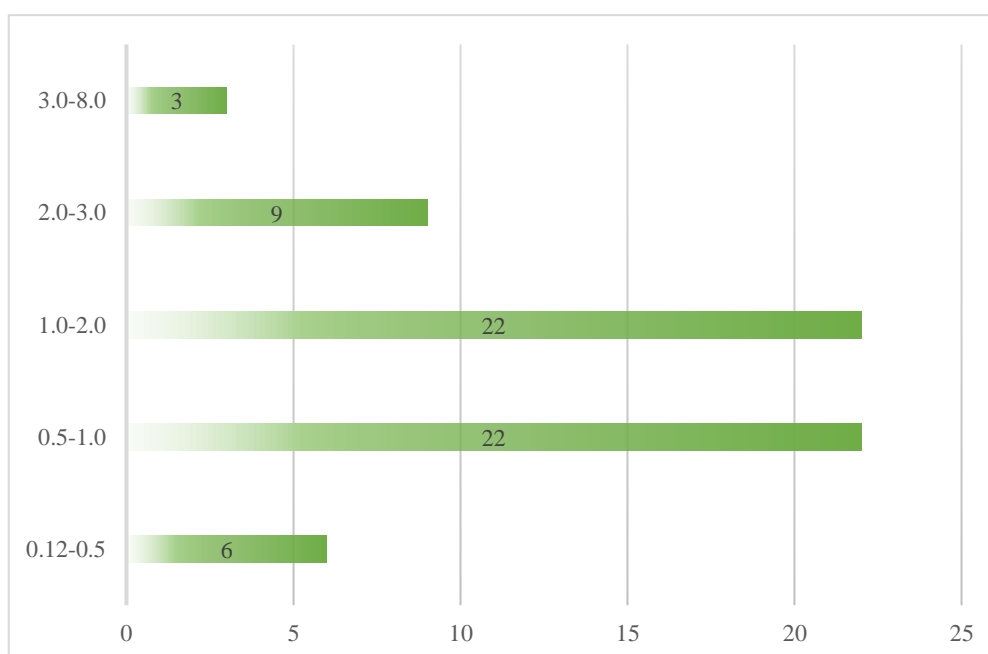
Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

2.4.3 Número de artículos por factor de impacto (SJR)

En el **Gráfico Nro. 4**. Se puede apreciar la determinación del factor de impacto SJR, mismo que se tomó en cuenta para recalcar la calidad científica de cada artículo de acuerdo a la revista donde se realizó la publicación. Se recopiló la cantidad de 6 artículos con factor de impacto entre 0.12 y 0.5, seguido de 44 artículos con factor de impacto entre 0.5 y 2.0, continuado de 9 artículos con factor de impacto entre 2.0 y 3.0, finalmente 3 artículos con factor de impacto entre 3.0 y 8.0.

Gráfico Nro. 4. Número de artículos por factor de impacto



Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.
Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

2.4.4 Valoración de artículos por área

La **Tabla Nro. 2.** señala las áreas de aplicación, de las cuales la que cuenta con más artículos científicos es el área de Medicina interna con 24 artículos y con promedio de ACC de 15,3. La mayoría de publicaciones fueron revisiones bibliográficas, las publicaciones de tipo cualitativo representan la mayoría en el estudio de colección de datos.

Tabla Nro. 2. Valoración de artículos por área

Área de Aplicación	Nro Artículo	Promedio ACC	Publicación			Diseño del Estudio			Colección de Datos		
			Artículos	Conferencias	Caso-control	Intervención	Revisión Bibliográfica	Cualitativo	Cuantitativo	Cuali-Cuanti	
Endodoncia	19	27,26	19	0	1	3	11	11	4	4	
Ingeniería de tejidos	9	12,03	9	0	4	2	3	4	3	2	
Medicina Interna	24	22,07	24	0	13	6	5	5	13	6	
Periodoncia	8	24,62	8	0	4	1	3	3	4	1	
Biomateriales	4	10,88	4	0	1	0	3	3	1	0	
Cirugía	7	15,89	7	0	3	1	3	3	3	1	
Ciencias Biomédicas	3	7,24	3	0	1	1	1	1	1	1	
Prostodoncia	1	2,5	1	0	1	0	0	0	1	0	
Total	75	15,31	75	0	28	14	29	30	30	15	

Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.
Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

2.4.5 Área de aplicación por Average Count Citation (ACC) y Factor de Impacto

En la **Tabla Nro. 3.** se muestra el área de aplicación relacionada con el ACC válido, la mayoría de artículos se encuentra en el área de Medicina interna con 24 artículos, de igual manera, destaca en el número de artículos con factor de impacto SJR con la cantidad de 22 artículos.

Tabla Nro. 3. Área de aplicación por Average Count Citation (ACC) y Factor de Impacto

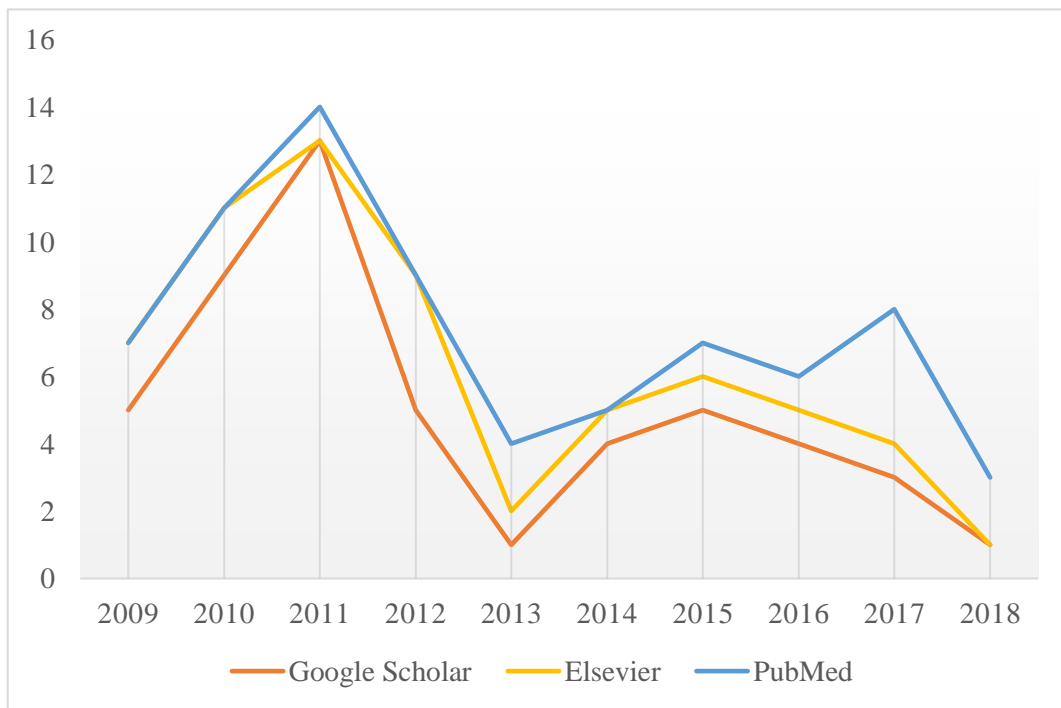
Área de Aplicación	Nro Artículo ACC válido	Nro Artículos Publicacion FI -SJR
Endodoncia	19	18
Ingeniería de tejidos	8	5
Medicina Interna	24	22
Periodoncia	8	8
Biomateriales	4	2
Cirugía	7	7
Ciencias Biomédicas	3	2
Prostodoncia	1	1
Total	74	65

Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.
Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

2.4.6 Frecuencia de artículos por año y bases de datos

En el **Gráfico Nro. 5.** se pueden apreciar los artículos seleccionados para esta revisión, relacionados con el tema de medicina regenerativa en odontología, mismos que se recopilaban de bases de prestigio científico como Google Scholar, Elsevier y PubMed. Se determinó que la mayoría de artículos publicados de acuerdo al tema de estudio pertenecen a la base de datos de Google Scholar en el año 2011, seguido de PubMed y Elsevier. Generalmente se mostró un amplio interés en la investigación de medicina regenerativa en odontología en los años 2009 a 2019.

Gráfico Nro. 5. Frecuencia de artículos por año y bases de datos

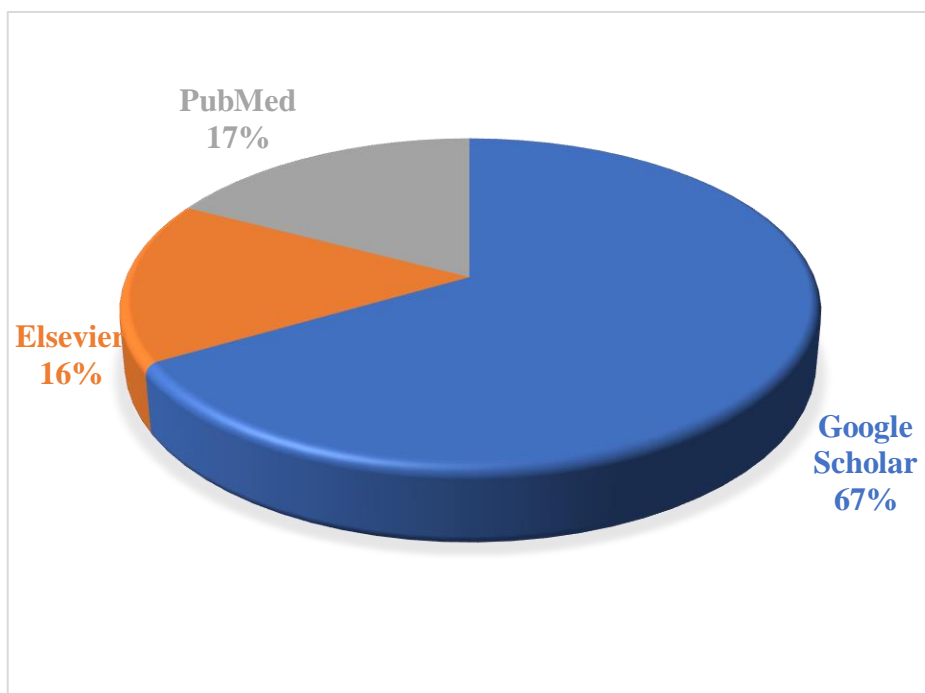


Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

2.4.7 Artículos científicos según la base de datos

El **Gráfico Nro. 6.** muestra el valor porcentual de los artículos científicos de acuerdo a la base de datos en la que fueron publicados, tomando en cuenta los criterios de selección se obtuvo la cantidad de 75 artículos científicos para realizar este estudio, donde se puede observar que la mayoría de artículos son de la base de datos Google Scholar, representado por el 67%, seguido de PubMed con el 17% de artículos científicos y Elsevier con el 16%.

