

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

EFICACIA DE CÉLULAS MADRE EN REHABILITACIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON ATROFIA ÓSEA ALVEOLAR: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Presentado por: MARTA SCANFERLA

Tutor: Pérez Leal, Martín

Curso Académico 2021/2022



A me stessa per averci creduto fino in fondo,
A mia madre e mio padre per il sostegno, l'amore e la forza,
A mia sorella, colonna portante,
A mia nonna per la sua presenza,
A Nicolò, esempio di vita.



LISTADO DE SIMBOLOS Y SIGLAS	5
RESUMEN	<i>6</i>
ABSTRACT	8
PALABRAS CLAVES	S
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 ANATOMÍA PERIODONTAL	17
1.1.1.CEMENTO RADICULAR:	12
1.1.2 LIGAMENTO PERIODONTAL (LP)	14
1.2 REMODELACIÓN ÓSEA	20
1.3 REGENERACIÓN ÓSEA CONCÉLULAS MADRE	21
1.3.1 CÉLULAS MADRE	21
1.3.2. TIPOLOGÍAS	22
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS	24
3. MATERIALES Y MÉTODOS	28
3.1 PROTOCOLO	29
3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	29
3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN	30
3.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	30
3.5 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN	DE DATOS
	31
3.6 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO	32
4. RESULTADOS	<i>3</i> 3
4.1 Selección de estudios. Flow chart	34
4.2 Análisis de las características de los estudios revisados	53
4.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	55
5. DISCUSIÓN	65
5.1 Limitaciones del presente trabajo	68
6. CONCLUSIÓN	70



7. BIBLIOGRAFIA......72



LISTADO DE SIMBOLOS Y SIGLAS

LP: Ligamento periodontal **BMMNC:** Células mononucleares de la

médula ósea

PTA: Paratormona **ß-TCP:** Beta- tricalcium phosphate

GH: Hormona del crecimiento MSC: Células mesenquimales

TGF-ß: Transforming growth factor-beta **CBCT:** Cone Beam Computed

Tomography

ALP: Enzima fosfatasa alcalina PTFE: Membrana de politetrafluoroetileno

GMP: Instalación necesaria para la CFU-GM: Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos manipulación de células madre

OPG: Osteoprotegerina BMSC: Células madre autógena de

médula ósea

RANK-RANKL-OPG: Proceso PRP: Plasma rico en plaquetas

remodelación ósea

RANK: Receptor activador del factor TC: Tomografía computarizada nuclear kB, proteína transmembrana

RANKL: Ligando del RANK, proteína **OPT**: Ortopantomografía

transmembrana

CME: Células madre embrionarias MSC-CM: Células madre mesenquimales

derivadas de médula ósea

CMA: Células madre adultas SFE: Elevación suelo del seno maxilar

iPS: Células madre pluripotentes GBR: Regeneración ósea guiada IAM: Infarto agudo del miocardio SP: Preservación del alvéolo

DECLARACIÓN PRISMA: Preferred HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana

Reporting Items for Systematic Reviews and

Meta-Analyses

METODOLOGIA CASPE: Critical Appraisal CO2: Dióxido de carbono

Skills Programme español

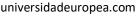
RS: Revisión sistemática ACS: atelocollagen sponge - Scaffold

(Esponja de atelocolágeno)

BCP: Fosfato de calcio bifásico

5

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia





RESUMEN

Introducción: En condiciones estables, a nivel óseo, existe un equilibrio constante entre reabsorción y formación ósea. En pacientes sujetos a traumas, enfermedad periodontal, resecciones quirúrgicas por tumores o malformaciones congénitas, esta armonía falla. Para garantizar funciones diarias, como masticación o fonación resulta necesario regenerar hueso alveolar para favorecer la colocación, en segundo lugar, de implantes dentales que sustituyan los dientes ausentes. El presente estudio pretende estudiar como la ingeniera biomédica, mediante el uso de células madre sea capaz de rehabilitar pacientes con atrofias óseas alveolares y pueda representar el futuro de la regeneración ósea en odontología.

Materiales y métodos: El presente estudio se desarrolla siguiendo los criterios del protocolo PRISMA (2020) para estudios de revisiones sistemáticas. La búsqueda se realiza en tres bases de datos científicas, cuales: Pubmed, Medline Complete y Scopus. Los algoritmos de búsqueda empleados son: stem cells, bone regeneration y alveolar ridge augmentation. Para la valoración del riesgo de sesgo se emplea la metodología CASPE.

Resultados: En la presente revisión sistemática se incluyen seis ensayos clínicos en humanos. En todos los estudios incluidos se logra el objetivo propuesto al principio, una regeneración ósea mediante el empleo de células madre, aunque de forma diferente con diferentes resultados entre sí.

Conclusión: En función de cuanto, analizado a lo largo de la presente revisión sistemática, se concluye afirmando como la terapia propuesta por la ingeniería tisular mediante el uso de células madre para rehabilitar pacientes con atrofias óseas debe ser considera eficaz, veraz y innovadora.



Palabras claves: Células madre, rehabilitación ósea, atrofia ósea alveolar, ingeniería médica, biotecnología.



ABSTRACT

Introduction: Under stable conditions, at the bone level, there is a constant balance between bone resorption and bone formation. In patients subjected to trauma, periodontal disease, surgical resections for tumours or congenital malformations, this harmony fails. To ensure daily functions, such as chewing or phonation, it is necessary to regenerate alveolar bone to facilitate the placement of dental implants to replace missing teeth. The present study aims to study how biomedical engineering, using stem cells, is capable of rehabilitating patients with alveolar bone atrophy and may represent the future of bone regeneration in dentistry.

Materials and methods: The present study was carried out following the criteria of the PRISMA protocol (2020) for systematic review studies. The search was carried out in three scientific databases: Pubmed, Medline Complete and Scopus. The search algorithms used were stem cells, bone regeneration and alveolar ridge augmentation. The CASPE methodology was used to assess the risk of bias.

Results: Six human clinical trials are included in this systematic review. All the included studies achieve the objective proposed at the beginning, bone regeneration using stem cells, although in different ways and with different results.

Conclusion: Based on what has been analysed in this systematic review, we conclude that the therapy proposed by tissue engineering using stem cells to rehabilitate patients with bone atrophy should be considered effective, reliable and innovative.

Keywords: Stem cells, bone rehabilitation, alveolar bone atrophy, medical engineering, biotechnology.



PALABRAS CLAVES

- Células madre
- Rehabilitación ósea
- Atrofia ósea alveolar
- Ingeniería tisular
- Biotecnología



1. INTRODUCCIÓN



En campo médico odontológico, la continua remodelación del hueso alveolar a lo largo de la vida de un individuo es un aspecto fundamental a tener en consideración. En condiciones estables, a nivel óseo, existe un equilibrio constante entre reabsorción y formación de hueso, pero en pacientes sujetos a traumas, enfermedad periodontal, resecciones quirúrgicas por tumores o malformaciones congénitas, esta armonía empieza a faltar. Para garantizar funciones cuales masticación, fonación y estética será necesario regenerar el hueso alveolar para colocar, en segundo lugar, implantes dentales que sustituyan a los dientes ausentes (1). Se estiman casi 2,2 millones de intervenciones quirúrgicas de regeneración ósea cada año en el mundo, sin duda es el tejido más trasplantado.

Son varias las técnicas de regeneración ósea puestas en acto a lo largo de los años. La técnica Gold Standard, habitualmente aplicada, se caracteriza por la extracción de hueso autólogo, recolocado a nivel de la atrofia ósea alveolar y implementación de andamiaje para regenerar hueso. Los resultados de las intervenciones Gold Standard han evidenciado pero numerosas desventajas, cuales: necesidad de una segunda área quirúrgica, elevado tiempo de intervención, riesgo de danos a los nervios durante la extracción ósea. Otras alternativas de rehabilitación ósea realizadas incluyen hueso de origen animal, humano o sintético, pero, también en este caso, se deben tomar en consideración aspectos negativos importantes, cuales: riesgo contaminación ósea y rechazo inmunitario del injerto.



En función de todo lo mencionado, la moderna medicina regenerativa quiere focalizarse sobre el estudio de una nueva técnica de regeneración ósea en zonas alveolares atróficas, gracias a la manipulación de células madre. Presentan elevadas capacidades de autoregeneración, diferenciación en varias líneas y se identifican en todo cuerpo, como en el cordón umbilical, en la médula ósea y en los dientes u otros tejidos (2).

1.1 ANATOMÍA PERIODONTAL

El periodonto de inserción se compone de tres estructuras, cuales: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. Estas ultimas representan la unidad funcional del periodonto de inserción y están interrelacionadas entre si por toda la duración del diente.

Analizando el periodonto, se pueden encontrar diferentes partes que se describen a continuación (3).

1.1.1 CEMENTO RADICULAR:

Tejido conjuntivo mineralizado, protege la dentina en su porción radicular, desde el cuello anatómico del diente hasta la zona apical, y une las fibras periodontales del LP a la porción radicular del diente. El cemento radicular no presenta una inervación y vascularización propia. Las dimensiones son mínimas, se corresponden a 20 μ m en las paredes y entre 50 y 80 μ m en la zona media radicular (3). Se compete de funciones como: estabilidad de fibras colágenas en LP y en situaciones de daño radicular, favorece una reparación constante (4). Las propiedades físicas del cemento: color blanco, dureza entre 0.6 \pm 0,1 Gpa, permeabilidad, radioopacidad, difícil de distinguir radiográficamente del hueso compacto y elasticidad, entre 18,7 \pm 2,5 Gpa (3).

A continuación, se presentan los dos componentes del cemento dental:

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia universidadeuropea.com



1. Células del cemento

CEMENTOBLASTOS: Localizados en la zona superficial del cemento, cerca del ligamento periodontal. Resultan estar unidos entre si gracias a desmosomas y uniones comunicantes. Se describe la presencia de PTH (paratormona), fundamental en la cementogenesis. Los cementoblastos se encargan de la síntesis de fibras colágenas intrínsecas, proteoglucanos y glicosaminglicanos, indispensables para la formación de la matriz extracelular. No se ha relevado la presencia de fosfatasa alcalina, como ocurre en los osteoblastos para el proceso de mineralización (3).

CEMENTOCITOS: Representan la parte de cementoblastos que permanecen en el cemento mineralizado. Actualmente no se ha identificado una función específica de estas células, se piensa que podrían contribuir al proceso de homeostasis del cemento (3).

CEMENTOCLASTOS: Tipología de células responsables de la resorción del cemento. En condiciones clínicas estables, los cementoclastos no son presentes en el LP. Se detecta la presencia de estas células solo en procesos patológicos activos, cual, por ejemplo, la enfermedad periodontal (3).

2. Matriz extracelular, compuesta por 46-50% de materia inorgánica, 22% materia inorgánica y 32% agua(3).

Existen tres tipologías de cemento dental:



CEMENTO ACELULAR O PRIMARIO: Se forma cuando el diente no está todavía erupcionado. Se caracteriza por ser una fina capa de 50 mm dispuesta en toda la raíz, pero principalmente en tercio cervical y medio radicular. Formado por fibras mineralizadas y fibras de Sharpey, extrínsecas dispuestas en haces (3).

CEMENTO CELULAR O SECUNDARIO: Su forma cuando el diente erupciona y ocluye con su antagonista. Localizado solo en el tercio medio y apical radicular. Tipología de cemento en continua formación durante toda la duración de la pieza dental, tiene función de amortiguar el desgaste oclusal. Las fuerzas dentales son las responsables del continuo cambiamiento del cemento secundario apical y morfología apical dental. Se compone de varias laminillas y líneas hipomineralizadas, donde se localizan cementocitos (3).

CEMENTO AFIBRILAR: Localizado a nivel cervical radicular, en situaciones donde el cemento se desarrolla así tanto que recubre una porción de esmalte. Como explica una hipótesis propuesta, se supone que, esta variación se debe a una degeneración prematura del esmalte y implica a la producción de cementoblastos, responsables de la formación de este cemento (3).

1.1.2 LIGAMENTO PERIODONTAL (LP)

Tejido conectivo celular blando vascularizado que involucra la porción radicular del diente, favoreciendo una relación entre alveolo y cemento radicular. El LP se localiza entre raíz dental y el tejido óseo cortical (4). Lleva un espesor



de 0,25 mm, pero con la edad disminuye. Resulta estar implicado en funciones como mantener el diente dentro su alveolo, soporte de fuerzas masticatorias y proporcionar una correcta oclusión (3). La composición del LP se describe a continuación:

1.Células

FIBROBLASTOS y FIBROCLASTOS: En elevado porcentaje en el LP, se encargan de regenerar tejido periodontal gracias a síntesis (fibroblastos) y

degradación (fibroclastos) de colágeno en todo el LP. En condiciones normales este proceso resulta estar en armonía, pero con la edad se modifica. Son unidos entre si mediante desmosomas y comunicaciones (3).

OSTEOBLASTOS: Identificados en la porción superficial del LP y se dividen en osteoblastos activos, forman laminillas, y osteoblastos inactivos, actúan frente a estímulos (3).

CEMENTOBLASTOS: Localizados en la zona superficial del cemento, cerca del ligamento periodontal (3).

OSTEOCLASTOS: En ausencia de patología, estas células se encargan del desarrollo normal de reabsorción y aposición (3).

CEMENTOCLASTOS U ODONTOCLASTOS: En presencia de patología, estas células se encargan del proceso anómalo de reabsorción (3).



MASTOCITOS: No existe todavía una explicación válida de su función en el LP. Localizados en proximidad de unos vasos sanguíneos y ricas de gránulos

como la heparina o la histamina, que en presencia de patología sus niveles se reducen (3).

MACROFAGOS: Tipología de células encargadas de defender el huésped frente a sustancias extrañas, están presentes en el LP solo el un 4% (3).

CÉLULAS/RESTOS EPITELIALES DE MELASSEZ: Frecuentes sobretodo en zona apical radicular en niños, debido a su origen de restos no organizados de la vaina epitelial de Hertwig, que con la edad disminuyen hasta desaparecer por lo que se piensa que no tienen una función clave. Se ha observado que, en presencia de procesos patológicos, los restos epiteliales de Melassez vuelven a activarse y son capaces de causar quistes o tumores (3).

CÉLULAS ECTOMESENQUIMÁTICAS INDIFERENCIADA: Localizadas cerca de vasos sanguíneos, se identifican como las células madre pluripotentes del LP en dientes definitivos que podrían diferenciarse en fibroblastos, cementoblastos u osteoblastos (3).