Gráfico Nro. 6. Artículos científicos según la base de datos

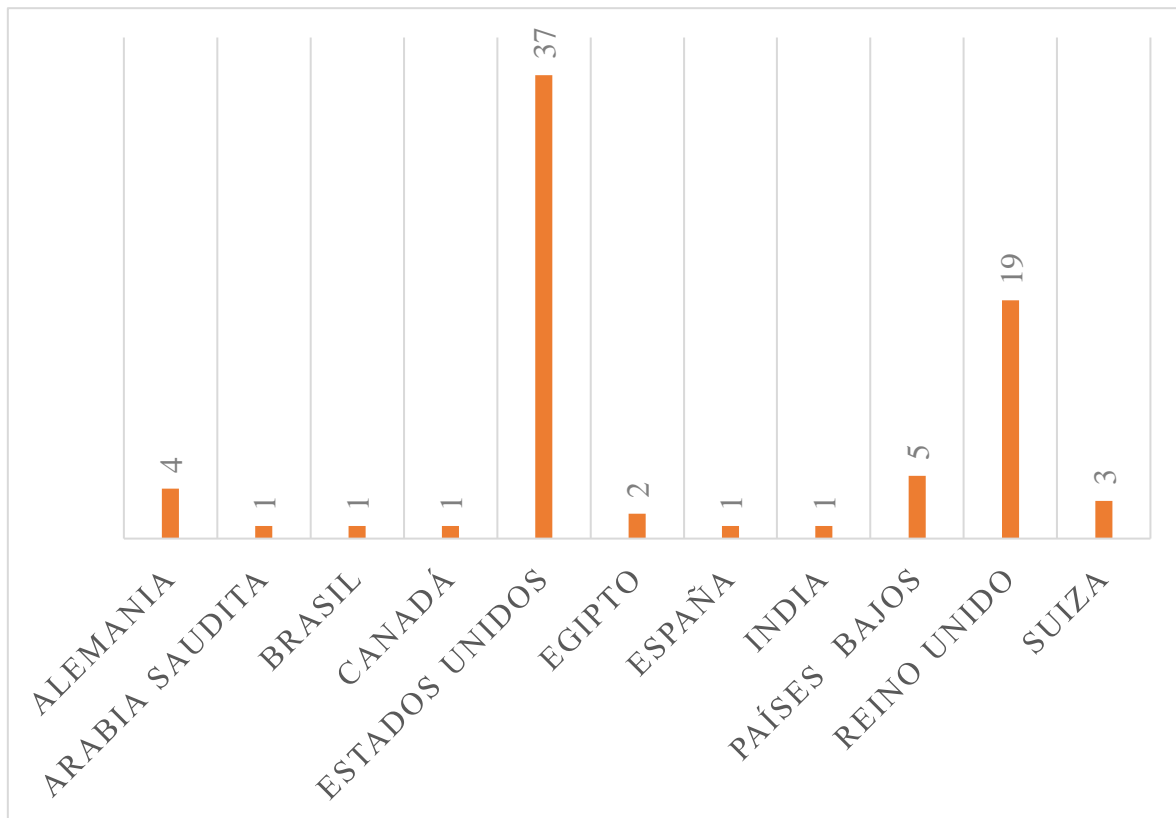


Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

2.4.8 Lugar de procedencia de los artículos científicos

En el **Gráfico Nro. 7.** se observan las publicaciones seleccionadas para la presente investigación de acuerdo con el país de donde proviene el estudio, los mismos que fueron escogidos de 11 países pertenecientes a los distintos continentes, por lo que se demuestra que el tema de medicina regenerativa en odontología es un tema de interés mundial. Estados Unidos fue el país con mayor número de publicaciones con 37 artículos, seguido de Reino Unido con 19 publicaciones, el resto de los países posee 5 publicaciones o menos.

Gráfico Nro. 7. Lugar de procedencia de los artículos científicos

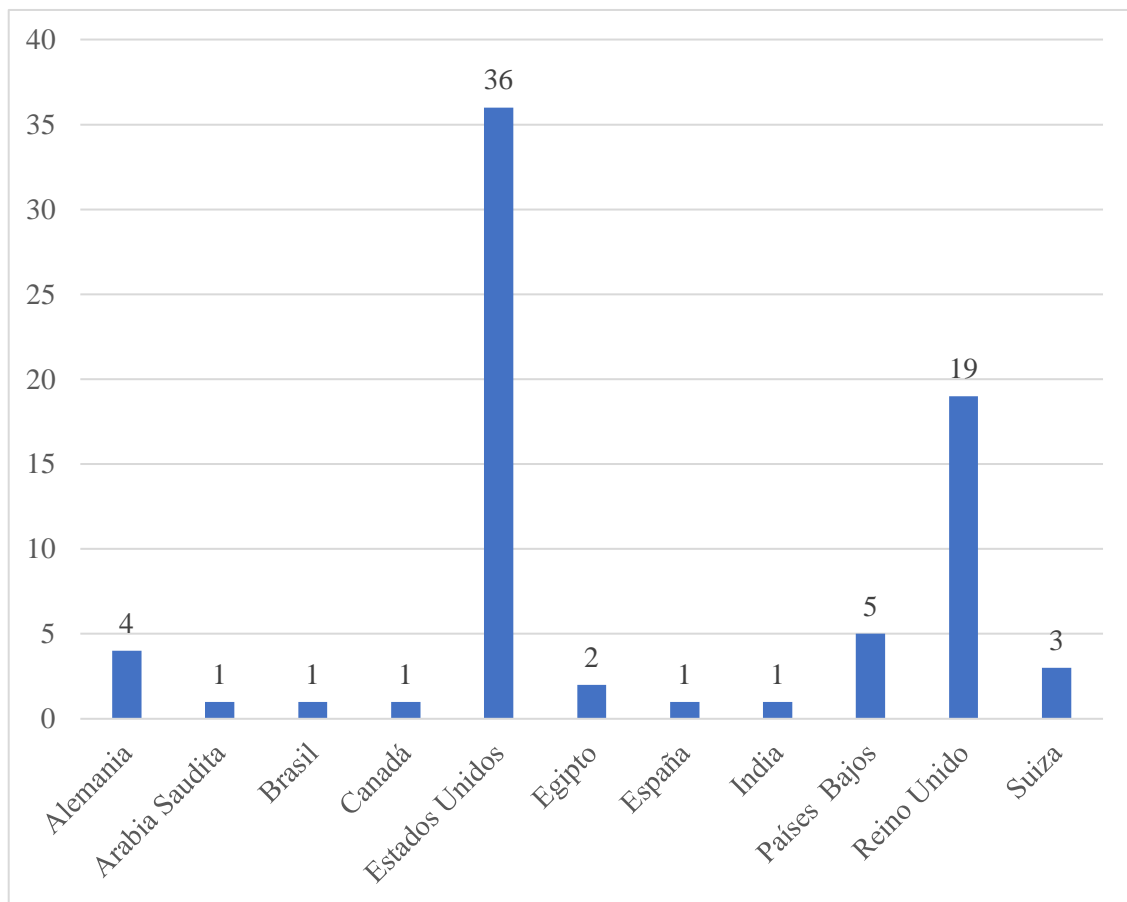


Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

2.4.9 Número de artículos con Average Count Citation (ACC) válido por país

El **Gráfico Nro. 8.** muestra los artículos que cuentan con promedio de conteo de citas ACC válido relacionado al país de donde proviene la publicación. De un total de 74 artículos científicos, se constató que Estados Unidos con 36 artículos, fue el país con más artículos científicos con promedio de conteo de citas ACC mayor a 1,5. Seguido de Reino Unido con 19 publicaciones, el resto de países posee 5 publicaciones o menos.

Gráfico Nro. 8. Número de artículos con Average Count Citation ACC válido por país



Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

3. RESULTADOS

3.1 Medicina regenerativa

La medicina regenerativa reemplaza o regenera células, tejidos u órganos humanos, para restaurar la función normal de los mismos, por lo tanto, se define a la medicina regenerativa como la rama médica multidisciplinaria basada fundamentalmente en conocimientos novedosos acerca de las células madre y su cabida para llegar a ser células que se diferencien en varios tejidos. Se muestra como una oportunidad para todos los enfoques terapéuticos principales, incluidos dispositivos médicos, moléculas pequeñas, moléculas biológicas complejas y terapias basadas en células, teniendo como finalidad la recuperación de tejidos destruidos en el organismo.⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

La medicina regenerativa, establece que uno de los campos más emocionantes y dinámicos, es una tecnología biomédica emergente para ayudar y acelerar la regeneración y reparación de órganos o partes del cuerpo perdidos o dañados. La medicina regenerativa moderna está utilizando cada vez más andamios estructurados tridimensionales porque representan grandes posibilidades morfológicas y geométricas in vivo que se pueden adaptar para cada aplicación específica de medicina regenerativa.⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

3.2 Células madre

Las células madre igualmente se las considera como células “progenitoras o precursoras” se definen como células clonogénicas que asumen la capacidad de autorenovación y diferenciación multilínea. En 1868, el término “célula madre” apareció inicialmente en las obras de biólogo alemán Haeckel. En 1908, Alexander Maksimov, histólogo de Rusia, postuló la existencia de células madre hematopoyéticas en el congreso de la sociedad hematológica en Berlín, donde el término “célula madre” se propuso para uso científico. G. L. Feldman (1932) mostró evidencia de regeneración de pulpa dental por medio de indiscutibles condiciones biológicas insuperables. En aquel estudio se introdujo el principio biológico-aseptico de la terapia dental encaminada hacia la obtención de la regeneración pulpar usando rellenos de dentina como material de construcción para estimular la regeneración pulpar. Sin embargo, los investigadores posteriores mejoraron este trabajo. Un gran avance en la historia dental se logró en el año 2000 cuando Gronthos identificó y aisló la población progenitora odontogénica en pulpa dental de adultos, estas células fueron referidas como células madre de la pulpa dental (DPSC).⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Las células madre manifiestan un papel esencial en el progreso y la reparación de tejidos. Éstas se clasifican en células madre totipotentes, pluripotentes y multipotentes. Las totipotentes han desarrollado la habilidad de producir tejido embrionario y extraembrionario, por lo tanto, en las situaciones oportunas pueden formar un individuo completo. Las células madre pluripotentes pueden diferenciarse en tejidos procedentes de las diversas capas embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo). Las células madre multipotentes pueden diferenciarse en varios tipos celulares, pero no en todas las células de los diferentes linajes, éstas incluyen células madre epiteliales, mesenquimales y otras células madre determinadas del tejido. Las interacciones entre estas células madre inician y regulan procesos de desarrollo, que dan como resultado la formación de tejidos y órganos funcionales altamente especializados. Una vez que el organismo madura, las células madre embrionarias pluripotentes se evanesen y algunas células madre adultas multipotentes permanecen en el tejido desarrollado para sostener la homeostasis y reparar lesiones.⁽³⁾⁽⁶⁾⁽¹¹⁾