Fibras, a su vez se clasifican en:

Fibras colágenas, formada por colágeno tipo I, III, IV y V y denominadas "fibras principales", entre las cuales están organizadas las secundarias. Se dividen en grupos:

16



GRUPO OBLICUO ASCENDENTE (O CRESTOALVEOLAR): Se desarrollan desde la cresta alveolar hasta la unión cemento-adamantina y se disponen de forma longitudinal en el periodonto. La función es impedir la extrusión dental desde el alveolo, carecen en la enfermedad periodontal (3).

GRUPO DE TRANSICIÓN (O HORIZONTAL): Dispuesto de forma horizontal y se desarrolla desde el cemento hasta el hueso. La función es oponerse a las fuerzas laterales y horizontales dentales (3).

GRUPO INTERRADICULAR: Localizado solo entre las furcas dentarias, su función impide movimientos dentales en lateral y de rotación (3).

GRUPO OBLICUO DESCENDENTE: Grupo más fuerte e implicado en el mantenimiento de la pieza dental dentro su cavidad. Impide la intrusión alveolar (3).

GRUPO APICAL: Se identifican en la porción apical radicular y actúan frente a movimientos laterales, extrusión y intrusión (3).

- a) Fibras elásticas, presentes en cantidades reducidas en el LP(3).
- b) Fibras oxitalánicas y de elaunina, se describen como unas fibras elásticas inmaduras(3).
- c) Fibras reticulares, formadas por colágeno tipo III y irrigan el periodonto(3).
- 1. Sustancia fundamental, contribuye al funcionamiento y mantenimiento del LP, transporta metabolitos y elevadas cantidades de agua (3).



1.1.3 TEJIDO OSEO

El tejido óseo está clasificado como un tejido conectivo mineralizado específico para desarrollar funciones tales como apoyo y protección. Se trata de un tejido muy vascularizado, inervado y compuestos por laminillas osteoides calcificadas. Dependiendo de la orientación de estas últimas se puede distinguir el tejido óseo cortical frente al tejido óseo esponjoso (5).

TEJIDO ÓSEO CORTICAL O COMPACTO: Presenta laminillas óseas concéntricas donde se localizan los osteocitos. Compuesto por células óseas especializadas, matriz orgánica y fase mineral (5).

TEJIDO ÓSEO ESPONJOSO: Presenta laminillas óseas ordenanda en red. Al igual de la otra tipología de tejido óseo, se compone de células óseas especializadas, matriz orgánica y fase mineral (5).

 Células óseas: Junto a nutrientes y oxígeno, son las células responsables del proceso de remodelado óseo, proceso fisiológico activo durante toda la vida de cada ser

humano, por el cual el tejido óseo se mantiene constantemente sano. Hablar de remodelación ósea es hablar de renovación del tejido óseo antiguo sustituido por una nueva matriz ósea, que en un segundo momento será mineralizada (6). Se clasifican las células óseas:

CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS (PREOSTEOBLASTOS): Presentan una función proliferativa, favorecen el crecimiento tejido óseo que se mantendrá en época adulta. Las células osteoprogenitoras se diferencian en células

18



osteoblastos por la acción de la hormona PTH (paratormona), GH (hormona del crecimiento) y TGF-ß (transforming growth factor-beta) (7).

OSTEOBLASTOS: Sintetizan la matriz orgánica cada día y expresan la enzima fosfatasa alcalina (ALP), que promueve la mineralización(5). Por uniones estrechas, *gab junctions*, los osteoblastos unidos a osteocitos favorecen el intercambio de moléculas para la coordinación de actividad metabólica y deposición de matriz ósea (7).

OSTEOCITOS: Acabada la mineralización de la matriz, existen osteoblastos que permanecen dentro y se convierten en osteocitos. Resultan ser las células más abundantes en el tejido óseo, constituyen el estadio final del proceso de formación ósea y son incapaces de renovarse (5). Localizados en el hueso maduro y desarrollan una función de mantenimiento y remodelación. Están unidos entre si por *gab junctions* (7).

OSTEOCLASTOS: Células especializadas y implicadas en la reabsorción ósea, proceso de eliminación del antiguo tejido óseo, sustituido por una matriz ósea nueva, que en un segundo momento será mineralizada (7). Los osteoclastos se originan gracias a las células madre hematopoyéticas medulares, llamadas "Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrofagos" (CFU-GM), origen desde macrófagos y monocitos.

La reabsorción ósea se realiza por tres moléculas: osteoprotegerina (OPG), el ligando situado en la superficie de osteoblastos y pre-osteoblastos (RANKL) y el receptor del anterior situado en la membrana de osteoclastos y pre-osteoclasto



(RANK) (5). Las moléculas se conectan a la matriz ósea a través podosomas (prolongaciones) y dan lugar, a nivel local, a una reabsorción ósea (5).

2. Matriz orgánica: componente importante del tejido óseo. Se compone de varias proteínas, entre las cuales se encuentran; colágeno, proteoglicanos, factores de crecimiento y proteínas del plasma (5).

3.

4. Fase mineral: se compone por calcio, fosfato, sodio, magnesio. El 65% del peso óseo lo forma la fase mineral (5).

1.2 REMODELACIÓN ÓSEA

La remodelación ósea ocurre por el continuo proceso regulador RANK-RANKL-OPG, estimulando la diferenciación y la activación de osteoclastos u osteoblastos:

- 1.RANK: Receptor activador del factor nuclear kB, proteína transmembrana. Se expresa dentro la membrana de los osteoclastos.
- 2. RANKL: Ligando del RANK, proteína transmembrana, desarrollada por osteoblastos y células mesenquimales.
- 3. OSTEOPROTEGERINA (OPG): Proteína capaz de inhibir la diferenciación de los osteoclastos.

El proceso que suele verificarse se caracteriza por la unión del ligando a su receptor, es decir, el RANKL al RANK, favoreciendo la diferenciación de



preosteoclastos en osteoclastos maduros y dando lugar a la remodelación ósea hasta cuando no se activa la osteoprotegerina que, gracias a su incapacidad de engancharse al RANK y RANK, favorece el cese del proceso de diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos maduros (6). El proceso RANKL-RANK-OPG debe mantenerse siempre en equilibrio a lo largo de la vida de un ser humano, favoreciendo una correcta homeostasis tisular. En caso contrario se desencadenará un proceso patológico caracterizado por la hiperactividad de RANKL y la hipoactividad de OPG, obteniendo como resultado una excesiva reabsorción del hueso que conlleva a la perdida de niveles óseos, es lo que se observa en la enfermedad periodontal.

1.3 REGENERACIÓN ÓSEA CONCÉLULAS MADRE

1.3.1 CÉLULAS MADRE

Se trata de células indiferenciadas, inmaduras y se caracterizan por dos propiedades: capacidad de autorennovación y generación de diferentes tipologías de células como: óseas, epidérmicas o cutáneas. Dentro este grande grupo se distinguen las células madre embrionarias (CME) y las células madre adultas (CMA), localizada en el tejido conectivo, órganos, sangre y cordón umbilical. Las CME están presentes solo durante la época embrionaria y generan cualquier tipo de célula corporal, ya que se pueden transformar en cualquiera de las 3 líneas embrionarias: endodermo, mesodermo y ectodermo.

Las CMA están presentes en tejidos maduros y cordón umbilical. Se trata de células multipotentes y unipotentes, derivan de la diferenciación en las tres líneas embrionarias y es irreversible. Desarrollan una función importante en el mantenimiento y restauración del tejido del órgano en el cual se encuentran.



En 2012, los científicos John B. Gurdon y Shinya Ymanaka descubren una nueva tipología de células madre que todavía se sigue estudiando: las células madre pluripotentes (iPS). Existen estudios que explican la posibilidad de extraerlas tanto de tejidos embrionarios como de tejidos adultos. Las células madre en los últimos años representan una nueva frontera médica y un tratamiento de vanguardia.

Numerosas son las intervenciones conseguidas empleando células madre, desde el tratamiento de patologías sistémicas como leucemia o IAM hasta trasplantes de tejidos y órganos. Por el otro lado, de la misma forma, este innovador horizonte clínico sigue siendo criticado por razones éticas,

particularmente asociadas a las CME, debido a su presencia solamente en los embriones (8).

1.3.2. TIPOLOGÍAS

TOTIPOTENTE: Deriva de la fusión del gameto masculino con el femenino y se identifican la blastomerasa, mórula y zigoto. Presente solo en época embrionaria, en el momento en el cual el óvulo fecundado se está

segmentando. La célula madre totipotente da origen a un organismo y lleva capacidad de diferenciación en tejidos embrionarios, como el ectodermo, o extraembrionarios, por ejemplo, la placenta (8).

PLURIPOTENTES: Tipología de célula madre con capacidad de diferenciación en cualquiera de las tres líneas embrionarias pero no puede dar origen a un organismo (8).

22

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia universidadeuropea.com



MULTIPOTENTES: Denominas también células madre órgano-especifica, debidas a la capacidad dar vida a un órgano o generar células específicas de una línea embrionaria. Localizadas en varias partes del cuerpo humano, como piel, músculo cardiaco o cerebro (8).

UNIPOTENTES: Se le atribuye también el nombre de células oligopotentes, por eso se diferencian en una sola línea celular (8).

1.3.3 TERAPIA CON CÉLULAS MADRE

En la práctica diaria la tipología de células madre más empleada son las adultas, a diferencia de la embrionarias que están poco utilizadas debido sus

complicaciones éticas y legales, dado que se podrían dañar embriones humanos. Existen también otras motivaciones que favorecen la implementación de CMA frente a las CME, como el bajo porcentaje de desarrollar tumores o rechazo post-rehabilitación(8).



2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS



La justificación de la siguiente revisión sistemática pretende aportar información clínica y práctica a la comunidad médica odontológica sobre la eficacia que conlleva el empleo de células madre para regenerar crestas alveolares óseas severamente comprometida, con la finalidad de proporcionar niveles de hueso suficiente para una colocación estable de implantes dentales. Se considera oportuno presentar las ventajas que aportaría la siguiente técnica biológica innovadora en el campo de regeneración ósea frente a otras más antiguas e invasivas. La implementación de células madre en el ámbito médico resulta ser un descubrimiento científico relativamente reciente, por ello, los estudios llevados a cabo a día de hoy, tiene un impacto económico significativo en la comunidad científica mundial. En función de esta última afirmación, se pretende contribuir a la investigación científica y empleabilidad clínicaodontológica de células madre para poder obtener en un futuro, se espera próximo, resultados notables, reduciendo el coste económico de ensayos y proporcionando tratamientos seguros, innovadores y fiables a los pacientes. En función de este último enunciado, parece sustancial adjuntar como última justificación de desarrollo de esta revisión sistemática, pero de igual valor a las anteriores, la necesidad de realizar un estudio para colaborar con una mejora de la calidad de vida del ser humano.

La *hipótesi*s del presente trabajo de fin de grado considera eficaz e innovador el uso de células madre para regenerar hueso en crestas alveolares gravemente atrofiada debida a traumas, enfermedad periodontal, resecciones quirúrgicas por tumores o malformaciones congénitas.

Los objetivos del presente trabajo deben saber dar una respuesta de valor científico notable a la pregunta PICO, propuesta para esta revisión sistemática:



- P, población incluida en este estudio presenta atrofia ósea alveolar y es sujeta a tratamiento regenerativo óseo para favorecer estabilidad a los implantes dentales, colocados en fase sucesiva.
- I, investigar sobre veracidad y eficacia de la empleabilidad de células madre en la regeneración ósea, para lograr nivel óseo adecuado para rehabilitar estética, masticación y fonación en pacientes con atrofia ósea alveolar.
- C, se pretende atribuir un valor significativo a la técnica innovadora de implementación de células madre en la regeneración frente a técnicas antiguas e invasivas.
- O, obtener resultados esperados, fiables y con relevancia científica.

El *objetivo general* de esta revisión sistemática es analizar validez, veracidad y eficacia relativa a la técnica de regeneración ósea mediante el empleo de células madre en paciente con atrofias óseas alveolar por traumas, enfermedad periodontal, resecciones quirúrgicas por tumores o malformaciones congénitas, consideradas responsables de una alteración a nivel de la masticación, fonación y estética.



Los objetivos específicos de esta revisión sistemática:

- 1. Examinar la eficacia de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofias óseas alveolar.
- 2. Describir la técnica de regeneración ósea con células madre, en pacientes con atrofia ósea alveolar, como una valida alternativa de al tratamiento Gold Standard de injerto autógeno.



3. MATERIALES Y MÉTODOS



El siguiente apartado tiene la finalidad de explicar la manera de abordar el presente estudio de revisión sistemática sobre el empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes afectos con atrofia ósea alveolar. La revisión sistemática representa una metodología de búsqueda reproducible, hito en la investigación científica.

3.1 PROTOCOLO

La presente revisión sistemática se ha desarrollado siguiendo la estructura de la declaración *PRISMA* (2020), Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, empleada para realizar un análisis crítico de revisiones sistemáticas publicadas, así mismo, siguiendo la guía indicada, será posible reproducir el presente estudio.

3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para la realización del presente estudio se analizan artículos científicos publicados en bases de datos científicas. La tipología de estudios elegidos para realizar esta revisión sistemática son solo estudios clínicos en humanos. No se aplican restricciones relativas a la fecha de publicación científica del material de búsqueda empleado, los primeros datos se remontan al año 2002 y la última consulta en las bases de datos fue realizada el viernes, 30 de abril 2022 a las horas 14.00. El material científico, empleado para conducir esta tipología de estudio, está publicado en idiomas cuales inglés, español e italiano. Los criterios de elegibilidad de las publicaciones tomadas en consideración analizan la aptitud del argumento de la presente revisión sobre el empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofia óseas alveolares.



3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

Los artículos científicos elegidos derivan del empleo de bases de datos científicas como: *Pubmed, Medline Complete – Universidad Europea de Valencia* y *Scopus – Universidad Europea de Valencia*.

Los algoritmos de búsqueda booleanos aplicados en las tres bases de datos empleadas son los mismos: "stem cells", "bone regeneration" y "alveolar ridge augmentation".

3.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En la presente búsqueda no se aplican filtros ni tampoco límites relativos a las fechas de publicación.