3.2.1 Células madre mesenquimatosas (MSC).

Muchos tejidos humanos adultos como la médula ósea, pulpa dental, tejido adiposo, dermis y cordón umbilical contienen poblaciones de células madre mesenquimatosas (MSC). Hasta la fecha, el origen del desarrollo de las MSC aún no está claro. Aunque comúnmente se considera que las MSC derivan del origen mesodérmico, la evidencia indicó que el neuroepitelio Sox1+ y la cresta neural dan lugar a las MSC más tempranas. En muchos tejidos postnatales, las MSC se ubican principalmente en el nicho perivascular. Sin embargo, un experimento en el rastreo de linaje genético demostró que las MSC podrían tener otra localización. Las MSC pueden diferenciarse en células mesenquimales específicas maduras, así como en adipocitos, condrocitos y osteoblastos bajo estímulos inductivos. Además, las MSC también pueden dar lugar a linajes celulares no mesenquimales, como células endoteliales, células neuronales y queratinocitos.⁽³⁾⁽¹²⁾

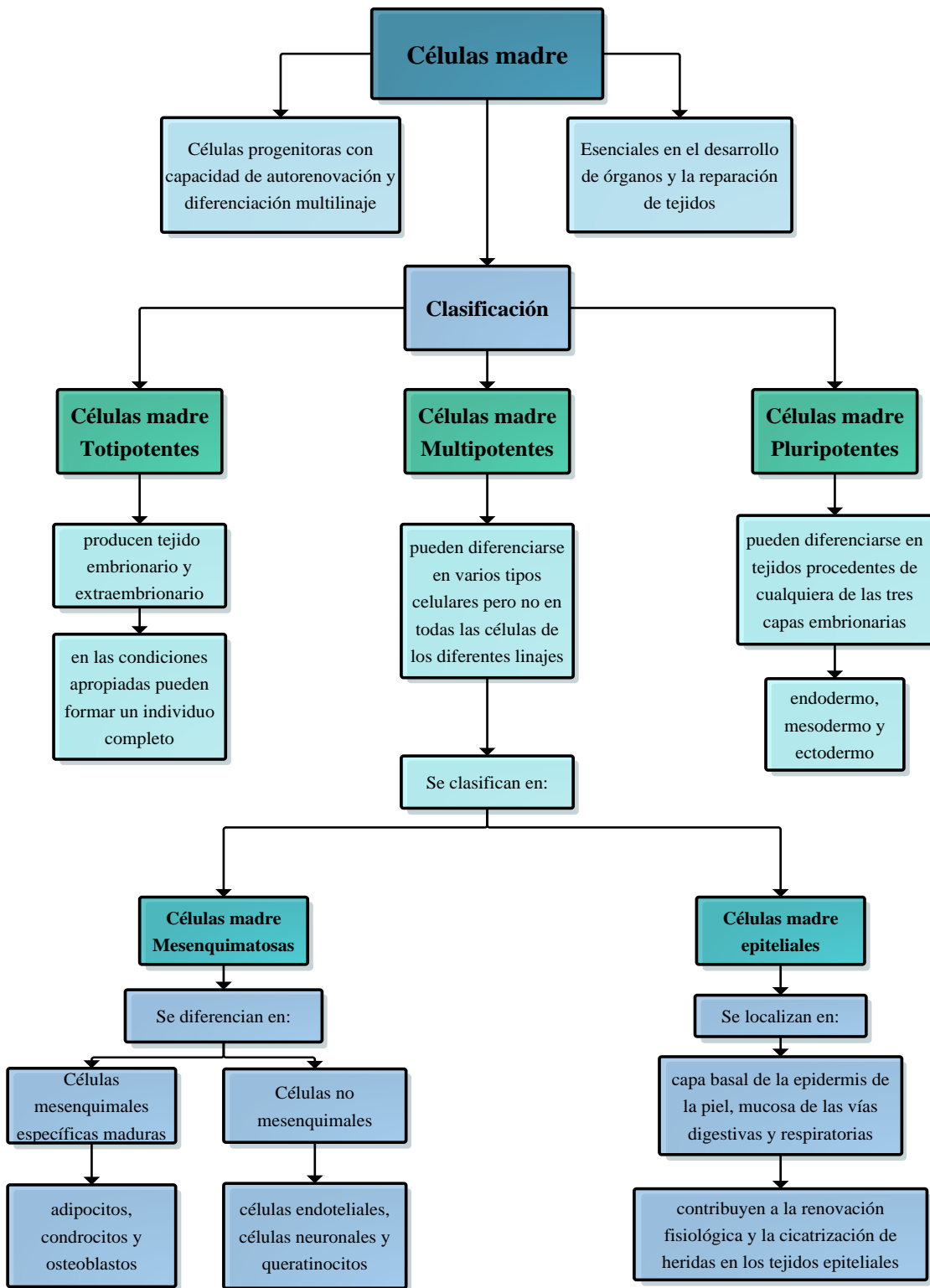
Las células madre mesenquimatosas tienen una gran aceptación en la terapia celular debido a que son fácilmente accesibles y pueden ser aisladas y expandidas in vitro a escalas clínicas en un período relativamente corto, mientras se mantiene la estabilidad genética. Además de que las células madre mesenquimatosas humanas son hipoimmunogénicas, pueden ser biopreservadas con el objetivo de mantener una pérdida mínima de su potencial poder y almacenarlas hasta su posterior uso, ya que pueden ser administradas por vía intravenosa.⁽³⁾

3.2.2 Células madre epiteliales

Las células madre epiteliales adultas localizadas en la capa basal de varios tejidos epiteliales como la epidermis de la piel y el epitelio de la mucosa de las vías digestivas y respiratorias, son una población de células dinámicamente heterogéneas, tienen ciclos lentos, retienen el potencial de autorrenovación a largo plazo y pueden servir como un único grupo de células madre. Las células madre epiteliales contribuyen a la renovación fisiológica y la cicatrización de heridas en los tejidos epiteliales mediante divisiones asimétricas para generar los estratos superiores de la epidermis en la piel o células especializadas en los epitelios simples del intestino (que tiene una sola capa celular que contiene diferentes linajes celulares). Los experimentos de trasplante y rastreo de linaje confirmaron que las células madre epiteliales dan lugar no solo a todos los linajes epiteliales sino también a las células neuroendocrinas de Merkel. Se han aislado MSC y células madre epiteliales de los tejidos orales humanos, incluidos el ligamento periodontal, diente y encía. El trasplante de animales inmunodeficientes, el ensayo preclínico y los ensayos de diferenciación in vitro demostraron que estas células madre orales tienen un gran potencial en la regeneración de diversos órganos y tejidos.⁽³⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

La biología de células madre se ha convertido en un campo importante para la comprensión de regeneración de tejidos e implementación de medicina regenerativa. Ya que el descubrimiento y caracterización de células madre mesenquimales multipotentes de médula ósea, poblaciones similares a MSC de otros tejidos ahora se han caracterizado en base al criterio de "estándar de oro" establecido y analizado para células madre mesenquimales multipotentes de médula ósea. De ellos, la población similar a MSC ha demostrado que las porciones de los tejidos adiposos y la sangre del cordón umbilical son fuentes alternativas prometedoras de MSC, estas son capaces de dar lugar a al menos 3 linajes celulares: osteogénico, condrogénico y adipogénico. Otros linajes, como miogénico, neurogénicos y tenogénicos también pueden derivarse de las células madre mesenquimales multipotentes de médula ósea. La búsqueda para células similares a MSC en tejidos específicos ha llevado al descubrimiento de una variedad de células madre en cada órgano y tejido del cuerpo en las últimas décadas.⁽³⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Gráfico Nro. 9. Células madre



Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

3.3 Las células madre epiteliales y mesenquimales regulan el desarrollo de los dientes.

Los dientes comparten procesos de desarrollo similares con muchos órganos, como los pulmones, los riñones y el folículo piloso. A diferencia de los órganos internos, la pérdida de dientes o la extracción de los mismos no son potencialmente mortales. Por lo tanto, los dientes son excelentes objetivos para el análisis de los mecanismos de desarrollo. Las interacciones entre las células madre epiteliales y mesenquimales inician el desarrollo de los dientes y regulan su morfogénesis. En los humanos, el desarrollo de los dientes comienza a mediados de la sexta semana de gestación. En un embrión, las células basales de la lámina dental (tejido epitelial dental) sufren proliferación y forman una banda en forma de herradura que invagina el tejido mesenquimatoso subyacente (este proceso se llama invaginación del epitelio). El tejido mesenquimatoso derivado de las células de la cresta neural, inicia la proliferación de las células epiteliales dentales y las dirige a diferenciarse finalmente en las células productoras de esmalte, ameloblastos. Las células del tejido mesenquimatoso reaccionan a las señales de las células epiteliales dentales. Se diferencian en cementoblastos, células del ligamento periodontal, odontoblastos y otras células pulpares dentales (incluidas las neuronas, las células endoteliales y los fibroblastos). Una vez que se forma un diente funcional, las células epiteliales dentales ya no existen, mientras que las células mesenquimales permanecen en la pulpa dental y el tejido periodontal.⁽³⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Estudios de bioingeniería de tejidos mostraron la reconstrucción de un diente utilizando células madre epiteliales y mesenquimales completamente dissociadas de un embrión de ratón, el diente con bioingeniería podría salir de una cavidad oral de ratón inmunodeficiente y convertirse en un diente funcional. Aunque su método es un gran avance en la ingeniería de tejidos, la aplicación clínica es limitada porque requiere células madre epiteliales y mesenquimales embrionarias. Usando tecnología similar, también regeneraron el folículo piloso funcional con células madre epiteliales y mesenquimales adultas en ratones inmunodeficientes. Sin embargo, el folículo piloso en sí es un órgano regenerativo de por vida que es muy diferente de la mayoría de los órganos, incluidos los dientes y los órganos internos. La regeneración de dientes y órganos internos (como pulmones y riñones) con células madre adultas permanece en gran parte sin explorar. Estudios sugieren construir un modelo tridimensional de tejido similar a la invaginación del epitelio utilizando células epiteliales orales adultas humanas y células madre de pulpa dental (DPSC).⁽³⁾⁽¹⁹⁾

3.4 Células madre epiteliales adultas del tejido oral y sus aplicaciones

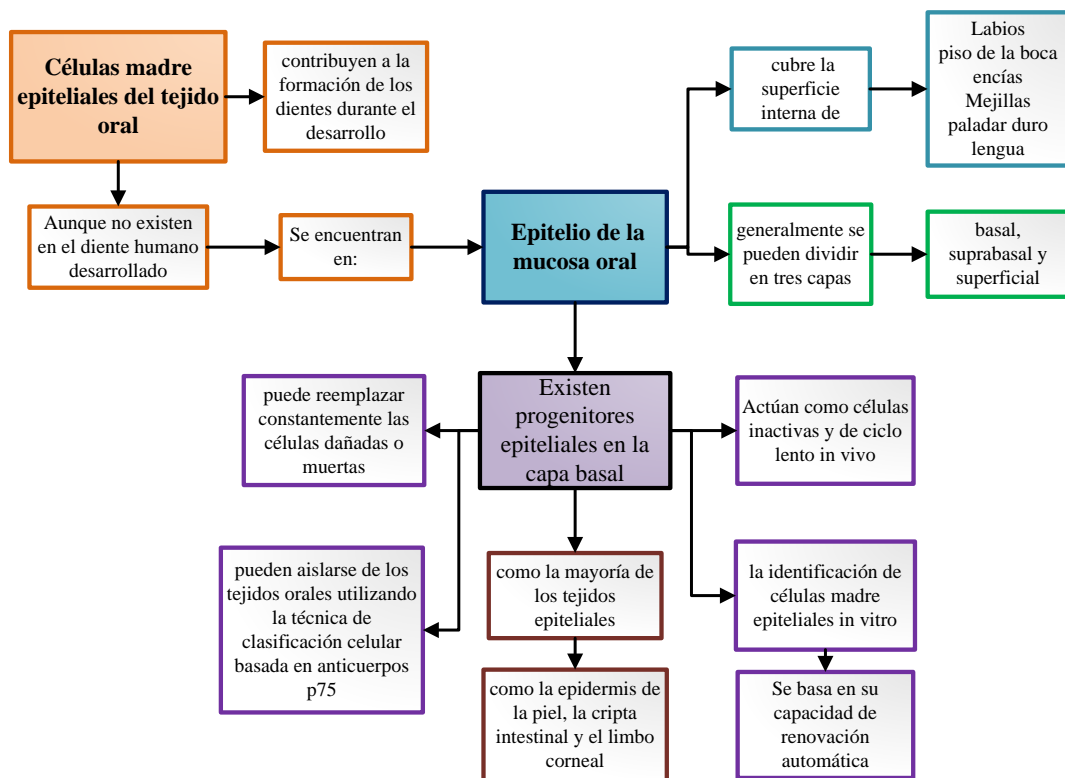
Las células madre epiteliales contribuyen a la formación de los dientes durante el desarrollo. Aunque no existen en el diente humano desarrollado, el epitelio de la mucosa oral ha llamado la atención como fuente de células madre epiteliales para la ingeniería de tejidos. En la cavidad oral, el epitelio de la mucosa cubre la superficie interna de los labios, el piso de la boca, las encías, las mejillas, el paladar duro y la lengua. Las células epiteliales en el epitelio de la mucosa generalmente se pueden dividir en tres capas: basal, suprabasal y superficial. Debido a la existencia de progenitores epiteliales en la capa basal, como la mayoría de los tejidos epiteliales (como la epidermis de la piel, la cripta intestinal y el limbo corneal), el epitelio de la mucosa puede reemplazar constantemente las células dañadas o muertas a lo largo de la vida de los animales. Estos progenitores epiteliales se caracterizan como células inactivas y de ciclo lento in vivo, así como células madre epiteliales en otros tejidos del cuerpo. Expresan marcadores de células madre (integrinas $\alpha 6$ y $\beta 1$, queratinas 15 y 19, p63, $\alpha 6\beta 4$, oct3 / 4, CD44H, p75, cassette de unión a ATP, subfamilia G, miembro 2 y K5) y dan lugar a células en la capa suprabasal y finalmente se diferencian en células epiteliales superficiales.⁽³⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

Debido a que los tejidos epiteliales del cuerpo comparten características moleculares y celulares comunes, a diferencia de las MSC, la identificación de células madre epiteliales in vitro no se basa en su capacidad de multidiferenciación sino en su capacidad de renovación automática. Las células madre epiteliales de la mucosa (o progenitoras) pueden aislarse de los tejidos orales utilizando la técnica de clasificación celular basada en anticuerpos p75. Cuando se cultivaron in vitro, las células mostraron alta clonogenicidad y capacidad de proliferación, en condiciones de cultivo tridimensionales, estos progenitores epiteliales orales pueden formar una lámina celular estratificada. Numerosos estudios han demostrado que las láminas de células epiteliales de la mucosa oral promueven la reconstrucción corneal cuando se trasplantan a los sitios dañados, la lámina de células epiteliales orales injertadas de forma autógena se ha utilizado en pacientes con deficiencia de células madre epiteliales del limbo corneal, siendo segura y efectiva la reparación corneal.⁽³⁾⁽²²⁾

Las células madre epiteliales orales también se han utilizado para la reconstrucción del epitelio esofágico, el trasplante endoscópico de láminas de células epiteliales de la mucosa oral autóloga diseñadas por tejido se realizó en una úlcera esofágica en un modelo canino. Las láminas celulares trasplantadas pudieron adherirse y sobrevivir en las capas musculares

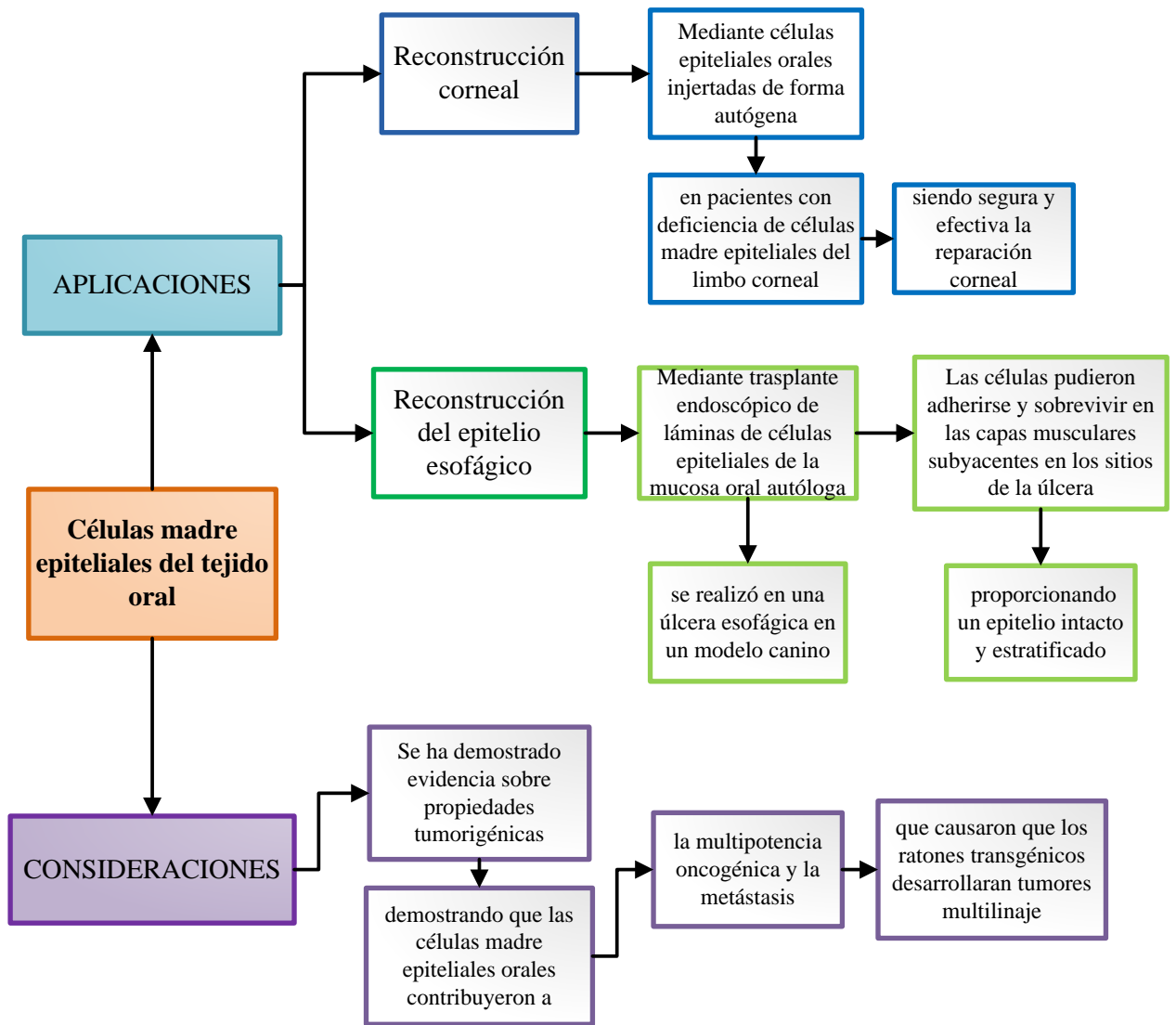
subyacentes en los sitios de la úlcera, proporcionando un epitelio intacto y estratificado. Esta evidencia sugiere que las células madre epiteliales orales tienen la capacidad de reparar tejidos epiteliales dañados en el cuerpo. Se ha informado que un andamio de esponja vitrigel de colágeno podría promover la regeneración de la córnea y el epitelio traqueal. Una combinación de la lámina de células epiteliales de la mucosa oral y el andamio vitrigel podría ser una estrategia prometedora para la regeneración de varios órganos. A pesar de estas considerables aplicaciones regenerativas de células madre epiteliales orales, numerosos estudios han demostrado evidencia sobre sus propiedades tumorigénicas, demostrando que las células madre epiteliales orales contribuyeron a la multipotencia oncogénica y la metástasis que causaron que los ratones transgénicos desarrollaran tumores multilíneaje. Por lo tanto, es importante evaluar cuidadosamente la carcinogenicidad de las células madre epiteliales orales antes de su trasplante clínico.⁽³⁾⁽²³⁾