En **Pubmed**, el algoritmo de búsqueda aplicado para encontrar datos científicos se detalla a continuación:

stem cell AND bone regeneration AND alveolar ridge augmentation

En Scopus – Universidad Europea de Valencia, el algoritmo de búsqueda aplicado para encontrar datos científicos se detalla a continuación:

TITLE-ABS-KEY (stem AND cell AND bone AND regeneration AND alveolar AND ridge AND augmentation)

■ En *Medline Complete – Universidad Europea de Valencia*, el algoritmo de búsqueda aplicado para encontrar datos científicos se detalla a continuación:

stem cells AND bone regeneration AND alveolar ridge augmentation

30

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia universidadeuropea.com



3.5 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS

Los investigadores, SCANFERLA MARTA y PÉREZ LEAL MARTÍN, deciden cuales trabajos cumplen con los criterios de inclusión aplicados, cuales:

- Tipología de estudio: estudios clínicos.
- Sujeto del estudio: humanos.
- Objetivo del estudio: empleo de células madre en la regeneración ósea en defectos óseo en pacientes en pacientes con atrofia ósea alveolar.

La forma de actuar incluye la lectura y revisión del abstract y posteriormente el contenido de cada artículo en caso se pase el primer filtro del abstract. En caso contrario, si el articulo resulta ser rechazado se debe a los criterios de exclusión aplicados para esta revisión sistemática, cuales:

- <u>Tipología de estudio:</u> revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Sujeto del estudio: animales y in vitro.
- Artículos duplicados.
- <u>Estudios incompletos</u>, donde no están presentes todas las partes que componen un artículo científico.
- Estudios con un único sujeto analizado.



 Objetivo del estudio: Aquellos trabajos en los que no se indica o se estudia la regeneración ósea mediante células madre en pacientes con atrofia ósea alveolar.

Se extraen los datos y se registra la información de cada estudio incluido: técnica de manipulación de las células madre, éxito y follow-up a largo plazo (en el caso se indiquen en el artículo).

3.6 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

Se utiliza la metodología CASPE y se plantea considerar los siguientes criterios: presencia de un tema específico, como es la rehabilitación de atrofias óseas alveolares, pertinencia del método utilizado para responder a la pregunta de interés, descripción de la relación con el objetivo de la investigación y utilidad de los resultados, considerando la reproducibilidad del estudio.



4. RESULTADOS



4.1 Selección de estudios. Flow chart

En función de los resultados de este presente estudio, la **tabla 1** expone el número de artículos encontrados en las tres bases de datos tras la aplicación de los algoritmos de búsqueda indicado en los materiales y métodos y el número de artículos seleccionados sobre los cuales se quiere trabajar para realizar la presente RS.

Tabla 1. En la tabla se evidencian los artículos encontrados en las tres bases de datos empleadas para este trabajo.

Base de datos	Estudios encontrados
PUBMED	6
SCOPUS	54
MEDLINE COMPLETE	49

El número total de artículos encontrados en las tres bases de datos (Pubmed, Scopus y Medline Complete) empleadas es igual a 109, de los cuales 36 se eliminan por ser duplicados, 9 por no ser recuperables, 58 por no respetar los criterios de inclusión (humanos, estudios clínicos y regeneración con células madre). Se llega a un número igual a 6 estudios.

A continuación, en la **Figura 1**, se pretende describir gráficamente el algoritmo de búsqueda, comúnmente conocido como Flow Chart, donde se presentan los pasos realizados desde el principio de la búsqueda hasta el momento final de selección de los artículos sobre los cuales se trabaja en el siguiente estudio.



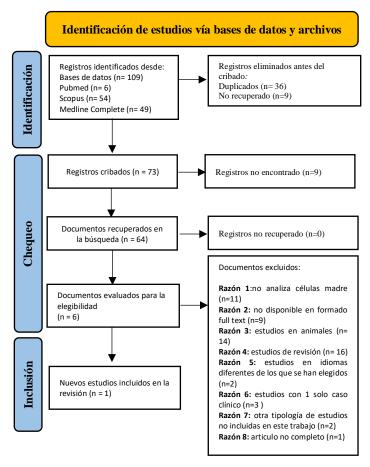


Fig.1 Flow Chart, algoritmo de búsqueda

A continuación, se presenta una tabla (**tabla 2**) con el enfoque de presentar y explicar la motivación por la cual unos artículos, en la fase de full text, además de los duplicados, se deciden eliminar:

Tabla 2. Parte de artículos encontrados en las tres bases de datos, pero después de haber leído el full text, se excluyen de esta revisión sistemática.



Artículos excluidos (según Estilo Vancouver),	Motivo de exclusión en la fase de full text
DOI/PMI/ISSN y base de búsqueda	
Articulo: Önder Solakoglu, Werner Götz,	El artículo no analiza la eficacia del empleo de
Guido Heydecke, Heidi Schwarzenbach.	células madre en la regeneración ósea en
Histological and immunohistochemical	pacientes con atrofias óseas alveolares.
comparison of two different allogenic bone	
grafting materials for alveolar ridge	En Scopus y Medline Complete se ha
reconstruction: A prospective randomized trial	identificado un duplicado.
in humans. Clinical Implant Dentistry and	
Related Research. 2019; 21:1002-1016.	
DOI : 10.1111/cid.12824.	
Base de búsqueda: Pubmed, Scopus y	
Medline complete	
Articulo: Minoru Ueda, Yoichi Yamada,	El artículo no analiza la eficacia del empleo de
Hideaki, Hideharu Hibi. Injectable bone	células madre en la regeneración ósea en
applied for ridge augmetation and dental	pacientes con atrofias óseas alveolares.
implant placement: human progress study.	
Implant Dentistry. 2008; 17(1):82-90.	
DOI : 10.1097/ID.0b013e31815cd591	
Base de búsqueda: Pubmed	
Articulo: Francisco G F Tresguerres, Isabel F	El artículo no analiza la eficacia del empleo de
Tresguerres, Oscar Iglesias, Isabel Leco,	células madre en la regeneración ósea en
Faleh Tamimi, Jesús Torres. The role of	pacientes con atrofias óseas alveolares.
cortical perforations in allogenic block grafting	
for lateral augmentation in maxilla: a	
ramdomized clinical trial. Clinical implant	
dentistry and related research.	
2021;23(4):530-542.	
DOI : 10.1111/cid.12996	
Base de búsqueda: Pubmed	
Articulo: Ming-Hsu Chen, Wei-Chiu Tai, Nai-	El artículo trata de un estudio conducido en
Chen Cheng, Ching-He Chang, Po-Chun	animales. El presente trabajo quiere estudiar



Chang. Characterization of the stemness and osteogenic potential of oral and sinus mucosal cells. J Formos Med Assoc. 2022; 121(3):652-659.

solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con

DOI: 10.1016/j.jfma.2021.06.017

Base de búsqueda: Scopus

Articulo no disponible en formato full-text.

atrofias óseas alveolares.

Articulo: Ephraim Tzur, Dror Ben-David, Maya Gur Barzilai, Nimrod Rozen. Safety and Efficacy Results of BonoFill First-in-Human, Phase I/IIa Clinical Trial for the Maxillofacial Indication of Sinus Augmentation Mandibular Bone Void Filling. Journal of oral and maxilofacial surgery: offical journal of the American Association of Oral and Maxillofacil

En Medline Complete se ha identificado un

Surgeons. 2021; 79(4): 787-798. DOI: 10.1016/j.joms.2020.12.010

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: Giulia Teté, A. Catldi, R. Vinci. Long-El artículo no analiza la eficacia del empleo de term evaluation of autologous extraoral bone

duplicado.

grafts as bone substitute in maxillary vertical immunohistochemical augmentation: an study. Journal of Biological Regulators and

Hemeostatic Agents. 2020; 34(1):123-135.

células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofias óseas alveolares y no está no disponible en formato full-text.

DOI:

Base de búsqueda: Scopus

Articulo: Essam Ahmed Al-Moraissi. Fadekemi Olufunmilayo Oginni, Mohammed

Ali Mahyoub-Holkom, Abdo Ahmed Saleh Mohamed, Hesham Mohammed Al-Sharani. Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells versus conventional bone grafts in Se trata de un estudio de revisión sistemática y meta-análisis.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

the regeneration of maxillary alveoalr bone: A systematic review and meta-analysis. The International journal of oral & maxilofacial implants. 2020; 35(1):79-90.

DOI: 10.11607/jomi.7682

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: Federico Moreno Sancho, Yago Leira, Marco Orlandi, Jacopo Buti, William V. Giannobile, Francesco D'Aiuto. Cell-Based Therapies for Alveolar Bone and Periodontal Regeneration: Concise Review. Stem Cells Translational Medicine. 2019(8): 1286-1295.

DOI: 10.1002/sctm.19-0183.

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: Fahimeh Akhlaghi, Nima Hesami, Maryam Rezai Rad, Pantea Nazeman, Farahnaz Fahimipour, Arash Khojasteh. Improved bone regeneration through amniotic membrana loaded with buccal fat pad-derived MSCs as an adjuvant in maxillomandibular reconstruction. J Craniomaxillofac Surg. 2019;

47(8):1266-1273.

DOI: 10.1016/j.cms.2019.03.030 **Base de búsqueda:** Scopus

Articulo: Mariano Sanz, Christer Dahlin, Danae Apatzidou, Zvi Artzi, Darkoo Bozic, Elena Calciolari et al. Biomaterials and regenerative technologies used in bone regeneration in the craniomaxillofacial región. Consensus reporto f group 2 of the 15th

Se trata de un estudio de revisión sistemática. En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Articulo no disponible en formato full-text en las bases de datos empleadas.

Se trata de un estudio de revisión sistemática. En Medline Complete se ha identificado un duplicado. European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. J Clin Periodontol. 2019; 46(21):82-91.

DOI: 10.1111/jcpe.13123

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: Siddharth Shanbhag, Salwa Sulian, Nikolaos Pandis, Andreas Stavropoulos, Mariano Sanz, Kamal Mustafa. Cell therapy for orofacial bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontal. 2019;46(21):162-182.

DOI: 10.1111/jcpe.13049

Base de búsqueda: Scopus y Medline-

complete

Articulo: Halis Ali Çolpak, Zeynep Burcin Gonen, Saim Ozdamar, Alper Alkan. Vertical ridge augmetation using guided bone regeneration procedure and dental Pulp derived mesenchymal stem cells with simultaneous dental impant placement: A histologic study in a sheep model. Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery. 2019;120(3): 216-223.

DOI: 10.1016/j.jormas.2018.12.011

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: A Leonida, G Caccianiga, G Porcaro, S Longoni, S Ceraulo, M Baldoni. Role of mesenchymal stem cells in osteotomy sinus graft healing: a case report and a Se trata de un estudio de revisión sistemática v meta-análisis.

En Medline-complete se ha identificado un duplicado.

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Se trata de un estudio de revisión bibliográfica.

literatura review. J Biol Regul Homeost

Agents. 2019;33(6):69-76.

PMID: 31828996

Base de búsqueda: Scopus

Articulo: Takayuki Mashimo, Yukio Sato, Daisuke Akita, Taku Toriumi, Shunsuke Namaki. Yumi Matsuzaki. Bone marrowderivated mesenchymal stem cells anhaced bone marrow regeneration in dental extraction sockets. J Oral Sci. 2019;61(2):284-293.

DOI: 10.2334/josnusd.18-0143

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: Önder Solakoglu, Werner Götz, Maren C Kiessling, Christopher Alt, Christoph Schmitz, Eckhard U Alt. Improved guided bone regeneration by combined appplication of unmodified, frech autologous adipose derived regenerative cells and plasma rich in growth factors: A first-in-human case report and literatura review.

DOI: 10.4252/wjsc.v11.i2.124

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: Oliver Blume, Michael Back, Teresa Born, Ralf Smeets, Ole Jung. Treatment of a bilaterally severely resorbed posterior mandible due to early tooth los by Guided Bone Regeneration costumized using allogenic bone block: A case report with 24 months follow-up data. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry. 2018;30(6):474-479.

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Se trata de estudio de revisión un bibliográfica.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

El artículo no analiza la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofias óseas alveolares.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.



DOI: 10.1111/jerd.12388

Base de búsqueda: Scopus

Articulo: X Yuan, X Pei, Y Zhao, U S Tulu, B Liu, J A Helms. A Wnt-Responsive PDL Population Effectuates Extraction Socket Healing. J Dent Res. 2018; 97(7):803-809.

DOI: 10.1177/0022034518755719

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Articulo: Yaniv Mayer, Ofir Ginesin, Alaa Khutaba, Eli E Machtei, Hadar Zigdon Giladi. Biocompatibility and osteoconductivity of PLCL coated and noncoated xenografts: An in vitro and preclinical trial. Clin Implant Dent Relat Res. 2018; 20(3):294-299.

DOI: 10.1111/cid.12596

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Articulo: Reihaneh Shafieian, Maryam Moghaddam Matin, Amin Rahpeyma, Alireza Fazel, Hemideh Salari Sedigh, Ariane Sadr Nabavi et al. Effects of Human Adiposederived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma on Healing Response of Canine Alveolar Surgical Bone Defects. 2017;5(6):406-418.

PMID: 292999496

Base de búsqueda: Scopus

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

Articulo: Julio A Carrion, Howard H Wang,
Joseph Masselli, Vicent J Iacono. Enhanced
Lateral Bone Augmetation With a Perforated

El articulo toma en consideración un único caso clínico, no se incluye en el presente estudio en cuanto no se examinan un número de pacientes mayor a uno y no existe una

41



Resorbable Barrier Membrane. Clin Adv

Periodontics. 2017;7(3):152-158. **DOI:** 10.1902/cap.2017.160080

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

comparación entre ellos para valorar los resultados y la eficacia del tratamiento aplicado.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Articulo: Erick Valdivia, Gerardo Mendoza-Azpur, Jhon Pando, Heydi Cornejo, Antonio Carrasco, Myron Nevins, David Kim. Tissue Engineering Therapy for Atrophic Maxilla Using Minimally Manipolated CD90 and CD105 Bone Marrow Stem Cells: A Case Report.Int J Periodontics Restorative Dent. 2017;37(3):355-361.

DOI: 10.11607/prd.3119

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

El articulo toma en consideración un único caso clínico, no se incluye en el presente estudio en cuanto no se examinan un número de pacientes mayor a uno y no existe una comparación entre ellos para valorar los resultados y la eficacia del tratamiento aplicado.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Articulo: Li, Li-Tinga; Yao, Kuang-Tab; Teng, Shou-Chengc; Sun, Tiffany P.d; Chen, Ching-Kuo. *Injectable adipose tissue combined with stem cells for soft-tissue augmentation: A pilot study for dental applications*. Journal of Dental Sciences. 2016; 11(4):377-386.