Gráfico Nro. 10. Células madre epiteliales del tejido oral



Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

Gráfico Nro. 11. Células madre epiteliales del tejido oral y sus aplicaciones



Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

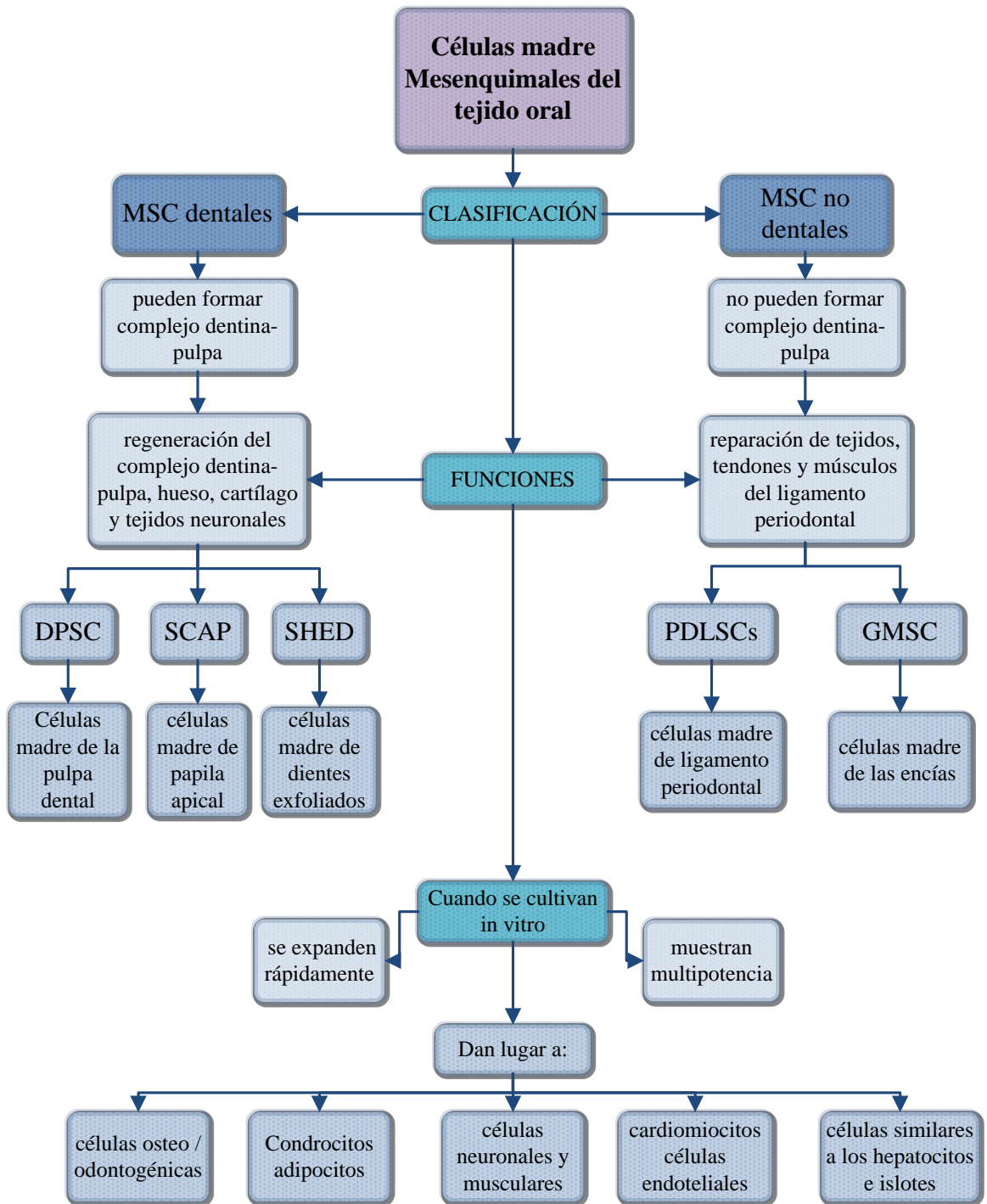
3.5 Células madre mesenquimales adultas de tejido oral y sus aplicaciones

Las MSC orales se pueden clasificar ampliamente en dos tipos: MSC dentales (que pueden formar complejo dentino-pulpar in vivo) y MSC no dentales (que no pueden formar complejo dentino-pulpar). Las MSC dentales incluyen DPSC, células madre de dientes caducifolios exfoliados (SHED) y células madre de papila apical (SCAP). Las MSC orales no dentales incluyen células madre de ligamento periodontal (PDLSCs) y MSC de encías (GMSC). Hasta ahora, no existe una única molécula de superficie para identificar las MSC de los tejidos orales. La expresión de marcadores MSC comunes, como STRO-1, p75, Oct-4, SOX-2, SSEA-4, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD133 y CD146, se han utilizado para identificar en parte su procedencia.⁽³⁾⁽¹⁵⁾⁽²⁴⁾

Cuando se cultivan in vitro, se expanden rápidamente y muestran multipotencia, con la capacidad de dar lugar a células osteo /odontogénicas, condrocitos, adipocitos, células neuronales, células musculares, cardiomiocitos, células endoteliales, células similares a los hepatocitos e islotes. Debido a que los comportamientos de las MSC dentales y las MSC no dentales son diferentes cuando se trasplantan a animales inmunodeficientes, es necesario elegir las células apropiadas para la regeneración de los diferentes tejidos. Por ejemplo, las MSC dentales son buenas para la regeneración del complejo dentina-pulpa, hueso, cartílago y tejidos neuronales, mientras que las MSC orales no dentales son adecuadas para la reparación de tejidos, tendones y músculos del ligamento periodontal.⁽¹⁵⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

Los tejidos dentales son tejidos especializados que no experimentan una remodelación continua como se muestra en el tejido óseo; por lo tanto, las células madre o progenitoras derivadas de tejido dental pueden estar más comprometidas o restringidas en su potencia. Además, la mesénquima dental se denomina "ectomesénquima" debido a su interacción anterior con la cresta neural. Desde esta perspectiva, las células madre dentales derivadas de ectomesénquima pueden poseer diferentes características, similares a las de las células de la cresta neural.⁽¹⁵⁾⁽²⁷⁾

Gráfico Nro. 12. Células madre mesenquimales del tejido oral



Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

3.5.1 Regeneración de pulpa dental

La pulpa dental es un tejido conectivo que contiene diferentes tipos de células, como las células endoteliales, células nerviosas, fibroblastos y odontoblastos. La pulpa dental está rodeada por una capa delgada de matriz de dentina, el suministro de sangre de la pulpa dental se produce a través del agujero apical y se localiza al final de la cámara pulpar. Dado que el diámetro del agujero apical es de solo unos 250 μm , el microambiente de la pulpa dental carece de oxígeno y nutrición, lo que es bueno para el mantenimiento de las células madre, pero malo para el control de infecciones. Una vez que la pulpa dental está infectada con patógenos por trauma o caries, es difícil eliminar los patógenos a través de terapias antimicrobianas, lo que a menudo resulta en la extirpación de toda la pulpa. Dado que la pulpa dental tiene numerosas funciones (como nutritiva, protectora, reparadora y sensorial) en el mantenimiento de los dientes, la regeneración de la pulpa dental tiene necesidades clínicas.⁽³⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾

Se aisló por primera vez DPSC de pulpa dental humana en terceros molares impactados. Cuando las DPSC expandidas *in vitro* se mezclaron con polvo cerámico de hidroxiapatita/fosfato tricálcico y luego se trasplantaron a la superficie dorsal de ratones inmunocomprometidos, se observó un complejo similar a la pulpa dentina 6 semanas después. Otras MSC dentales, como SHED y SCAP, también mostraron la capacidad de generar el complejo tipo dentina-pulpa después del trasplante subcutáneo. Sin embargo, ningún informe publicado ha confirmado que PDLSC y GMSC podrían formar un complejo similar a la pulpa dentinaria. Bajo las mismas condiciones, lo que sugiere que la ubicación original determina el destino de los MSC. Al igual que el polvo cerámico HA / TCP, la dentina humana también se ha utilizado como vehículo para la regeneración de la pulpa dentinaria.⁽³⁾⁽²⁸⁾

3.5.2 Regeneración del tejido del ligamento periodontal

El ligamento periodontal es el tejido de soporte del diente. Tiene como función mantener el diente en su cavidad ósea, suministrar nutrientes a los alvéolos y al cemento, proteger los dientes y mantener la homeostasis de los mismos. La enfermedad periodontal o periodontitis es una enfermedad con colapso crónico inducido por inflamación del tejido del ligamento periodontal que a menudo resulta en destrucción ósea alveolar y eventualmente pérdida de dientes. Se ha demostrado que la terapia periodontal basada en MSC es útil para inhibir la inflamación, promover la regeneración ósea y prevenir la pérdida de dientes. Dado que las

PDLSC están aisladas del ligamento periodontal y son capaces de generar una estructura típica de cemento/ligamento periodontal in vivo, se consideran la primera opción para la regeneración del ligamento periodontal. Se aplicaron láminas de células del ligamento periodontal a los defectos de dehiscencia de las raíces mesiales en perros. La lámina celular mostró una mejora en la cicatrización del tejido periodontal con hueso, ligamento periodontal y formación de cemento. Además, se informó que las hojas alogénicas de PDLSC podrían estimular significativamente la regeneración de tejido periodontal y curar la inflamación en un modelo de periodontitis de cerdo en miniatura. Las PDLSC trasplantadas moderaron la respuesta inflamatoria de la periodontitis en parte al suprimir la activación de las células T y las células B. Las MSC orales derivadas de la encía humana (GMSC) también se han considerado como una fuente celular alternativa prometedora para la regeneración periodontal. En un modelo de perro de defectos de furca clase III, las GMSC trasplantadas mejoraron significativamente la regeneración del tejido periodontal dañado, incluido el hueso alveolar, cemento y ligamento periodontal funcional.⁽³⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

3.5.3 Regeneración neuronal

El sistema nervioso central de los mamíferos adultos carece de poder regenerativo para reemplazar las células neuronales dañadas (incluidas las neuronas y las células gliales) y reconstruir las conexiones dendríticas. Se considera que esto se debe a que los progenitores neuronales tienen una capacidad limitada para regenerar células neuronales funcionales y el microambiente local, especialmente la cicatriz glial, inhibe la regeneración neural. La terapia con células madre trasplantadas mostró efectos esperanzadores al proporcionar progenitores neuronales y mejorar el microambiente en el sitio lesionado del Sistema nervioso central.⁽³⁾

Tanto las MSC dentales como las no dentales se derivan principalmente de células madre de la cresta neural (que también dan lugar a células neuronales). Estos dos tipos de MSC orales muestran características de células madre de la cresta neural con expresión de marcadores de progenitores neurales, como la nestina, p75 / NGFR, Pax6 y Tuj1. Con estimulaciones neuronales, las MSC dentales humanas (DPSC, SHED y SCAP) podrían diferenciarse en linaje neural in vitro. Se observó que, bajo una condición libre de suero, las DPSC humanas son capaces de formar esferoides con expresión positiva del marcador progenitor neuronal HuC / D. Incluso sin inducción neuronal, se observó la expresión genética de los marcadores neurales CDH2, NFM, TUBB3 y CD24 en los esferoides y aumentó de forma dependiente del tiempo de cultivo. Se ha informado que cuando se trasplantan células DPSC y SHED en

el sitio lesionado del sistema nervioso central, mejora la recuperación neuronal en modelos animales. La mejora de DPSC y SHED en la recuperación neuronal probablemente se deba a sus productos neurotróficos. Además, las células DPSC y SHED implantadas inhibieron directamente las señales de inhibidor de crecimiento de axones múltiples generadas por la cicatriz glial, lo que sugiere que pueden mejorar el microambiente. Hasta la fecha no existe un estudio in vivo sobre el efecto de SCAP y MSC no dentales (PDLSC y GMSC) en la reparación neuronal.⁽³⁾⁽³²⁾

3.5.4 Regeneración ósea

El desarrollo óseo implica la agregación de MSC en condensaciones mesenquimales, que es en parte similar al desarrollo dental, pero sin la invaginación epitelial. Hay dos tipos de formación ósea: intramembranosa y endocondral. En la formación de hueso endocondral, las condensaciones mesenquimales primero sufren condrogénesis y luego osificación para formar cartílago y hueso. Durante la edad adulta, el hueso posee la capacidad intrínseca de regeneración a lo largo de la vida. En la mayoría de las lesiones óseas (fracturas), el tejido óseo dañado puede ser regenerado funcionalmente por las células locales (incluidos condroblastos, osteoblastos, endotelocitos y fibroblastos). Sin embargo, cuando las fracturas son graves (como defectos óseos grandes creados por trauma, infección, resección tumoral y anomalías esqueléticas) lo suficiente como para que la autocuración no pueda repararse, se requiere un suministro adecuado de células madre (como las células madre de la médula ósea) para una regeneración ósea eficiente. Las MSC orales parecen ser candidatos ideales para la regeneración ósea. Tanto las MSC dentales como las no dentales pueden diferenciarse en condroblastos y osteoblastos bajo condiciones inductivas in vitro. Un estudio in vivo mostró que las DPSC humanas generaron osteoblastos y endotelocitos, y finalmente formaron una estructura similar a un hueso con un suministro sanguíneo integral similar a la del hueso adulto humano en ratas inmunocomprometidas. Además, se informó que las células madre de dientes deciduos de cerdos miniatura fueron capaces de regenerar el hueso para reparar defectos mandibulares de tamaño crítico en un modelo porcino. En un estudio clínico, DPSCs y el andamio de esponja de colágeno formaron un biocomplejo que podría restaurar completamente los defectos óseos de la mandíbula en pacientes.⁽³⁾⁽³³⁾

3.5.5 Regeneración muscular

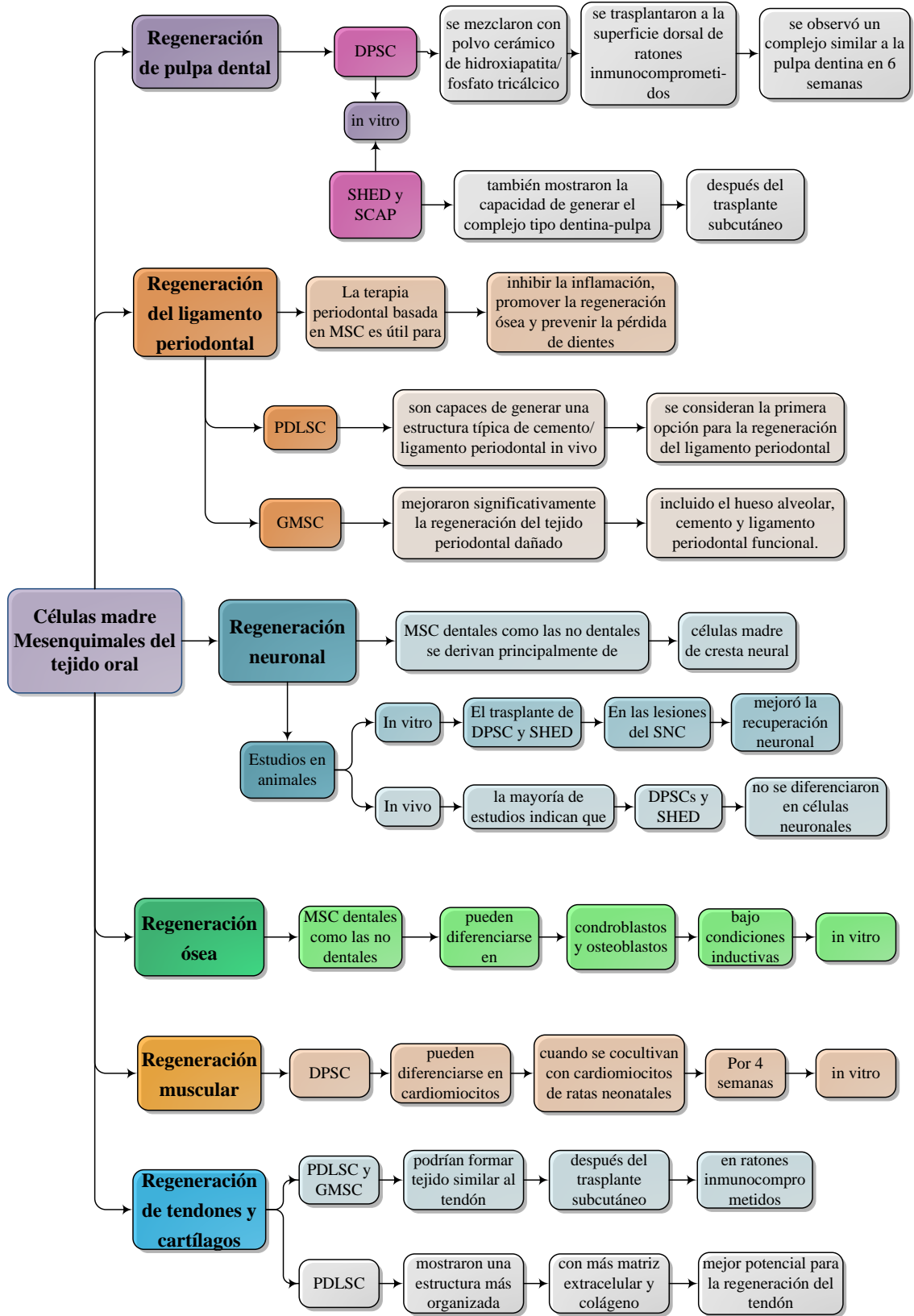
Algunos grupos de investigación se han centrado en las propiedades formadoras de músculos y tendones de las células madre orales. Se informó por primera vez que las DPSC podrían

diferenciarse en células similares a los cardiomiocitos cuando se cocultivan con cardiomiocitos de rata neonatales durante aproximadamente 4 semanas in vitro. Se demostró que las DPSC podían diferenciarse en células musculares productoras de distrofina en músculos paralizados por cardiotoxina en un modelo de ratón, lo que tiene implicaciones para el estudio y el tratamiento de la distrofia muscular.⁽³⁾⁽³⁴⁾

3.5.6 Regeneración de tendones y cartílagos

Los tendones tienen una capacidad muy limitada para la reparación automática después de las lesiones. Dado que los ligamentos periodontales son similares a los tendones (ambos tienen la capacidad de absorber fuerzas mecánicas de estrés y tensión), las PDLSC se han utilizado para la regeneración de los tendones. Se informó que las PDLSC ovinas expresan escleraxis, un factor de transcripción específico del tendón in vitro. Un estudio reciente demostró que las PDLSC y GMSC humanas encapsuladas en microesferas de alginato acopladas a RGD, cargadas con TGF- β 3, podrían formar tejido similar al tendón después del trasplante subcutáneo en ratones inmunocomprometidos. En comparación con las GMSC y las MSC de médula ósea humana, las PDLSC mostraron una estructura más organizada, con más matriz extracelular y colágeno, lo que sugiere que las PDLSC tienen un mejor potencial para la regeneración del tendón.⁽³⁾⁽³⁵⁾

Gráfico Nro. 13. Células madre mesenquimales del tejido oral y sus aplicaciones



Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

Tabla Nro. 4. Principales aplicaciones de la medicina regenerativa en Endodoncia

TITULO	AUTOR	AÑO	APLICACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Enfoques biológicos de regeneración hacia la pulpa dental por ingeniería tisular	Hai-Hua Sun ⁽³⁶⁾	2010	La terapia consiste en enfoques regenerativos en los que los tejidos de la pulpa enferma/necrótica, se eliminan y se reemplazan con tejidos de pulpa regenerados para revitalizar los dientes.	Con la llegada de la ingeniería tisular y el descubrimiento y reclutamiento de células madre dentales, se puede generar tejidos de pulpa dental.	La pobre capacidad intrínseca de los tejidos pulpares para la autocuración y la regeneración.
Regeneración de tejido similar al complejo dentino pulpar por quimiotaxis inducida por células madre	Jin Y. Kim ⁽³⁷⁾	2010	Mediante la administración del factor de crecimiento de fibroblastos básico y / o el factor de crecimiento endotelial vascular se produjo tejido conectivo recelularizado y revascularizado en los conductos radiculares de dientes humanos implantados en el dorso de un ratón en 3 semanas.	La regeneración de la pulpa dental por recelularizado y revascularizado, puede acelerar la traducción clínica.	Se realizó el estudio en un modelo ectópico.
Endodoncia regenerativa: creación de nuevos horizontes	Harnoor Dhillon, Mamta Kaushik, Roshni Sharma ⁽³⁸⁾	2015	La endodoncia regenerativa combina los principios de la endodoncia, la biología celular y la ingeniería de tejidos para proporcionar un tratamiento ideal para la pulpa inflamada y necrótica. Utiliza células madre mesenquimales, factores de crecimiento y cultivo de tejidos orgánicos para proporcionar tratamiento.	Las posibles modalidades de tratamiento incluyen la inducción de coágulos sanguíneos para la revascularización pulpar, la regeneración asistida por andamiaje y la implantación pulpar.	Los protocolos clínicos actuales no están estandarizados y faltan ensayos clínicos en este campo.
Un nuevo andamio tridimensional para endodoncia regenerativa: materiales y caracterizaciones biológicas.	Marco C. Bottino ⁽³⁹⁾	2013	Un material fibroso nanocompuesto electrospun es prometedor como un andamio, así como un dispositivo de administración de fármacos para ayudar en la maduración de la raíz y la regeneración del complejo pulpa-dentina.	Alto nivel de biocompatibilidad. Las estructuras fibrosas nanocompuestas PDS-HNT tienen potencial en el desarrollo de un andamio bioactivo para la endodoncia regenerativa.	Aún falta evidencia científica y protocolos clínicos.

Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

Tabla Nro. 5. Principales aplicaciones de la medicina regenerativa en Cirugía

TITULO	AUTOR	AÑO	APLICACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
CAD / CAM y construcción rápida de andamios prototipo para regeneración ósea medicina y transferencia quirúrgica de la planificación virtual: un estudio piloto	L. Ciocca ⁽⁴⁰⁾	2009	Se desarrolló un modelo para probar nuevas construcciones óseas para reemplazar segmentos esqueléticos de repuesto que se originan a partir de andamios de nueva generación para células madre mesenquimales derivadas de médula ósea.	Planificación protésica de injertos óseos para la restauración de defectos óseos. Uso de datos de TC para procedimientos CAD / CAM. El diseño de corte virtual en un entorno quirúrgico.	Se necesitan más estudios para desarrollar nuevos métodos de impresión 3D para el material del andamio. Este estudio representa el primer paso de un programa experimental más amplio.
Tendencias recientes en la medicina regenerativa del cartílago y su aplicación a la cirugía oral y maxilofacial	Kazuto Hoshi ⁽⁴¹⁾	2010	Se desarrolló un cartílago de tejido de tipo "implante" que muestra resistencia mecánica y forma tridimensional. Se aplica clínicamente en la deformidad nasal de los pacientes con labio leporino y paladar hendido.	La implantación de condrocitos autólogos ha mostrado buenos resultados como medicina regenerativa de cartílago de primera generación en la reparación de defectos focales del cartílago.	La durabilidad, la infección y la invasividad de los sitios donantes.
Novedosa reconstrucción maxilar con formación de hueso ectópico por células madre adiposas GMP	Mesimaki K. ⁽⁴²⁾	2009	Reconstrucción microvascular de defecto óseo utilizando células madre adiposas autólogas en un paciente que se sometió a una hemimaxilectomía debido a un gran queratoquiste.	Al utilizar células madre adiposas autólogas, se pueden recuperar grandes cantidades de células para aplicaciones de terapia celular y se disminuye el riesgo de rechazo de tejidos.	Faltan estudios y ensayos clínicos en este campo.
Reparación secundaria de hendiduras alveolares utilizando células madre mesenquimales humanas	Hossein Behnia ⁽⁴³⁾	2009	Las células madre mesenquimales se aplicaron a diferentes tipos de sustitutos óseos y se compararon en diferentes modelos animales.	Las tomografías computarizadas mostraron un 34,5% de hueso regenerado.	Existe poca información sobre la regeneración de tejidos con defectos de hendidura. No existen ensayos en humanos.

Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

Tabla Nro. 6. Principales aplicaciones de la medicina regenerativa en Periodoncia

TITULO	AUTOR	AÑO	APLICACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Aislamiento y caracterización de células madre del ligamento periodontal humano (PDL) (PDLSC) del tejido PDL inflamado	Park, Jung Chul ⁽⁴⁴⁾	2011	Aislar y caracterizar las células madre periodontales dentales humanas del tejido periodontal inflamado, y evaluar su potencial regenerativo. Estas tienen el potencial de regenerar cemento nuevo y tejido periodontal in vivo.	Las células madre adultas multipotentes son fácilmente accesibles para el uso clínico y de investigación sin la necesidad de extraer terceros molares o acceder a la pulpa dental.	Se necesitan más estudios y ensayos clínicos.
Las células madre mesenquimales de las células madre pluripotentes inducidas (iPS) facilitan la regeneración periodontal	Hynes, K. Menicanin, D. Han, J. Marino, V. ⁽⁴⁵⁾	2010	Se pudo inducir con éxito a las iPSC a diferenciarse en células similares a MSC, tenían propiedades adherentes plásticas, expresaban marcadores clave asociados con las MSC y tenían la capacidad de experimentar una diferenciación de tres linajes.	Las células tienen la capacidad de aumentar significativamente la cantidad de regeneración y minerales recién formados, cuando se implantan en defectos periodontales.	Los problemas relacionados con su accesibilidad y proliferación en los tejidos limitan significativamente su capacidad de ser utilizado como un enfoque de tratamiento convencional.
Cultivo y caracterización de células madre mesenquimales de tejido gingival humano	Tomas I. Mitrano ⁽⁴⁶⁾	2010	Determinar la presencia de MSC en el tejido conectivo gingival humano y sus características morfológicas y funcionales para demostrar que son aptas en procesos regenerativos.	Las MSC tienen un alto potencial de proliferación y pueden manipularse para permitir la diferenciación antes del trasplante, son ideales para los procedimientos regenerativos.	La identificación precisa de las células capaces de regenerar el periodonto es valiosa porque todavía no se ha descrito ningún procedimiento de regeneración predecible.
Aplicación de células madre mesenquimales criopreservadas de médula ósea autólogas para la regeneración periodontal en perros	Houxuan Li ⁽⁴⁷⁾	2009	Efecto de la criopreservación sobre la capacidad regenerativa de las células madre de la médula ósea en defectos periodontales en perros.	Los trasplantes de MSC indujeron una mejor regeneración periodontal con cemento recién formado, hueso alveolar y ligamento periodontal en comparación con la aplicación de andamio de colágeno solo.	Aún requiere una investigación más exhaustiva

Elaborado por: Washington Geovanny Melena Moyota

3.6 Discusión

La revisión y análisis de los diferentes artículos científicos arrojó información relevante acerca de la medicina regenerativa en odontología. Varios autores como Xiao, L.⁽³⁾, Morales, D.⁽⁶⁾, Nauta, A.⁽⁴⁸⁾, Miron, R.⁽⁴⁹⁾, Suzuki, T.⁽⁵⁰⁾, Kawashima, N.⁽⁵¹⁾, definen la medicina regenerativa como la rama médica multidisciplinaria basada fundamentalmente en conocimientos novedosos acerca de las células madre y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos, además los mismos autores recalcan que la medicina regenerativa se muestra como una oportunidad para todos los enfoques terapéuticos principales, incluidos dispositivos médicos, moléculas pequeñas, moléculas biológicas complejas y terapias basadas en células, que tienen como finalidad la recuperación de tejidos dañados o degenerados en el organismo. Viendo el amplio concepto que la medicina regenerativa representa, esta investigación se concentró en las utilidades de las células madre en odontología, donde se pueden distinguir las células madre epiteliales y las células madre mesenquimales.

Según Wang, F.⁽¹²⁾, Alge, D.⁽¹⁴⁾, Eslaminejad, B.⁽²⁰⁾, Rodríguez, F.⁽²⁾, las células madre epiteliales contribuyen a la formación de los dientes durante el desarrollo. Aunque no existen en el diente humano desarrollado, se encuentran en la mucosa oral, donde los progenitores epiteliales existen en la capa basal, el epitelio de la mucosa puede reemplazar constantemente las células dañadas o muertas a lo largo de la vida de los animales. Un estudio realizado por Xiao, L.⁽³⁾ se demostró que las láminas de células epiteliales de la mucosa oral promueven la reconstrucción corneal, así como del epitelio esofágico, aunque también hay que recalcar que las células madre epiteliales orales contribuyeron a la multipotencia oncogénica y la metástasis que causaron que los ratones transgénicos desarrollaran tumores multilíneaje. Por lo tanto, es importante evaluar cuidadosamente la carcinogenicidad de las células madre epiteliales orales antes de su trasplante clínico.

Según Mori, G.⁽⁴¹⁾, Nakamura, S.⁽⁵²⁾, Hynes, K.⁽⁴⁵⁾, las células madre mesenquimales se clasifican en MSC dentales y no dentales. Las células madre mesenquimales dentales pueden formar el complejo dentino pulpar y participan en la regeneración de hueso, cartílago y tejidos neuronales. Las MSC no dentales no pueden formar el complejo dentino pulpar, aunque actúan en la reparación de tejidos, tendones y músculos relacionados al ligamento periodontal. Aunque esta terapia es prometedora para la regeneración celular debido a su

obtención factible del tejido pulpar y periodontal, presenta ciertos obstáculos e inconvenientes tales como su cultivo in vitro para que no pierdan sus propiedades, el costo elevado de estos procedimientos y sobre todo la falta de estudios clínicos en humanos, debido a que la mayoría de estudios se ejecutaron en animales.

En el campo de la odontología la medicina regenerativa avanza a pasos agigantados gracias a la bioingeniería de tejidos y el reclutamiento de células madre dentales. Es así que, en el área de Endodoncia, autores como Hai-Hua, S.⁽³⁶⁾, Jin, K.⁽³⁷⁾, Harnoor, D.⁽³⁸⁾, Marco, B.⁽³⁹⁾, publicaron investigaciones acerca de la regeneración pulpar con base en ingeniería tisular, la administración de factores de crecimiento y cultivo de tejidos, logrando que los tejidos pulpares necróticos se eliminen y se reemplacen por pulpa regenerada. Aunque se evidencia la pobre capacidad intrínseca de los tejidos pulpares para la autocuración y la regeneración, además de, que a estos estudios aún les faltan protocolos clínicos actuales y más ensayos clínicos.

En el área de cirugía oral y maxilofacial autores como Ciocca, L.⁽⁴⁰⁾, Kazuto, H.⁽⁴¹⁾, Mesimaki, K.⁽⁴²⁾, Hossein, B.⁽⁴³⁾, publicaron estudios acerca de la regeneración de defectos óseos mediante la construcción de andamios de nueva generación y la reconstrucción microvascular a base de células madre mesenquimales, en donde se pudo constatar la gran recuperación del tejido, además de que esta terapia disminuyó el riesgo de rechazo de tejidos. No obstante, existe poca información sobre el tema y aún faltan realizar ensayos clínicos en humanos.

En el área de periodoncia se han abordado temas de terapia de regeneración periodontal, así como terapias de aislamiento celular para mostrar su potencial de regeneración, publicadas por autores como Chul, P.⁽⁴⁴⁾, Hynes, K.⁽⁴⁵⁾, Mitrano, T.⁽⁴⁶⁾, Houxuan, L.⁽⁴⁷⁾, en donde las células recogidas del tejido periodontal inflamado resultaron ser una fuente fácilmente accesible de células madre adultas multipotentes para uso clínico y de investigación sin la necesidad de extraer terceros molares o acceder a la pulpa dental, además, se determinó la presencia de MSC en el tejido gingival, las cuales tienen alto potencial de proliferación y son ideales para procedimientos regenerativos.

Aunque existe variedad de estudios acerca de medicina regenerativa en odontología, la mayoría coincide que aún falta información y ensayos clínicos en humanos para corroborar la teoría acerca del tema. Sin embargo, los artículos analizados en esta revisión muestran a

la medicina regenerativa como el futuro en la odontología ya que aseguran que gracias a la bioingeniería tisular es posible acercarse cada vez más a la creación de tejidos dentales, lo cual permitirá revitalizar un diente necrótico evitando su pérdida, reemplazar hueso que se puede perder debido a traumatismos o patologías graves del tejido óseo, además de poder aislar células del tejido periodontal para evitar acceder a la pulpa dental. Demostrando que la terapia de regeneración celular se impondrá como un tratamiento seguro y de costo accesible.

4. CONCLUSIONES

- La medicina regenerativa es la rama medica multidisciplinaria que tiene como finalidad reemplazar o regenerar células, tejidos u órganos humanos, para restaurar o restablecer la función normal de los mismos y se muestra como una oportunidad para todos los enfoques terapéuticos principales, incluidos dispositivos médicos, moléculas pequeñas, moléculas biológicas complejas y terapias basadas en células.
- Las células madre epiteliales se encuentran en la mucosa oral y pueden aislarse de los tejidos orales para contribuir en la reconstrucción corneal y del epitelio esofágico, debido a que estas células poseen progenitores epiteliales en la capa basal del epitelio de la mucosa oral.
- Las células madre mesenquimales se clasifican en células madre mesenquimales dentales y no dentales, células madre mesenquimales dentales intervienen en la formación del complejo dentino-pulpar y pueden regenerar hueso, cartílago y tejidos neuronales. Las células madre mesenquimales no dentales participan en la regeneración de tejidos, tendones y músculos relacionados al ligamento periodontal.
- Las aplicaciones de la medicina regenerativa en odontología se pueden distinguir principalmente en áreas como endodoncia, periodoncia y cirugía oral y maxilofacial, mediante la regeneración celular con base en la bioingeniería de tejidos, la administración de factores de crecimiento, reconstrucción microvascular que han demostrado en estudios que existe regeneración pulpar, ósea y periodontal por medio de la terapia de regeneración celular.
- Mediante la revisión de la literatura se pudieron constatar limitaciones en estudios de medicina regenerativa en odontología, siendo la principal limitación la falta de ensayos clínicos en humanos, ya que en animales se ha realizado con éxito, además del potencial oncogénico que se puede generar en las células y el costo elevado de estos tratamientos.

5. PROPUESTA

Por medio de este estudio investigativo se ofrece información actualizada a los estudiantes y profesionales de odontología, en el cual se encuentra información de la aplicación de las células madre orales en las principales ramas de la odontología para contribuir al desarrollo de la salud oral.