DOI: 10.1016/j.jds.2016.04.004 **Base de búsqueda:** Scopus

Articulo: TaeHyun Kwon, Peter C. Grieco, Liran Levin, Giuseppe Intini. A novel technique for guieded bone regeneration using platet-rich plasma and osteogenic progenitor cells: Literature-based rationale and case report. Quintessence Int. 2016;47(3):233-240.

DOI: 10.3290/j.qi.a34975.

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

Se trata de un estudio de revisión bibliográfica.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.



Base de búsqueda: Scopus y Medline	
Complete	
Articulo: Hadar Zigdon-Giladi, Nizar Khoury,	Se trata de un estudio de revisión
Ayelet Evron. Adult stem cells in the of jaw	bibliográfica.
bone regeneration: currect and prospective	En Medline Complete se ha identificado un
research. Quintessence Int. 2015;46(2):125-	duplicado.
131.	
DOI: 10.3290/j.qi.a33043	
Base de búsqueda: Scopus y Medline	
Complete	
Articulo: Sanjukta Deb, Simran Chana.	El artículo no analiza la eficacia del empleo de
Biomaterials in Relation to Dentistry. Front	células madre en la regeneración ósea en
Oral Biol. 2015;17:1-12.	pacientes con atrofias óseas alveolares.
DOI: 10.1159/000381686	
Base de búsqueda: Scopus	
Articulo: Katja Nelson, Fabian Duttenhoefer,	El artículo trata de un estudio conducido en
Samuel Xavier, Toshiyuki Oshima. ¿Can	animales. El presente trabajo quiere estudiar
Mesenchymal Stem Cells and Novel	solo la eficacia del empleo de células madre
Gabapentin-Lactam Enhance Maxillary Bone	en la regeneración ósea en seres humanos
Formation? American Association of Oral and	con atrofias óseas alveolares.
Maxillofacial Surgeons. 2014;72:485-495.	
DOI: 10.1016/j.joms.2013.10.026	En Medline Complete se ha identificado un
Base de búsqueda: Scopus y Medline	duplicado.
Complete	
Articulo: G. Wolf-Dieter, Plöger Dr. Mathias,	El artículo trata de un estudio conducido en
Schau Dr. Ingmar, Vukovic Dr. Marco	animales. El presente trabajo quiere estudiar
Alexander, S. Eugeny, A. B. Akkalaev et al.	solo la eficacia del empleo de células madre
Prefabricated 3D allogenic bone block in	en la regeneración ósea en seres humanos
conjunction with stem cell-containg	con atrofias óseas alveolares.
subepitelial connective tissue graft for	
horizontal alveolar bone augmetation: a case	
report as proof of clinical study principles.	



Medical News of North Caucasus.

2014;9(2):175-178.

DOI: 10.14300/mnnc.2014.09050 **Base de búsqueda:** Scopus

Articulo: Andrzej Wojtowicz, Jan Perek, Elzbieta Urbanowska, Artur Kaminski, Ewa Olender, Monika Jodko. The Treatment of Maxillary Bone Defects Used Autologic Pre-Osteoblasts on Allogenic Bone Scaffolds. Dental and Medical Problems. 2013; 50(1):20-29.

El artículo no analiza la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofias óseas alveolares.

ISSN: 1644-387X

Base de búsqueda: Scopus

Articulo: C. Jakobsen, J. A. Sorensen, M. Kassem, T. H. Thygesen. Mesenchymal Stem Cells in oral reconstructive surgery: a systematic review of the literature. Journal of Oral Rehabilitation. 2013; 40(9): 693-706.

Se trata de un estudio de revisión sistemática y meta-análisis.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

DOI: 10.1111/joor.12079

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: Arash Khojasteh, Hossein Behnia, Fatemeh Sadat Hosseini, Mohammad Mehdi Dehghan, Pegah Abbasnia, Fatemeh Mashhadi Abbas. The effect of PLC-TCP scaffold loaded with mesenchymal stem cells on vertical bone augmentation in dog mandible: a preliminary report. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2013; 101(5):848-54.

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

DOI: 10.1002/jbm.b.32889



Base de búsqueda: Scopus y Medline	
Complete	
Articulo: Ditry Bulgin, Enes Hodzic.	El artículo no analiza la eficacia del empleo de
Autologous Bone Marrow-Derived	células madre en la regeneración ósea en
Mononuclear Cells Cominated With ß-TCP for	pacientes con atrofias óseas alveolares.
Maxillary Bone Augmetation in Implantation	
Procedures. J Craniofac Surg.	
2017;28(8):1982-1987.	
DOI: 10.1097/SCS0000000000000326	
Base de búsqueda: Scopus	
Articulo: Hadar Zigdon, Liran Levin. Stem cell	El articulo no conduce un estudio clínico.
therapy for bone regeneration: present and	En Medline Complete se ha identificado un
future strategies. Aplha Omegan. 2012;105(1-	duplicado.
2):35-38.	
PMID : 23930331	
Base de búsqueda: Scopus y Medline	
Complete	
Articulo: Ulukaradağ, Gökçe; Aydıntuğ,	El artículo trata de un estudio conducido en
Yavuz Sinan; Günhan, Ömerc; Özyiğit, Aykut;	animales. El presente trabajo quiere estudiar
Bayar, Gürkan Raşit. Histologic evaluation of	solo la eficacia del empleo de células madre
the new bone obtained from directed bone	en la regeneración ósea en seres humanos
enhancement with mesenchymal stem cell	con atrofias óseas alveolares.
transplatation in rabbit calvarium. Turkiye	
Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2012;	
32(3):659-669.	
DOI: 10.5336/medsci.2011-24673	
Base de búsqueda: Scopus	
Articulo: Aron Gonshor, Bradley S McAllister,	Articulo no disponible en formato full-text en
Stephen S Wallace, Hari Prasad. Histologic	las bases de datos empleadas.
and histomorphometric evaluation of an	
allograft stem cell-based matrix sinus	



sugmetation procedure. Int J Oral Maxillofac

Implants. 2011;26(1):123-31.

PMID: 21365047

Base de búsqueda: Scopus

Articulo: Ralf Gutwald, Jörg Haberstroh, Jens Kuschnierz, Carola Kister, Dominikus A Lysek, Michele Maglione et al. Mesenchymal stem cells and inorganic bovine bone mineral in sinus augmetation: comparison with augmentation by autologous bone in adult sheep. Br J Oral Maxillofacial Surg. 2010;48(4):285-290.

DOI: 10.1016/j.bjoms.2009.06.226

Base de búsqueda: Scopus

animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

El artículo trata de un estudio conducido en

Articulo: Jun-Beom Park.Use of cell-based aproches in maxillary sinus augmetation procedures. J Craniofac Surg.

2010;21(2):557-560.

DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181d02577.

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Se trata de un estudio de revisión.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Articulo: Su-Hwan Kim, Kyoung-Hwa Kim, Byoung-Moo Seo, Ki-Tae Koo, Tae-II Kim, Yang-Jo Seol, Young Ku. Alveoar bone regeneration by trasplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in a canine peri-implant defect model: a pilot study. J Periodontal. 2009;80(11):1815-1923.

DOI: 10.1902/jop.2009.090249

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Articulo: Minoru Ueda, Yoichi Yamada, Hideaki Kagami, Hideharu Hibi. Injectable Bone Applied for ridge augmentation and dental implant placement: human progress study. Implant Dent. 2008;17(1):82-90.

DOI: 10.1097/ID.0bo13e31815cd591

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: Andrzej Wojtowicz, Slawomir Chaberek, Elzbieta Urbanowsba, Kazimierz Ostrowski. Comparison of efficiency of platet rich plasma, hematopoietic stem cells and bone marrow in augmentation of mandibular bone defects. N Y State Dent J. 2007;73(2):41-45.

PMID: 17472185

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: Kenji Ito, Yoichi Yamada, Takahito Naiki, Minoru Ueda. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. Clin Oral Implants Res.

2006; 17(5):579-586.

DOI: 10.1111/j.1600-0501.2006.01246.x.

Base de búsqueda: Scopus y Medline

Complete

Articulo: H Hibi, Y Yamada, M Ueda, Y Endo. Alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered osteogenic material. Int j Oral Maxillofac Surg. 2006;35(6):551-555.

El artículo no analiza la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofias óseas alveolares.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

Articulo no disponible en formato full-text en las bases de datos empleadas.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.

El articulo toma en consideración un único caso clínico, no se incluye en el presente estudio en cuanto no se examinan un número de pacientes mayor a uno y no existe una



DOI: 10.1016/j.ijom.2005.12.007	comparación entre ellos para valorar los
Base de búsqueda: Scopus	resultados y la eficacia del tratamiento
	aplicado.
Articulo: S Di Silvestro, G Palombo	El artículo no analiza la eficacia del empleo de
Giuseppe, L Confalone, O Poli, A Quarante.	células madre en la regeneración ósea en
RBone volumen reconstruction in atrophic	pacientes con atrofias óseas alveolares.
edentulous ridges: placement method of graft-	
implant unity in single step together with	
endogenous growth factors. 2006;55(1-2):1-	
15.	
PMID : 16495869	
Base de búsqueda: Scopus	
Articulo: Ueda M. Tissue - engineered bone	Articulo no disponible en formato full-text en
applied for alveolar ridge augmentation with	las bases de datos empleadas.
simultaneous implant. 2004;59:1-29.	
ISSN: 03005283	
Base de búsqueda: Scopus	
Articulo: Ingeborg J De Kok, Susan J Peter,	El artículo trata de un estudio conducido en
Michael Archambault, Christian Van Den Bos,	animales. El presente trabajo quiere estudiar
Sudha Kadiyala, Ikramuddin Aukhil.	solo la eficacia del empleo de células madre
Investigation of Allogenic Mesenchymal Stem	en la regeneración ósea en seres humanos
Cell-Based alveolar bone formation:	con atrofias óseas alveolares.
preliminary findings. 2003;14(4):481-489.	En Medline Complete se ha identificado un
DOI: 10.1034/j.1600-0501.2003.110770x	duplicado.
Base de búsqueda: Scopus y Medline	
Complete	
Articulo: Masaru Kaku, Yosuke Akiba,	Se trata de un estudio de revisión.
Kentaro Akiyama, Daisuke Akita, Masahiro	
Nishimura. Cell-based bone regeneration for	
alveolar ridge augmetation cell source,	
endogenous cell recruitment and	



immunomodulatory function. J Prosthodont Res. 2015,59(2):96-112. **DOI:** 10.1016/j.jpor.2015.02.001 Base de búsqueda: Medline complete Articulo: M Maréchal, Guided bonbe Artículo es publicado en Holandés, idioma no augmentation in edentulous áreas. Ned está incluido en el presente estudio. Se trata Tidschr Tanheelkd. 2002;109(11):439-443. de un estudio de revisión. **PMID:** 12494705 Base de búsqueda: Medline complete Articulo: Kinimichi Niibe, Fumio Suehiro, El articulo no conduce un estudio clínico. Masamitsu Oshima, Masahiro Nishimura, Takuo Kuboki, Hiroshi Egusa. Challenges for cell-based stem "regenerative prosthodontics". J Prosthodont Res. 2017;61(1):3-5. DOI: 10.1016/j.jpor.2016.09.001 Base de búsqueda: Medline complete Articulo: Ladi Doonguah, Pierre-John Se trata de un estudio de revisión y no analiza Holmes. Laxman Kumar Ranganathan, la eficacia del empleo de células madre en la Hughette Robertson. Bone Grafting for regeneración ósea en pacientes con atrofias Implant Surgery. Oral Maxillofacial Surg Clin óseas alveolares. N Am. 2021; 33:211-229. DOI: 10.1016/j.coms.2021.01.006 Base de búsqueda: Medline complete Articulo: D Schwartz-Arad, Reconstruction of Artículo es publicado en hebreo, idioma no severe anterior maxillary ridge atrophy: está incluido en el presente estudio. combination of several surgical techniques. Refuat Hapeh Vehashinayim 2017;34(1):45-El presente estudio no analiza la eficacia del 51,74. empleo de células madre en la regeneración PMID: 30699495 ósea en pacientes con atrofias óseas Base de búsqueda: Medline complete alveolares.

Articulo: L Larsson, A M Decker, L Nibali, S P Pilipchuk, T Berglundh, W V Giannobile. Regenerative Medicine for Periodontal and peri-implant diseases. J Dent Res. 2016;95(3):255-266.

El artículo no analiza la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofias óseas alveolares.

DOI: 10.1177/0022034515618887 **Base de búsqueda:** Medline complete

Articulo: James L Rutkowski. Evolution of bone grafting for improved predictability. J Oral Implantol. 2014;40(1):1-2.

El articulo no está completo, ausentes la típica subdivisión que forman un artículo.

DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-14-Editorial.4001. **Base de búsqueda:** Medline complete

Articulo: Mohammed E Grawish, Lamyaa M Grawish, Hala M Grawish, Mahmoud M Grawish, Ahmed A Holiel, Nessma Sultan et al. Demineralized Dentin Matrix for Dental and Alveolar Bone Tissues Regeneration: An Innovative Scope Review. Tissue Eng Regen Med. 2022;1-15.

Se trata de un estudio de revisión.

DOI: 10.1007/s13770-022-04438-4 **Base de búsqueda:** Medline complete

Articulo: Mitsuyoshi Lino, Yoshiyuki Mori, Daichi Chikazu, Hideto Saijko, Kazumi Ohkubo, Tsuyoshi Takato. Clinical application of bone regeneration by in vivo tissue engineering. Clin Calcium. 2008; 18(12):1757-1766.

Artículo es publicado en japonés, idioma no está incluido en el presente estudio.

El estudio además no está disponible en formato full-text en las bases de datos empleadas.

PMID: 19043190

Base de búsqueda: Medline complete

Articulo: David T Wu, Jose G Munguia-Lopez, Ye Won Cho, Xiaolu Ma, Vivian Song, Zhiyue Zhu et al. Polymeric Scaffolds for Se trata de un estudio de revisión y el artículo no analiza la eficacia del empleo de células

50



Dental, Oral, and Craniofacial Regenerative Medicine. Molecules. 2021;26(22):7043.

DOI: 10.3390/molecules26227043.

madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofias óseas alveolares.

Se trata de un estudio de revisión y el artículo

Base de búsqueda: Medline complete

Articulo: Hiroshi Egusa, Wataru Sonoyama,

Masahiro Nishimura, Ikiru Atsuta, Kentaro Akiyama. Stem cells in dentistry - - Part II: Clinical applications. 2012;56(4):229-248.

no analiza la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofias óseas alveolares.