La propuesta de este estudio es animar a los futuros profesionales en odontología que implementen más investigaciones sobre este tema, debido a que la terapia basadas en células madre conllevan grandes beneficios para la odontología y pueden ayudar a resolver patologías orales graves.

El estudio de la medicina regenerativa es aplicada en diversas partes del cuerpo humano y encaminado hacia un enfoque odontológico son considerables para solucionar problemas odontológicos graves en donde por distintos factores no se consigue una correcta rehabilitación. Una de las principales barreras a superar es el sistema inmune y con ayuda de investigaciones en medicina regenerativa es posible eliminar esta barrera.

Es importante considerar que la medicina regenerativa en odontología puede implementarse de forma satisfactoria, pero la obtención y preservación de las células madre tienen factores limitantes debido al costo, sin embargo, los hallazgos obtenidos pueden ser relevantes para que clínicas o centros especializados con los equipos necesarios logren aplicarlos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bansal R, Jain A. Current overview on dental stem cells applications in regenerative dentistry. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(1):29–34.
2. Rodríguez-Lozano FJ, Insausti CL, Iniesta F, Blanquer M, Ramírez M del C, Meseguer L, et al. Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(6):1062–7.
3. Xiao L, Nasu M. From regenerative dentistry to regenerative medicine: progress, challenges, and potential applications of oral stem cells. *Stem Cells Cloning Adv Appl.* 2014;7:89–99.
4. Estrela C, de Alencar AHG, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: Perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J.* 2011;22(2):91–8.
5. Romero C, Ordoñez I. Células madre de la pulpa dental y su potencial terapéutico. 2018;
6. Morales D. Aspectos generales de la medicina regenerativa en Estomatología. *Rev Cubana Estomatol.* 2014;51(2):206–23.
7. Kim MS, Kim JH, Min BH, Chun HJ, Han DK, Lee HB. Polymeric scaffolds for regenerative medicine. *Polym Rev.* 2011;51(1):23–52.
8. Mason C, Manzotti E. Regenerative medicine cell therapies: numbers of units manufactured and patients treated between 1988 and 2010. *Regen Med.* 2010;5(3):307–13.
9. Ma L, Makino Y, Yamaza H, Akiyama K, Hoshino Y, Song G, et al. Cryopreserved Dental Pulp Tissues of Exfoliated Deciduous Teeth Is a Feasible Stem Cell Resource for Regenerative Medicine. *PLoS One.* 2012;7(12).
10. Mahla RS. Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics. *Int J Cell Biol.* 2016;2016.
11. Abou Neel EA, Chrzanowski W, Salih VM, Kim HW, Knowles JC. Tissue

- engineering in dentistry. *J Dent* [Internet]. 2014;42(8):915–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2014.05.008>
12. Wang F, Yu M, Yan X, Wen Y, Zeng Q, Yue W, et al. Gingiva-derived mesenchymal stem cell-mediated therapeutic approach for bone tissue regeneration. *Stem Cells Dev*. 2011;20(12):2093–102.
 13. Kim BC, Bae H, Kwon IK, Lee EJ, Park JH, Khademhosseini A, et al. Osteoblastic/cementoblastic and neural differentiation of dental stem cells and their applications to tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng - Part B Rev*. 2012;18(3):235–44.
 14. Alge DL, Zhou D, Adams LL, Wyss BK, Shadday MD, Woods EJ, et al. Donor-matched comparison of dental pulp stem cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2010;4(1):73–81.
 15. Huang GTJ, Gronthos S, Shi S. Critical reviews in oral biology & medicine: Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: Their biology and role in Regenerative Medicine. *J Dent Res*. 2009;88(9):792–806.
 16. Aghaloo TL, Hadaya D. Basic Principles of Bioengineering and Regeneration. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2017;29(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2016.08.008>
 17. Shah G, Costello BJ. Soft Tissue Regeneration Incorporating 3-Dimensional Biomimetic Scaffolds. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2017;29(1):9–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2016.08.003>
 18. Herford AS, Miller M, Signorino F. Maxillofacial Defects and the Use of Growth Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2017;29(1):75–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2016.08.006>
 19. Martins-Júnior PA, Alcântara CE, Resende RR, Ferreira AJ. Carbon nanotubes: Directions and perspectives in oral regenerative medicine. *J Dent Res*. 2013;92(7):575–83.
 20. Eslaminejad MB, Vahabi S, Shariati M, Nazarian H. In vitro Growth and

- Characterization of Stem Cells from Human Dental Pulp of Deciduous Versus Permanent Teeth. *J Dent (Tehran)* [Internet]. 2010;7(4):185–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998794><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3184765>
21. Garcia I, Kuska R, Somerman MJ. Expanding the Foundation for Personalized Medicine: Implications and Challenges for Dentistry. *J Dent Res.* 2013;92(1):S3–10.
 22. Mori G, Brunetti G, Oranger A, Carbone C, Ballini A, Muzio L Lo, et al. Dental pulp stem cells: Osteogenic differentiation and gene expression. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1237(1):47–52.
 23. Niibe K, Suehiro F, Oshima M, Nishimura M, Kuboki T, Egusa H. Challenges for stem cell-based “regenerative prosthodontics.” *J Prosthodont Res.* 2017;61(1):3–5.
 24. Gupta J. Nanotechnology applications in medicine and dentistry. *J Investig Clin Dent.* 2011;2(2):81–8.
 25. Otsu K, Kishigami R, Oikawa-Sasaki A, Fukumoto S, Yamada A, Fujiwara N, et al. Differentiation of induced pluripotent stem cells into dental mesenchymal cells. *Stem Cells Dev.* 2012;21(7):1156–64.
 26. Ana ID, Satria GAP, Dewi AH, Ardhani R. Bioceramics for Clinical Application in Regenerative Dentistry. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1077:309–16.
 27. Alongi DJ, Yamaza T, Song Y, Fouad AF, Romberg EE, Shi S, et al. Stem/progenitor cells from inflamed human dental pulp retain tissue regeneration potential. *Regen Med.* 2010;5(4):617–31.
 28. Amrollahi P, Shah B, Seifi A, Tayebi L. Recent advancements in regenerative dentistry: A review. *Mater Sci Eng C.* 2016;69:1383–90.
 29. Arany PR, Cho A, Hunt TD, Sidhu G, Shin K, Hahm E, et al. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- β 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. *Sci Transl Med.* 2014;6(238):1–12.
 30. Lin NH, Gronthos S, Mark Bartold P. Stem cells and future periodontal regeneration.

Periodontol 2000. 2009;51(1):239–51.

31. Chen FM, Zhang J, Zhang M, An Y, Chen F, Wu ZF. A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. *Biomaterials* [Internet]. 2010;31(31):7892–927. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.019>
32. Mead B, Logan A, Berry M, Leadbeater W, Scheven BA. Concise Review: Dental Pulp Stem Cells: A Novel Cell Therapy for Retinal and Central Nervous System Repair. *Stem Cells*. 2017;35(1):61–7.
33. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile W V. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J Dent Res*. 2016;95(3):255–66.
34. 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. *Eur Cells Mater*. 2009;18(May 2014):75–83.
35. Yamada S, Yamamoto K, Ikeda T, Yanagiguchi K, Hayashi Y. Potency of fish collagen as a scaffold for regenerative medicine. *Biomed Res Int*. 2014;2014(3).
36. Sun H-H, Jin T, Yu Q, Fa-MingChen. Biological approaches toward dental pulp regeneration by tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 2011;5:e1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2010.06.007>
37. Kim JY, Xin X, Moioli EK, Chung J, Lee CH, Chen M, et al. Regeneration of dental-pulp-like tissue by chemotaxis-induced cell homing. *Tissue Eng - Part A*. 2010;16(10):3023–31.
38. Dhillon H, Kaushik M, Sharma R. Regenerative endodontics - Creating new horizons. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2016;104(4):676–85.
39. Bottino MC, Yassen GH, Platt JA, Labban N, Windson J, Spolnik KJ, et al. A novel three-dimensional scaffold for regenerative endodontics: materials and biological characterizations. *J Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 2013;1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2010.06.007>

40. Ciocca L, De Crescenzo F, Fantini M, Scotti R. CAD/CAM and rapid prototyped scaffold construction for bone regenerative medicine and surgical transfer of virtual planning: A pilot study. *Comput Med Imaging Graph.* 2009;33(1):58–62.
41. Hoshi K, Fujihara Y, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Sakamoto T, et al. Recent trends in cartilage regenerative medicine and its application to oral and maxillofacial surgery. *Oral Sci Int.* 2013;10(1):15–9.
42. Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, Mauno J, Lindqvist C, Kontio R, et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(3):201–9.
43. Behnia H, Khojasteh A, Soleimani M, Tehranchi A, Khoshzaban A, Keshel SH, et al. Secondary repair of alveolar clefts using human mesenchymal stem cells. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. 2009;108(2):e1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.03.040>
44. Park JC, Kim JM, Jung IH, Kim JC, Choi SH, Cho KS, et al. Isolation and characterization of human periodontal ligament (PDL) stem cells (PDLSCs) from the inflamed PDL tissue: In vitro and in vivo evaluations. *J Clin Periodontol.* 2011;38(8):721–31.
45. Hynes K, Menicanin D, Han J, Marino V, Mrozik K, Gronthos S, et al. Mesenchymal stem cells from iPS cells facilitate periodontal regeneration. *J Dent Res.* 2013;92(9):833–9.
46. Mitrano TI, Grob MS, Carrión F, Nova-Lamperti E, Luz PA, Fierro FS, et al. Culture and Characterization of Mesenchymal Stem Cells From Human Gingival Tissue. *J Periodontol.* 2010;81(6):917–25.
47. Li H, Yan F, Lei L, Li Y, Xiao Y. Application of autologous cryopreserved bone marrow mesenchymal stem cells for periodontal regeneration in dogs. *Cells Tissues Organs.* 2009;190(2):94–101.
48. Nauta A, Gurtner GC, Longaker MT. Wound healing and regenerative strategies. *Oral Dis.* 2011;17(6):541–9.

49. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*. 2017;21(8):2619–27.
50. Suzuki T, Lee CH, Chen M, Zhao W, Fu SY, Qi JJ, et al. Induced migration of dental pulp stem cells for in vivo pulp regeneration. *J Dent Res*. 2011;90(8):1013–8.
51. Kawashima N. Characterisation of dental pulp stem cells: A new horizon for tissue regeneration? *Arch Oral Biol* [Internet]. 2012;57(11):1439–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.08.010>
52. 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(7):1003–13.

7. ANEXOS

7.1 Anexo 1. Tabla de caracterización de artículos científicos escogidos para la revisión

N°	Título del artículo	N° citaciones	Año de publicación	Acc	Revista	Factor de impacto o SJR	Cuartil	Lugar de búsqueda	Área	Publicación	Colección de datos	Tipo de estudio	Participantes	Contexto estudio	País Estudio	País de publicación

7.2 Anexo 2. Tabla de meta análisis utilizada para la revisión sistemática

Título	Autor	Año	Aplicación	Ventajas	Desventajas