DOI: 10.1016/j.por.2012.10.001

Base de búsqueda: Medline complete

Articulo: David Buntoro Kamdjaja, Ni Putu Mira Sumarta, Andra Rizqiawan. Stability of Tissue Augmented with Deproteinized Bovine Bone Mineral Particles Associated with Implant Placement in Anterior Maxilla. Case Rep Dent. 2019:5431752

El artículo trata de un estudio conducido en animales. El presente trabajo quiere estudiar solo la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en seres humanos con atrofias óseas alveolares.

DOI: 10.1155/2019/5431752

Base de búsqueda: Medline complete

Articulo: Francisco G. F. Tresguerres, Isabel

F. Tresguerres, Oscar Iglesias, Isabel Leco, Faleh Tamimi et al. The role of cortical perforations in allogeneic block grafting for lateral augmentation in maxilla: A

randomized clinical trial. Clin Implant Dent

Relat Res. 2021;1–13. **DOI**: 10.1111/cid.12996

Base de búsqueda: Scopus y Medline

complete

Se trata de un estudio de revisión y el artículo no analiza la eficacia del empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofias óseas alveolares.

Articulo: Bradley S McAllister. Stem-cell-containg allograft matrix enhaces periodontal regeneration: case presentation. Int J Periodontics Restorative Dent. 2011

Articulo no disponible en formato full-text en las bases de datos empleadas.

En Medline Complete se ha identificado un duplicado.



Apr;31(2):149-55.	
PMID : 21491014	
Base de búsqueda: Scopus y Medline	
complete	
Articulo: Muna Soltan, Dennis Smiler,	Articulo no disponible en formato full-text en
Christine Soltan, Hari S Prasad, Michael D	las bases de datos empleadas.
Rohrer. Bone grafting by means of a tunnel	En Medline Complete se ha identificado un
dissection: predictable results using stem	duplicado.
cells and matrix. Implant Dent. 2010 Aug;	
19(4):280-7. DOI :	
10.1097	
Base de búsqueda: Scopus y Medline	
complete	
Articulo: Minoru Ueda, Yoichi Yamada,	Articulo no disponible en formato full-text en
Ryotaro Ozawa, Yasuhiro Okazaki. Clinical	las bases de datos empleadas.
case reports of injectable tissue-engineered	En Medline Complete se ha identificado un
bone for alveolar augmetation with	duplicado.
simultaneous implant placement. Int J	
Periodontics Restorative Dent. 2005	
Apr;25(2):129-37.	
PMID : 15839589	
Base de búsqueda: Scopus y Medline	
complete	
Articulo: Yadollah Soleymani Shayesteh,	Articulo no disponible en formato full-text en
Arash Khojasteh, Masoud Soleimani,	las bases de datos empleadas.
Marzieh Alikhasi, Ahad Khoshzaban et al.	En Medline Complete se ha identificado un
Sinus augmentation using human	duplicado.
mesenchymal stem cells loaded into a ß-	
tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold.	
Ooooe. August 2008; 2:203.209.	
DOI : 10.1016	



<u>-</u>	
Base de búsqueda: Scopus y Medline	
complete	

4.2 Análisis de las características de los estudios revisados

En la **tabla 3** se pretende realizar un análisis de las características de los estudios revisados para la realización del presente trabajo de fin de grado. En función de cada artículo analizado, se indica el grupo de estudio, la tipología de tratamiento, la edad, el género y la tipología de estudio.

Tabla 3. Análisis de las características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor (Titulo) (año)	Grupos de estudio s	Tratamient o	Edad	Géner o (H/M)	Tipología de estudio
Mona N. Bajestan y cols. (Stem therapy for recostruction of alveolar cleft and trauma defects in adults: a ramdomized controled, clinical trial) (2017)	10 paciente s con traumas . 8 paciente s con paladar hendido.	10 pacientes terapia cél. Madre y Ixmyelocel- t 8 pacientes con terapia de control	27(18-42) años para terapia cél. Madre y lxmyelocel-t. 31(19-54) años para terapia control	7 hombr es y 2 mujere s para terapia cél. Madre y lxmyel ocel-t. 5 hombr es y 3 mujere s para terapia control	estudio clínico randomizza to controllado aleatorizad o
Cecilie Gjerde y cols. (Cell therapy induced regeneration of severely	13 paciente s con	13 pacientes tratados	52-75 años	7 mujere y 4 hombres	clínico

atrophied mandibular bone in a clinical trial) (2018)	ausenci a dental en región posterio r mandibu lar con un tramo edéntulo	con terapia de células madre con BCP			prospect ivo
Sebastian Sauerbier y cols. (In vivo comparision of hard tissue regeneration with human mesenchymal stem cells processed with either the FICOLL method or the BMAC method) (2014)	inferior 11 paciente s con necesid ad de tratamie nto de elevació n de seno maxilar	4 pacientes tratados con terapia de células madre con técnica FICOLL. 7 pacientes tratados con terapia de células madre con técnica BMAC	59,5 (50 -69) años para terapia de células madre con técnica FICOLL. 55 (47 -68) años para terapia de células madre con la técnica BMAC.	No indicado	estudio clínico randomi zado aleatoriz ado
Izumi Asahina y cols. (Clinical Outcome and 8-Year Follow-Up of Alveolar Bone Tissue Engineering for Severely Atrophic Alveolar Bone Using Autologous Bone Marrow Stromal Cells with Platelet-Rich Plasma and β-Tricalcium Phosphate Granules) (2021)	10 paciente s	10 paciente tratados con células madre con plasma rico en plaquetas y granulos de fosfato tricálcico ß	54,2 años	2 hombres y 6 mujeres	Ensayo clínico prospect ivo
Wataru Katagi y cols. (First-in-human study and clinical case reports of the alveolar bone regeneration with the secretome from human mesenchymal stem cells) (2016)	8 paciente s	A 3 pacientes se realiza elevación del suelo del seno maxilar (SFE)	Edad entre 45 y 67 años	5 mujeres y 3 hombres	estudio clínico randomi zado aleatoriz ado

		A 2 pacientes se realiza regeneració n ósea guiada (GBR) y a otros 3 la técnica de preservació n del alveolo (SP)			
Humberto Filho Cerruti y cols. (Allogenous Bone Grafts Improved by Bone Marrow Stem Cells and Platelet Growth Factors: Clinical Case Reports) (2007)	32 paciente s	Se asocia plasma rico en plaquetas y células mononucle ares desde la medula y un andamio óseos. Necesidad de aumento cantidad ósea para una posterior colocación de implantes dentales	Edad comprendida entre los 45 y 83 años	23 mujeres y 9 hombres	Ensayo clínico prospect ivo

4.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Se realiza una lectura critica de los estudios de ensayos clínicos incluido en la presente RS mediante la metodología CASPE, cuyos resultados pueden observarse en la **Figura 2**.

Fig. 2. Representación gráfica de la evaluación de calidad de los artículos analizados mediante método CASPE.

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia universidadeuropea.com



	Mona N. Baiestan y cols.	Gecilie G. y cols.	Sebastian S. y cols.	Izumi A. y cols.	Wataru K. y cols.	Humberto F. C. y cols.
¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI	NO	SI	NO	NO	NO
¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se mantuvo el cegamiento a:	SI	NO	SI	SI	NO	NO
¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Cuál es la precisión de este efecto?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
CALIDAD: TOTAL DE PUNTOS	11/11	9/11	11/11	10/11	9/11	9/11
RIESGO DE SESGO	MUY BAJO	BAJO	MUY BAJO	MUY BAJO	BAJO	BAJO



4.3 Síntesis de los resultados

El presente apartado recoge la información más relevante de los diversos artículos que se han presentado anteriormente en relación con la temática del estudio.

Mona N. Bajestan y cols. (9), en su estudio pretenden lograr dos objetivos:



Examinar la seguridad y eficacia de las terapias compuestas por células madre y expandidas para regenerar hueso alveolar en pacientes con defectos óseos alveolares.

Determinar si la terapia con ixmyelocel-t podría regenerar hueso y la estabilidad a largo plazo para una posterior colocación de implantes.

Se seleccionaron de 20 pacientes, 10 con atrofia de cresta alveolar horizontal por hendiduras y 10 por trauma. Se dividen los pacientes en dos grupos y al azar se asignan 8 pacientes al grupo control y otros 9 paciente al grupo de terapia de regeneración ósea con ixmyelocel-t (grupo terapia células madre). La edad media está entre 27-31 años, se incluyeron ambos sexos. El día de la intervención, ambas tipologías de intervención se realizan bajo anestesia local y se colocan material regenerativo en el defecto óseo. 4 meses después se colocan implantes dentales y a los 6 meses, se valora la estabilidad. Se colocan implantes en todos los 8 pacientes del grupo control y solo 5 de 10 del grupo de regeneración ósea con células madre. Los pacientes excluidos en

el momento para la colocación de implante se someten otra vez a una intervención de regeneración ósea y se valoran a los 4 meses después. Un implante del grupo control no logra osteointegración y se excluye del estudio. Se consigue el éxito en 17 tratamientos de 18.

El resultado es más satisfaciente en los pacientes con defectos óseo por traumatismo frente a los con paladar hendido tanto para el grupo de control como para la terapia con células madre.



Cecilie Gjerde y cols. (10), pretenden lograr en su estudio el presente objetivo:

Valorar grado regeneración ósea con células mesenquimales (MSC) de origen medular asociadas a BCP (fosfato de calcio bifásico) en reabsorción severa de cresta alveolar mandibular.

Se seleccionan 13 pacientes, edad entre 52 y 75 años, sin habíto tabáquico. Para la intervención, se colocan células autólogas, en el sitio de atrofia, recogida desde cresta iliaca superior posterior y tratada en laboratorio combinada con ß-TCP. Se fijan las membranas de politetrafluoroetileno (PTFE) no reabsorbible reforzadas con titanio al hueso con microtornillos. Colocación de implantes dentales y a las 2 y 4 semanas se atornillan las coronas. Control de follow-up a los 1,2 y 4 meses del día de la intervención. El éxito del resultado se logra en 11 de los 13 pacientes. Dos pacientes se excluyen en el paso 0 por falta de cantidad suficiente de células de medula ósea.

Sebastian Sauerbier y cols. (11), pretenden lograr el siguiente objetivo en ensayo clínico:

Comparar formación hueso nuevo en intervenciones de aumento del seno maxilar con MSC separadas por dos métodos diferentes, el FICOLL (grupo control) y el BMAC (grupo de prueba).

El método abierto FICOLL, tratamiento válido para la recolección de MNC, empleado en hospital, presenta limitaciones como el tiempo de manipulación y la necesidad de laboratorio de fabricación, de hecho, puede ser definido como caro. En función de esto, se propone el sistema cerrado BMAC



que puede ser aplicado en centros sanitarios sin la necesidad de laboratorio de fabricación y más económico.

Se incluyen 11 candidatos, 4 para la técnica FICOLL con edad media 59,5 años y 7 para la técnica BMAC con edad media 55 años. La recolección de células madre se realiza a nivel de la espina ilíaca posterior superior, con manipulación en laboratorio para FICOLL y en el quirófano para BMAC.

En los tres meses siguientes a la colocación de células en el sitio atrófico, se colocan los implantes dentales bajo anestesia local. (17 FICOLL y 33 BMAC). Todos los pacientes participan hasta el final del estudio. En todos los casos se identifica una buena recuperaron post procedimiento quirúrgico. Se sacan resultados similares entre FICOLL y BMAC. Se estima que la eficacia de la técnica BMAC es superior a la de FICOLL en un 4,6%. Se realiza un periodo de follow-up de 2 años.

No se verifica rechazo de ningún de los 17 implantes del grupo FICOLL, a diferencia del grupo BMAC, donde 1 implante sobre 33 resulta no tener éxito. Después de la carga, no se detectan ninguna perdida de implantes. Ambos grupos han obtenidos óptimos resultados.

Izumi Asahina y cols. (12) quieren lograr dos objetivos:

Examinar factibilidad, seguridad y eficacia de ingeniería de tejido óseo en pacientes con hueso alveolar atrófico empleando BMSC.

Valoración del estado clínico 8 años después e identificar potenciales problemas regenerar hueso mediante células madre.

Se seleccionan 10 pacientes, de edad comprendida entre los 20-70 años, que presentan necesidad de elevación del piso del seno o aumento de la cresta



alveolar. Se aspiran células madre de médula ósea de la cresta ósea iliaca bajo anestesia local.

El día del trasplante se coloca en el sitio de la atrofia una mezcla de PRP con células madre, trombina autóloga, $CaCl_2$ al 10 % y β -TCP. Tras 6 meses, se instalan los implantes dentales.

Se lleva a cabo una observación de seguimiento con resultados positivo a largo plazo para 5 de los 8 sujetos.

Wataru Katagiri et al. (13), quieren logran como objetivo del proprio estudio:

Una evaluación sobre la seguridad de empleo de MSC-CM para regeneración ósea alveolar en pacientes con necesidad de aumento óseo antes de colocar implantes dentales.

Se incluyen 8 pacientes, 3 hombres y 5 mujeres, edad entre 45-67 años, parcialmente desdentados con necesidad de aumento óseo, incluida elevación del suelo del seno maxilar (SFE), regeneración ósea guiada (GBR) y preservación del alvéolo (SP). Los autores del estudio eligen la opción de comprar MSC humanas y cultivarlas. Durante el tratamiento se mezclan MSC-CM con β-TCP.

En 5 casos se colocan implantes simultáneamente al proceso de aumento óseo y en 2 casos pasados de 8 a 9 meses. No se identifican complicaciones y se logra una estabilidad inicial.

El β -TCP es ampliamente utilizado por su excelente osteoconductividad pero se reabsorbe durante un largo período. De hecho, en este estudio, el β -TCP mezclado con MSC-CM promueve reabsorción temprana y reemplazo de hueso nuevo en comparación con el β -TCP sin MSC-CM.

60



Humberto Filho Cerruti et al. (9), quieren conseguir dos objetivos en su estudio:

Por un lado, describir técnica regeneración tisular utilizando hueso alógeno obtenido de bancos óseos fiables con MNC aisladas de la cresta ilíaca o esternón y factores de crecimiento (PRP), y por otro lado demostrar resultados clínicos a corto y largo plazo.

Se incluyen 32 pacientes, 23 mujeres de entre 45-83 años y 9 hombres de entre 58-75 años. Se someten a tratamiento de injerto óseo y posterior colocación de implantes dentales. Las áreas de intervención quirúrgicas son maxilar anterior y maxilar posterior. En el maxilar anterior, se mezcla PRP, trombina, CaCl₂ e injerto óseo. En el maxilar posterior, el aumento de cresta alveolar y elevación de seno se realizan con injertos óseos, PRP, trombina, CaCl₂. El mismo día de intervención, se colocan también implantes dentales. Se logra éxito en 30 sobre 32 intervenciones de injertos óseos, lo que determina una correcta osteointegración y cantidad de hueso suficiente para colocar implantes

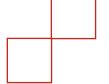
dentales. En todos los casos clínicos, la cantidad de hueso obtenido después del tratamiento de regeneración ósea es suficiente en altura y anchura para colocar implantes dentales. Transcurridos de 2 a 4 años, se realiza otra revisión para valorar la condición clínica no se detecta pérdida ósea.

Para finalizar, y a modo resumen, se presenta la **Tabla 4.** En la cual se refleja la síntesis de los resultados obtenidos en este trabajo. En función de cada artículo analizado, se indica objetivo y el resultado obtenido.

Tabla 4. Se presentan, en formato tabla, la síntesis de los resultados obtenidos en este trabajo.

61

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia universidadeuropea.com



ARTICULO	TRATAMIENTO	RESULTADO OBTENIDO
Mona N. Bajestan y	Examinar seguridad y eficacia de	Se consigue el éxito en 17
cols. (9)	terapias compuestas por células	tratamientos de 18. El
	madre para regenerar hueso	resultado fue más
	alveolar en pacientes con defectos	satisfaciente en los pacientes
	óseos alveolares.	con defectos óseo debido a
	Determinar si la terapia con	traumatismo vs a los con
	ixmyelocel-t podría regenerar hueso	paladar hendido tanto para el
	y ofrecer estabilidad a largo plazo	grupo de control como para la
	para una posterior colocación de	terapia con células madre.
	implantes.	Este estudio proporcionó
		información sobre los factores
		que son críticos para una
		regeneración ósea exitosa.
Cecilie G. y cols.	Valorar grado regeneración ósea	El resultado se logra en 11 de
(10)	con células mesenquimales (MSC)	los 13 pacientes. Los
	de origen medular asociadas a BCP	resultados obtenidos son una
	(fosfato de calcio bifásico) en	demostración de que el
	reabsorción severa de cresta	tratamiento de regeneración
	alveolar mandibular.	de la cresta alveolar mediante
		MSC autólogas y BCP
		funciona.
Sebastian S. y cols.	Comparar la formación de hueso	La formación de hueso nuevo
(11)	nuevo en intervenciones de	en grupo con FICOLL es de
	aumento del seno maxilar con MSC	15,5 %, vs BMAC en un a
	separadas por dos métodos	19,9%. Ausencia de dolor,
	diferentes, el de FICOLL (grupo	hematoma, infecciones. El
	control) y el de BMAC (grupo de	periodo de cicatrización es
	prueba).	143 ± 39 días para grupo
		FICOLL y 112 ± 17 días para
		grupo BMAC.

Izumi A. y cols.	Evaminar factibilidad saguridad v	So diagnostica una
	Examinar factibilidad, seguridad y	Se diagnostica una
(12)	eficacia de ingeniería de tejido óseo	observación de seguimiento a
	en pacientes con hueso alveolar	largo plazo para 5 de 8
	atrófico empleando BMSC	sujetos: se evalúa la
	Valoración del estado clínico 8 años	supervivencia de implantes
	después e identificar potenciales	dentales instalados en el
	problemas tras regenerar hueso	hueso alveolar regenerado
	mediante células madre.	
Wataru K. Y cols.	Evaluación sobre la seguridad de	La implementación de MSC
(13)	empleo de MSC-CM para	autógenas en campo de la
	regeneración ósea alveolar en	medicina regenerativa para
	pacientes con necesidad de	tejido óseo y derivadas de la
	aumento óseo antes de colocar	médula ósea, se considera
	implantes dentales.	alternativa al injerto óseo
		autógeno convencional.
		Al mismo tiempo, los autores
		consideran la presencia de
		unas complicaciones en el
		uso de células madre adultas
		para la regeneración de
		tejidos, tales como la gestión
		calidad y seguridad en
		manejo células madre, alto
		costes, estricta regulación por
		autoridades, entre otras que
		impiden actualmente la
		popularización de este
		enfoque.
Humberto F. C. y	Describir la técnica de regeneración	En todos los casos clínicos, la
cols. (14)	tisular utilizando hueso alógeno	cantidad de hueso obtenido
	obtenido de bancos óseos fiables	después del tratamiento de
	con MNC aisladas de la cresta ilíaca	regeneración ósea es
	1	1



o esternón y factores de crecimiento suficiente en altura y anchui (PRP). para colocar implante
Demostrar resultados clínicos a dentales. El uso de PR
corto y largo plazo. ofrece ventajas e
odontología com
disminución sangrado
promoción de rápio
cicatrización
vascularización de tejido
blandos, mejora
incorporación del injerto y
regeneración ósea.



5. DISCUSIÓN



El tratamiento de rehabilitación ósea alveolar mediante el uso de células madre tiene mucho potencial y podría tener elevados porcentajes de éxito en un futuro próximo para sustituir las intervenciones quirúrgicas Gold standard. Aunque la ingeniería tisular ósea en odontología se ha estudiado durante muchos años, no se ha establecido todavía un protocolo. Además, en la literatura científica está publicado un número limitado de estudios a largo plazo.

En el primer artículo analizado en esta revisión sistémica, realizado por los autores **Mona N. Bajestan y cols.** (9) las principales limitaciones encontradas de las técnicas se relacionan con la variabilidad de los métodos de aislamiento y expansión de poblaciones celulares. Limitaciones diferentes se encuentran en el estudio de **Cecilie Gjerde y cols.** (10). Ellos hablan de dificultades debidas a morbilidad del lado del donante, aunque en este caso sea mínima, una cantidad limitada de hueso y una eventual reabsorción impredecible del injerto.

Sebastian Sauerbier y cols. (11) consideran que el método FICOLL, a diferencia de BMAC, presente limitaciones porque en cuanto a sistema abierto, comporta la necesidad de salir del quirófano para ser procesado en un laboratorio, lo cual tiene un coste elevado. Aunque el uso de los materiales, en asociación con células madre, en este estudio sea diferente respecto a los estudios conducidos por Mona N. Bajestan y col.(9) y Cecilie Gjerde y col. (10) se puede analizar el hecho que la regeneración ósea mediante células madre,66ndependientemente de las limitaciones que cada investigador encuentra durante sus estudios, trae a resultado favorable.



A diferencia de las limitaciones de los estudios previamente conducidos **Izumi Asahina y cols** (12) afirman que su estudio puede verse limitado por diversos factores, tales como el entorno anatómico y el procedimiento quirúrgico. **Wataru Katagiri y cols.** (13) en su artículo comparten unas limitaciones afirmadas también por **Mona N. Bajestan y cols.** (9) y **Sebastian Sauerbier y cols.** (11), como limitaciones se exponen el uso células madre adultas, el alto coste y la estricta regulación por parte de las autoridades sobre la manipulación de estas células, lo que dificulta todavía más el procedimiento.

Humberto Filho Cerruti y cols. (14) logra óptimos resultados al igual que los estudios conducidos por Cecilie Gjerde y col. (10) y Izumi Asahina y cols (12). Al mismo tiempo los autores indican limitaciones debidas a la escasa evidencia científica sobre ventajas y desventajas regenerativas de PRP y su relativo uso en injertos óseos.

Kaigler y cols. (15), demuestran como la terapia con células madre puede considerarse eficaz para el tratamiento diferentes tipologías de defectos óseos a nivel orales y craneofaciales difíciles o combinados con otras modalidades de tratamiento en las que se desea una curación ósea acelerada y un hueso viable. En el mismo artículo se considera clave para el éxito, desarrollo, optimización continua de esta tipología de tratamiento regenerativo la fuente de células y el protocolo de expansión celular. Los mismos autores consideran como a pesar de los recientes avances conducidos en el campo de la ingeniería tisular y medicina regenerativa, la reconstrucción de grandes defectos óseos siempre se trató mediante injertos autógenos, aloinjertos, xenoinjertos y materiales



aloplásticos sintéticos. Debido a las múltiples desventajas que esta tipología de tratamiento proporciona, en el artículo, se indica la necesidad de desarrollar

terapias celulares y tisulares más específicas para superar las limitaciones de los tratamientos tradicionales. Kaigler y col. Anotan en su publicación como la terapia con células madre puede ser definida una estrategia de ingeniería tisular prometedora para mejorar la regeneración de los tejidos y promover la formación tanto de los tejidos duros como de los blandos. La limitación principal encontrada se relaciona con la limitada tipología de las poblaciones celulares utilizadas para la terapia, al igual de cuando indicado por Mona N. Bajestan y cols. (9), Sebastian Sauerbier y cols. (11) y Wataru Katagiri y cols. (13).

5.1 Limitaciones del presente trabajo

A lo largo del presente trabajo, aunque el resultado ha sido favorable respondiendo a los objetivos e hipótesis planteados, se han encontrado limitaciones en la búsqueda de artículos científicos, dado que el objeto de estudio es relativamente nuevo. A pesar del amplio número de estudios científicos encontrados al principio de la búsqueda para realizar una revisión sistemática, al leer abstract o el texto completo y seleccionar artículos ajustados a objetivos de búsqueda y criterios de inclusión/exclusión planteados al inicio, se observa que los estudios son reducidos.



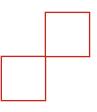
Las bases de datos empleados para la presente revisión sistemática son las más conocidas – Pubmed, Scopus, Medline Complete, de forma tal que la búsqueda sea lo más actualizada y completa posible.

El tema estudiado necesita una mayor cantidad de estudios, más profundizados, a largo plazo y sobre un número de población mayor. Sin duda,

la investigación científica sobre la implementación de células madre se ve limitada en cuanto a que todavía no hay desarrollado un protocolo oficial y estandarizado por la comunidad científica, definiendo las tipologías de células madre y materiales asociados a emplear. La ética y la religión juegan un papel fundamental en los posibles avances científicos mediante células madre, ya que algunos grupos consideran que se trata de tratamientos no éticos, y en caso de células totipotentes presentes solo en época embrionaria, llegan a consideran que podría alterar la vida de un ser humano. Por todo ello, se concluye que todavía queda mucho por investigar y avanzar en el campo de la utilización de la biotecnología y las células madre, en concreto en este caso, en la regeneración ósea aplicada a la odontología, técnicas que puede aportar grandes beneficios al conjunto de la sociedad.



6. CONCLUSIÓN





En función los análisis realizados a lo largo del presente estudio y del objetivo general planteado, se puede afirmar que la innovadora terapia desarrollada por la ingeniería tisular mediante el empleo de células madre para favorecer una rehabilitación en pacientes con atrofias óseas es eficaz y veraz.

Según los objetivos específicos planteados en el presente trabajo, se puede afirmar que:

- Se confirma la capacidad de regeneración ósea que presentan las células madre en la regeneración ósea.
- Se consideran los tratamientos con células madre como una válida alternativa a la técnica Gold Standard mediante injertos. Al mismo tiempo, se considera oportuno indicar como todavía no existe un protocolo común y las técnicas válidas de regeneración mediante ingeniería tisular. Actualmente existen diferentes propuestas sobre la manipulación de células madre de diferentes maneras, asociadas a múltiples materiales.

Este trabajo pone de manifiesto la necesidad de estudios clínicos en humanos más avanzados y específicos en función de las necesidades clínicas, así como la estandarización de metodologías.



7. BIBLIOGRAFIA



- Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile W
 Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. Vol. 95, Journal of Dental Research. SAGE Publications Inc.; 2016. p. 255-66.
- 2. Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, Rojewski M, Gjengedal H, Yassin MA, et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. Stem Cell Research and Therapy. 2018 Aug 9;9(1).
- 3. Gómez de Ferraris M. E., Campos Muñoz A. Periodonto de inserción: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. In: Gómez de Ferraris M. E., Campos Muñoz A., editors. Histología, Embriología e Ingeniería tisular Bucodental. 3°. Ciudad de México: Panamerica; 2019. p. 267-84.
- 4. Lindhe J. KT, AM. Anatomia de los tejidos periodontales. In: Lang N.P. LJ, editor. Periodontologia Clinica e Implantologia Odontologica. 6°. Buenos Aires: Panamericana; 2017. p. 25-40.
- 5. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I, Angel Alobera Gracia M, del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L, Carlos J, Titular P. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue.
- 6. Residente wwwmedigraphicorgmx E, Esparza-Guerrero Y, Arturo Nava-Valdivia C, Miriam Saldaña-Cruz A, Clemente Vásquez-Jiménez J, Paulina Farias-Cuevas K, et al. El sistema RANK/RANKL/OPG y sus implicaciones clínicas en la osteoporosis REVISIÓN-OPINIÓN.
- 7. Leonida A, Giovanni M, Cotutore B, Fabrizio Carini D. Tesi di Dottorato in Parodontologia Sperimentale STUDIO IN VITRO DEL PROCESSO DI OSTEOINTEGRAZIONE MEDIANTE L'UTILIZZO DI CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI ADULTE.
- 8. Pimentel-Parra GA, Murcia-Ordoñez B. Células madre, una nueva alternativa médica. Perinatología y Reproducción Humana. 2017 Mar;31(1):28-33.
- 9. Bajestan MN, Rajan A, Edwards SP, Aronovich S, Cevidanes LHS, Polymeri A, et al. Stem cell therapy for reconstruction of alveolar cleft and trauma defects in adults: A randomized controlled, clinical trial. Clinical Implant Dentistry and Related Research. 2017 Oct 1;19(5):793-801.
- 10. Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, Rojewski M, Gjengedal H, Yassin MA, et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. Stem Cell Research and Therapy. 2018 Aug 9;9(1).
- 11. Sauerbier S, Stricker A, Kuschnierz J, Bühler F, Oshima T, Xavier SP, et al. In vivo comparison of hard tissue regeneration with human mesenchymal stem cells processed with either the ficoll method or the BMAC method. Tissue Engineering Part C: Methods. 2010 Apr 1;16(2):215–23.
- 12. Asahina I, Kagami H, Agata H, Honda MJ, Sumita Y, Inoue M, et al. Clinical outcome and 8-year follow-up of alveolar bone tissue engineering for



- severely atrophic alveolar bone using autologous bone marrow stromal cells with platelet-rich plasma and β -tricalcium phosphate granules. Journal of Clinical Medicine. 2021 Nov 1;10(22).
- 13. Katagiri W, Osugi M, Kawai T, Hibi H. First-in-human study and clinical case reports of the alveolar bone regeneration with the secretome from human mesenchymal stem cells. Head and Face Medicine. 2016 Jan 15:12(1).
- 14. Cerruti HF, Kerkis I, Kerkis A, Tatsui NH, da Costa Neves A, Bueno DF, et al. Allogenous bone grafts improved by bone marrow stem cells and platelet growth factors: Clinical case reports. Artificial Organs. 2007;31(4):268–73.
- 15. Kaigler D, Avila-Ortiz G, Travan S, Taut AD, Padial-Molina M, Rudek I, et al. Bone Engineering of Maxillary Sinus Bone Deficiencies Using Enriched CD90+ Stem Cell Therapy: A Randomized Clinical Trial. Journal of Bone and Mineral Research. 2015 Jul 1;30(7):1206–16.

Fuente de financiación

Para este estudio no se contó con ninguna financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en este estudio. El estudio planteado, realizado y analizado por alumnado y profesorado adscrito al Grado en Odontología de la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.



ANEXOS

CHECK-LIST PROTOCOLO PRISMA

	J.	J. Yepes-Nun ez et al. / Rev Esp Cardiol. 2021;xx(x):xxx-xxx	
ibla 1 sta de verificacio´n PRISMA 2020			
Sección/tema	ftem n.8	ftem de la lista de verificacion	Localización del item en la publicación
TiTULO		EFICACIA DE CÉLULAS MADRE EN REHABILITACIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON ATROFIA ÓSEA ALVEOLAR: REVISIÓN SISTEMÁTICA	1
Titulo	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	1
RESUMEN			6
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	6
INTRODUCCION			10
Justificación 3		Describa la justificacion de la revision en el contexto del conocimiento existente.	25
Objetivos 4		Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	25
METODOS			28
Criterios de elegibilidad 5		Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y como se agruparon los estudios para la sintesis.	30
Fuentes de información 6		Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consulto por u última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de bu squeda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los limites utilizados.	30
Proceso de selección de los estudios 8		Especifique los me' todos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuantos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatizaciónes utilizadas en el proceso.	31
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los metodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuantos revisores recopilaros datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las hermanientas de automaticación utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique a la ebuscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace logo rejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis y, de no ser así, los me todos utilizados para decidir los resultados que se debian recogn.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, caracteristicas de los participantes y de la intervención, fuentes de financiacion). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información n ausente (missing) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los me' todos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuantos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	32
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la sintesis o presentación de los resultados.	
Métodos de sintesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir que "estudios eran elegibles para cada sintesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada sintesis (stem n.\$ 5).	_
	13b	Describa cualquier me´ todo requerido para preparar los datos para su presentación´n o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadisticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los me´todos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	-
	13d	Describa los me' todos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanalisis, describa los modelos, los me' todos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadistica, y los programas informa' ticos utilizados.	
	13e	Describa los me'todos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresion).	-
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la sintesis.	

Co' mo citar este arti culo: Yepes-Nun'ez JJ, et al. Declaracio' n PRISMA 2020: una gui a actualizada para la publicacio'n de revisiones sistema'ticas. Rev Esp Cardiol. 2021. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016



G Model RECESP-101666; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

 $\textit{J.J. Yepes-Nun$^-ez et al.} / \textit{Rev Esp Cardiol.} \ 2021; \textbf{xx}(\textbf{x}) : \textbf{xxx-xxx}$

5

Tabla 1 (Continuación) Lista de verificación PRISMA 2020

Seccion/tema	Item n.8	Item de la lista de verificacion	Localizacion del ıtem en la publicacion	
evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los me' todos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una sıntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).		
Evaluación n de la certeza de la evidencia	15	Describa los me´todos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.		
RESULTADOS			33	
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el numero de registros identificados en la búsqueda hasta el numero de estudios incluidos en la revisión n, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	34	
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplian con los criterios de inclusio n, pero que fueron excluidos, y explique por que fueron excluidos.	35	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus caracteríticas.	53	
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	55	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadí sticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimacio n del efecto y su precisión n (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o grá ficos.	56	
Resultados de la sintesis	20a	Para cada sintesis, resuma brevemente las caracteristicas y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	60	
	20b	Presente los resultados de todas las sintesis estadisticas realizadas. Si se ha realizado un metana lisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión "(por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadistica. Si se comparan grupos, describa la dirección "n del efecto.		
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	-	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	_	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.		
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.		
DISCUSION				
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	65	
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión´n.	_	
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión´n utilizados.	_	
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.		
OTRA INFORMACIO´N			_	
Registro y protocolo	24a	Proporcione la informacio n del registro de la revisio n, incluyendo el nombre y el nu mero de registro, o declare que la revisio n no ha sido registrada.		
	24b	Indique do´nde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningu´n protocolo.	_	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la informacio´n proporcionada en el registro o en el protocolo.		
Financiacion	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisio´ n y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisio´ n.	74	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisio´n.	74	
Disponibilidad de datos, co´digos y otros 27 Especifique que´ elementos de los que se indican a continuacio´n esta´n disponibles al pu´ blico y do´nde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extraccio´n de datos, datos extra´ı dos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los ana´lisis, co´digo de ana´lisis, cualquier otro material utilizado en la revisio´n.				

 $Co'mo\ citar\ este\ arti'culo: Yepes-Nun'ez\ JJ,\ et\ al.\ Declaracio'n\ PRISMA\ 2020:\ una\ gui'a\ actualizada\ para\ la\ publicacio'n\ de\ revisiones\ sistema'ticas.\ \textit{Rev}\ \textit{Esp\ Cardiol.}\ 2021.\ https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016$



G Model RECESP-101666; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

J.J. Yepes-Nun ez et al. / Rev Esp Cardiol. 2021;xx(x):xxx-xxx

Tabla 2

Lista de verificacio n PRISMA 2020 para resu menes estructurados*

Seccio'n/tema	I tem n.8	I´tem de la lista de verificacio´n
TIŤULO		EFICACIA DE CÉLULAS MADRE EN REHABILITACIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON ATROFIA ÓSEA ALVEOLAR: REVISIÓN SISTEMÁTICA
Tı´tulo	1	Identifique el informe o publicacio´n como una revisio´n sistema´tica.
ANTECEDENTES		
Objetivos	2	Proporcione una declaracio´n explı´cita de los principales objetivos o preguntas que aborda la revisio´n.
METODOS		
Criterios de elegibilidad	3	Especifique los criterios de inclusio n y exclusio n de la revisio n.
Fuentes de informacio´n	4	Especifique las fuentes de informacio n (por ejemplo, bases de datos, registros) utilizadas para identificar los estudios y la fecha de la u´ltima bu´squeda en cada una de estas fuentes.
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	5	Especifique los me´ todos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos.
Sı'ntesis de los resultados	6	Especifique los me´todos utilizados para presentar y sintetizar los resultados.
RESULTADOS		
Estudios incluidos	7	Proporcione el nu' mero total de estudios incluidos y de participantes y resuma las caracterí sticas relevantes de los estudios.
Sı'ntesis de los resultados	8	Presente los resultados de los desenlaces principales e indique, preferiblemente, el nu´ mero de estudios incluidos y los participantes en cada uno de ellos. Si se ha realizado un metana´iisis, indique el estimador de resumen y el intervalo de confianza o de credibilidad. Si se comparan grupos, describa la direccio´n del efecto (por ejemplo, que´ grupo se ha visto favorecido).
DISCUSIO N		
Limitaciones de la evidencia	9	Proporcione un breve resumen de las limitaciones de la evidencia incluida en la revisio´n (por ejemplo, riesgo de sesgo, inconsistencia –heterogeneidad– e imprecisio´n).
Interpretacio n	10	Proporcione una interpretacio n general de los resultados y sus implicaciones importantes.
OTROS		
Financiacio' n	11	Especifique la fuente principal de financiacio´n de la revisio´n.
Registro	12	Proporcione el nombre y el nu´ mero de registro.

^{*} Esta lista de verificacio* n conserva los mismos i tems que se incluyeron en la declaracio* n PRISMA para resu' menes publicada en 2013**, pero ha sido revisada para que la redaccio* n sea coherente con la declaracio* n PRISMA 2020. Adema* s, incluye un nuevo i tem que recomienda a los autores que especifiquen los me* todos utilizados para presentar y sintetizar los resultados ('tem n.8 6).

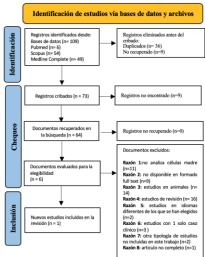


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020. El nuevo disen"o se ha adaptado a partir de los diagramas de flujo propuestos por Boers⁷⁰, Mayo-Wilson et al.⁷¹ y Stovold et al.⁷². Los recuadros en gris solo se deben completar si son aplicables; de lo contrario, deben eliminarse del diagrama de flujo. Obse rvese que un informe» puede ser un artí culo de revista, una preimpresio" n, un resumen de conferencia, un registro de estudio, un informe de estudio clínico, una tesis/disertacio" n, un manuscrito ine dito, un informe gubernamental o cualquier otro documento que proporcione informacio in pertinente.

Co' mo citar este arti culo: Yepes-Nun'ez JJ, et al. Declaracio' n PRISMA 2020: una gui a actualizada para la publicacio n de revisiones sistema ticas. Rev Esp Cardiol. 2021. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016



ARTICULO CIENTIFICO

J Clin Exp Dent madre y rehabilitacion osea Cèlulas

Eficacia de células madre en rehabilitación ósea en pacientes con atrofia ósea alveolar: revisión sistemática

Marta Scanferla¹, Martin Pérez Leal¹

¹ Facultad de Ciencias de Salud, Universidad Europea de Valencia, Valencia, España

Correspondencia:
Paseo Alameda, 7
46010 – Valencia, Spain
scanferlamartaa@email.com¹, ma

 $\underline{scanferlamartaa@gmail.com^1}, \underline{martin.perez@universidadeuropea.es^2}$

RESUMEN

Introducción: La ingeniería biomédica propone tratamiento de rehabilitación ósea, en pacientes con defectos óseos alveolares mediante el uso de células madre. La presente técnica innovadora podría representar el futuro de la regeneración ósea en odontología. Materiales y métodos: El estudio se desarrolla siguiendo los criterios del protocolo PRISMA (2020) para estudios de revisiones sistemáticas. Se conduce una búsqueda en tres bases de datos científicas, cuales: Pubmed, Medline Complete y Scopus. Los algoritmos de búsqueda empleados son: stem cells, bone regeneration y alveolar ridge augmentation. Para valorar el riesgo de sesgo se emplea la metodología CASPE. Resultados: En la presente revisión sistemática se incluyen seis ensayos clínicos en humanos. En todos los estudios incluidos se logra el objetivo propuesto al principio, una regeneración ósea mediante el empleo de células madre, aunque de forma diferente con diferentes resultados entre sí. Discusión: Los autores de los ensayos clínicos analizados para el presente estudio, aunque consiguen resultados favorables, consideran subrayar la presencia de múltiples limitaciones a lo largo de los tratamientos de regeneración ósea, como una escasa literatura científica sobre células madre, numero de estudios reducidos de follow-up y falta de un protocolo único a nivel internacional. Conclusión: En función de cuanto, analizado a lo largo de la presente revisión sistemática, se concluye afirmando como la terapia propuesta por la ingeniería tisular mediante el uso de células madre para rehabilitar pacientes con atrofias óseas debe ser considera eficaz, veraz y innovadora. Palabras claves: Células madre, rehabilitación ósea, atrofia ósea alveolar, ingeniería tisular, biotecnología.

ABSTRACT

Introduction: Under stable conditions, at the bone level, there is a constant balance between bone resorption and bone formation. In patients subjected to trauma, periodontal disease, surgical resections for tumours or congenital malformations, this harmony fails. To ensure daily functions, such as chewing

1

78

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia universidadeuropea.com



Cèlulas

or phonation, it is necessary to regenerate alveolar bone to facilitate the placement of dental implants to replace missing teeth. The present study aims to study how biomedical engineering, using stem cells, is capable of rehabilitating patients with alveolar bone atrophy and may represent the future of bone regeneration in dentistry. Materials and methods: The present study was carried out following the criteria of the PRISMA protocol (2020) for systematic review studies. The search was carried out in three scientific databases: Pubmed, Medline Complete and Scopus. The search algorithms used were stem cells, bone regeneration and alveolar ridge augmentation. The CASPE methodology was used to assess the risk of bias. Results: Six human clinical trials are included in this systematic review. All the included studies achieve the objective proposed at the beginning, bone regeneration using stem cells, although in different ways and with different results. Discussion: The authors of the clinical trials analysed for the present study, although achieving favourable results, consider that there are many limitations to bone regeneration treatments, such as the scarcity of scientific literature on stem cells, the small number of follow-up studies and the lack of a single protocol at the international level. Conclusion: Based on what has been analysed in this systematic review, we conclude that the therapy proposed by tissue engineering using stem cells to rehabilitate patients with bone atrophy should be considered effective, reliable and innovative. Keywords: Stem cells, bone rehabilitation, alveolar bone atrophy, medical engineering, biotechnology.

Introducción

La remodelación del hueso alveolar se define como un proceso fisiológico caracterizado por un equilibrio constante entre reabsorción y formación de hueso. Cualquier factor, como por ejemplo traumas o enfermedad periodontal, puede alterar este proceso. De hecho, para garantizar funciones diarias como la masticación resulta necesario regenerar el hueso alveolar para colocar, en segundo lugar, implantes dentales (1). Se estiman casi 2,2 millones de intervenciones quirúrgicas de regeneración ósea cada año en el mundo, sin duda es el tejido más trasplantado. Como alternativa a las clásicas intervenciones de injerto Gold Standard y caracterizadas por múltiples complicaciones como necesidad de una segunda área quirúrgica, elevado tiempo de intervención, riesgo de danos a los nervios durante la extracción ósea, la ingeniera tisular propone una rehabilitación ósea mediante células madre. Estas últimas, presentan elevadas capacidades de autoregeneración, diferenciación en varias líneas y se identifican en todo cuerpo, como en cordón umbilical, médula ósea y dientes (2). En condiciones estables, la remodelación ósea ocurre por el continuo proceso regulador RANK-RANKL-OPG. La unión del ligando a su receptor, es decir, el RANKL al RANK,



Cèlulas

favorece la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos maduros, dando lugar a la remodelación ósea hasta cuando no se activa la osteoprotegerina que, gracias a su incapacidad de engancharse al RANK y RANK, favorece el cese del proceso de diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos maduros (3). El proceso RANKL-RANK-OPG debe mantenerse siempre en equilibrio a lo largo de la vida, favoreciendo una homeostasis tisular. En caso contrario se desencadena un proceso patológico caracterizado por la hiperactividad de RANKL y la hipoactividad de OPG, obteniendo una excesiva reabsorción de hueso que conlleva a la perdida de niveles óseos. Las células madre, objetivo de estudio de la ingeniería biomédica, son definidas por la comunidad científica como células indiferenciadas, inmaduras, con capacidades de autorrenovación y generación de diferente tipología de células. Se distinguen células madre embrionarias (CME) y células madre adultas (CMA). Las CME están presentes solo en época embrionaria y generan cualquier tipo de célula corporal, ya que se pueden transformar en cualquiera de las 3 líneas embrionarias: endodermo, mesodermo y ectodermo. Las CMA están presentes en tejidos maduros y cordón umbilical. Se trata de células multipotentes y unipotentes, derivan de la diferenciación en las tres líneas embrionarias y es irreversible. Desarrollan una función importante en el mantenimiento y restauración del tejido del órgano en el cual se encuentran (4). Se identifican cuatro tipologías de células madre: totipotentes, pluripotentes, multipotentes y unipotentes. La célula totipotente deriva de la fusión del gameto masculino con el femenino, presente solo en época embrionaria. Tipología de células que origina un organismo y lleva capacidad de diferenciación en tejidos embrionarios, como el ectodermo, o extraembrionarios, por ejemplo, la placenta (4). La célula pluripotente presenta capacidad de diferenciación en cualquiera de las tres líneas embrionarias, pero no puede dar origen a un organismo (4). La célula madre multipotente, conocida como células madre órgano-especifica, es capaz de dar vida a órganos y localizada en varias partes del cuerpo humano (4). Las células unipotentes, definidas células oligopotentes, se diferencian en una sola línea celular (4). En la práctica diaria la tipología de células madre más empleada son las adultas. Las células embrionarias están poco utilizadas por complicaciones éticas y legales, dado que se podría dañar embriones humanos. Existen también otras motivaciones que favorecen la implementación de CMA frente a las CME, como el bajo porcentaje de desarrollar tumores o rechazo post-rehabilitación (4).

Materiales y métodos

La presente revisión sistemática representa una metodología de búsqueda reproducible, hito en la investigación científica, desarrollada siguiendo la estructura de la declaración *PRISMA* (2020), Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, empleada para realizar un análisis crítico de

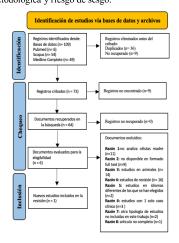


Cèlulas

revisiones sistemáticas publicadas. Para la realización del presente estudio se analizan solo estudios clínicos en humanos publicados en inglés, español e italiano entre el año 2002 y abril 2022, en bases de datos científicos cuales: Pubmed, Medline Complete y Scopus. Los algoritmos de búsqueda booleanos aplicados en las tres bases de datos empleadas son: stem cells, bone regeneration y alveolar ridge augmentation. Los criterios de elegibilidad de las publicaciones tomadas en consideración analizan la aptitud del argumento de la presente revisión sobre el empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofia óseas alveolares. El presente estudio demuestra como el empleo de células madre en la regeneración ósea en pacientes con atrofia ósea alveolar pueda ser una técnica eficaz. La evaluación de riesgo de sesgo se valora con metodología CASPE y se plantea considerar criterios cuales: presencia de tema específico, como rehabilitación de atrofias óseas alveolares, pertinencia del método utilizado para responder a la pregunta de interés, descripción de la relación con el objetivo de la investigación y utilidad de los resultados, considerando la reproducibilidad del estudio. El número total de artículos encontrados en las tres bases de datos empleadas es de 109, de los cuales 36 se eliminan por ser duplicados, 9 por no ser recuperables, 58 por no respetar criterios de inclusión (humanos, estudios clínicos y regeneración con células madre). Se llega a 6 estudios.

Resultados

En la **Figura 1.** se presenta el diagrama Flow Chart de la declaración PRISMA (2020). Se representa gráficamente el proceso de selección de estudios y resultados de la búsqueda bibliográfica para la realización del presente trabajo. En la **Tabla 1.** los autores del presente artículo pretenden demostrar gráficamente los seis estudios analizados y sus relativas variables: grupo de estudio, tipología tratamiento, edad, género y tipología de estudio. En la **Figura 2.** se presenta gráficamente la evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.







Cèlulas

Figura 1. Flow Chart de la declaración PRISMA (2020)

Figura 2. Evaluación calidad y riesgo de sesgo

Autor (Titulo), (País), (año)	Grupos de estudios	Tratamiento	Edad	Género (H/M)	Tipología de estudio
Mona N. Bajestan y cols. (Stem therapy for recostruction of alveolar cleft and trauma defects in adults: a ramdomized controled, clinical trial) (University of Michigan, EE, UU.)	10 pacientes con traumas. 8 pacientes con paladar hendido.	10 pacientes terapia cél. Madre y lxmyelocel-t 8 pacientes con terapia de control	27(18-42) años para terapia cél. Madre y Ixmyelocel-t. 31(19-54) años para terapia control	7 hombres y 2 mujeres para terapia cél. Madre y Ixmyelocel- t. 5 hombres	estudio clínico randomizzado controllado aleatorizado
(2017)				y 3 mujeres para terapia control	
Cecilie Gjerde y cols. (Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial) (University of Bergen, Noruega)	13 pacientes con ausencia dental en región posterior mandibular con un tramo edéntulo inferior	13 pacientes tratados con terapia de células madre con BCP	52-75 años	7 mujeres y 4 hombres	Ensayo clínico prospectivo
(2018) Sebastian Sauerbier y cols. (In vivo comparision of hard tissue regeneration with human mesenchymal stem cells processed with either the FICOLL method or the BMAC method) (University Hospital Freiburg, Alemania) (2014)	11 pacientes con necesidad de tratamiento de elevación de seno maxilar	4 pacientes tratados con terapia de células madre con técnica FICOLL. 7 pacientes tratados con terapia de células madre con técnica BMAC	59,5 (50 -69) años para terapia de células madre con técnica FICOLL. 55 (47 -68) años para terapia de células madre con la técnica BMAC.	No indicado	estudio clínico randomizzado controllado aleatorizado
COUNTY OF THE C	10 pacientes	10 paciente tratados con células madre con plasma rico en plaquetas y granulos de fosfato tricálcico β	54,2 años	2 hombres y 6 mujeres	Ensayo clínico prospectivo
(Institute of Medical Science, The University of Tokyo)					
(2021) Wataru Katagi y cols. (First-in-human study and clinical case reports of the alveolar bone regeneration with the secretome from human mesenchymal stem cells) (Nagoya University Graduate School of Medicine, Japón)	8 pacientes	A 3 pacientes se realiza elevación del suelo del seno maxilar (SFE) A 2 pacientes se realiza regeneración ósea guiada (GBR) y a otros 3 la técnica de preservación del alveolo (SP)	Edad entre 45 y 67 años	5 mujeres y 3 hombres	estudio clínico randomizado aleatorizado
(2016)					
Humberto Filho Cerruti y cols (Allogenous Bone Grafts Improved by Bone Marrow Stem Cells and Platelet Growth Factors: Clinical Case Reports)	32 pacientes	Se asocia plasma rico en plaquetas y células mononucleares desde la medula y un andamio óseos. Necesidad de aumento cantidad ósea para una posterior	Edad comprendida entre los 45 y 83 años	23 mujeres y 9 hombres	Ensayo clínico prospectivo

dentates

Tabla 1. Estudios analizados en el presente trabajo y sus relativas variables: grupo de estudio, tipología tratamiento, edad, género y tipología de estudio.

Mona N. Bajestan y cols. (9), pretenden examinar seguridad y eficacia terapia compuestas por células madre y expandidas para regenerar hueso alveolar en pacientes con defectos óseos alveolares y determinar si la terapia con ixmyelocel-t podría regenerar hueso y estabilidad a largo plazo para una posterior colocación de implantes. Selección de 20 pacientes, 10 con atrofia de cresta alveolar horizontal por



Cèlulas

hendiduras y 10 por trauma. Se dividen los pacientes en dos grupos y al azar se asignan 8 pacientes al grupo control y otros 9 paciente al grupo de terapia de regeneración ósea con ixmyelocel-t (grupo terapia células madre). La edad media es entre 27-31 años, se incluye ambos sexos. El día de la intervención, ambas tipologías de intervención se realizan bajo anestesia local y se colocan material regenerativo en el defecto óseo. 4 meses después se colocan implantes dentales y a los 6 meses, se valora la estabilidad. Se colocan implantes en todos los 8 pacientes del grupo control y solo 5 de 10 del grupo de regeneración ósea con células madre. Los pacientes excluidos al momento para la colocación de implante se someten otra vez a una intervención de regeneración ósea y se valoran a los 4 meses después. Un implante del grupo control no logra osteointegración y se excluye del estudio. Se consigue el éxito en 17 tratamientos de 18. El resultado es más satisfaciente en los pacientes con defectos óseo por traumatismo frente a los con paladar hendido tanto para el grupo de control como para la terapia con células madre. Cecilie Gjerde y cols. (10), pretenden valorar grado regeneración ósea con células mesenquimales (MSC) de origen medular asociadas a BCP (fosfato de calcio bifásico) en reabsorción severa de cresta alveolar mandibular. Se seleccionan 13 pacientes, edad entre 52 y 75 años, sin habíto tabáquico. Para la intervención, se colocan células autólogas, en el sitio de atrofia, recogida desde cresta iliaca superior posterior y tratada en laboratorio combinada con β-TCP. Se fijan las membranas de politetrafluoroetileno (PTFE) no reabsorbible reforzadas con titanio al hueso con microtornillos. Colocación de implantes dentales y a distancia de 2 y 4 semanas se atornillan las coronas. Control de follow-up a distancia de 1,2 y 4 meses del día de la intervención. El éxito del resultado se logra en 11 de los 13 pacientes. Dos pacientes se excluyen al paso 0 por falta de cantidad suficiente de células de medula ósea. Sebastian Sauerbier y cols. (11), quieren comparar formación hueso nuevo en intervenciones de aumento del seno maxilar con MSC separadas por dos métodos diferentes, el FICOLL (grupo control) y el BMAC (grupo de prueba). El método abierto FICOLL, tratamiento valido para la recolección de MNC, empleado en hospital y presenta limitaciones cuales tiempo de manipulación y necesidad de laboratorio de fabricación, de hecho, puede ser definido caro. En función de esto, se propone el sistema cerrado BMAC que puede ser aplicado en centros sanitarios sin la posibilidad de laboratorio de fabricación y meno caro. Se incluyen 11 candidatos, a 4 para la técnica FICOLL con edad media 59,5 años y 7 para la técnica BMAC con edad media 55 años. La recolección de células madre se realiza a nivel de la espina ilíaca posterior superior y manipulación en laboratorio para FICOLL y en el quirófano para BMAC. En los tres meses siguientes a la colocación de células en el sitio atrófico, se colocan los implantes dentales bajo anestesia local. (17 FICOLL y 33 BMAC). Todos los pacientes participan hasta el final del estudio. En todos los casos se identifica una buena recuperaron post procedimiento quirúrgico. Se sacan resultados



Cèlulas

similares entre FICOLL y BMAC. Se estima que la eficacia de la técnica BMAC es superior a la de FICOLL en un 4,6%. Se realiza un periodo de follow-up de 2 años. No se verifica rechazo de ningún de los 17 implantes del grupo FICOLL, a diferencia del grupo BMAC, donde 1 implante sobre 33 resulta no tener éxito. Después la carga, no se detectan ninguna perdida de implantes. Ambos grupos han obtenidos óptimos resultados. Izumi Asahina y cols. (12) examinan factibilidad, seguridad y eficacia de ingeniería de tejido óseo en pacientes con hueso alveolar atrófico empleando BMSC. Valoración estado clínico 8 años después y identificar potenciales problemas regenerar hueso mediante células madre. Se seleccionan 10 pacientes, edad comprendida entre los 20-70 años, incluidos en este estudio presentan necesidad de elevación del piso del seno o aumento de la cresta alveolar. Se aspira células madre de medula ósea de la cresta ósea iliaca bajo anestesia local. El día del trasplante se coloca en el sitio de la atrofia una mezcla PRP con células madre, trombina autóloga, CaCl2 al 10 % y β-TCP. A distancia de 6 meses, se instalan los implantes dentales. Se lleva a cabo una observación de seguimiento con éxito positivo a largo plazo para 5 de 8 sujetos, a quienes se pone a disposición. Wataru Katagiri et al. (13), pretenden realizar una evaluación sobre la seguridad de empleo de MSC-CM para regeneración ósea alveolar en pacientes con necesidad de aumento óseo antes de colocar implantes dentales. Se incluyen 8 pacientes, 3 hombres y 5 mujeres, edad entre 45-67 años, parcialmente desdentados con necesidad de aumento óseo, incluida elevación del suelo del seno maxilar (SFE), regeneración ósea guiada (GBR) y preservación del alvéolo (SP). Los autores del estudio eligen la opción de comprar MSC humanas y cultivarlas. Durante el tratamiento se mezclan MSC-CM con β-TCP. En 5 casos se colocan implantes simultáneamente al proceso de aumento óseo y en 2 casos a distancia de 8-9 meses. No se identifican complicaciones y se logra una estabilidad inicial. El β -TCP es ampliamente utilizado por su excelente osteoconductividad pero se reabsorbe durante un largo período. De hecho, en este estudio, el β-TCP mezclado con MSC-CM promueve reabsorción temprana y reemplazo de hueso nuevo en comparación con el β-TCP sin MSC-CM. Humberto Filho Cerruti et al. (9), quieren describir técnica regeneración tisular utilizando hueso alógeno obtenido de bancos óseos fiables con MNC aisladas de la cresta ilíaca o esternón y factores de crecimiento (PRP) y demostrar resultados clínicos a corto y largo plazo. Se incluyen 32 pacientes, 23 mujeres entre 45-83 años y 9 hombres entre 58-75 años. Se someten a tratamiento de injerto óseo considerable y posterior colocación de implantes dentales. Las áreas de intervención quirúrgicas son maxilar anterior y maxilar posterior. En el maxilar anterior, se mezcla PRP, trombina, CaCl2 y injerto oseo. En el maxilar posterior, el aumento de cresta alveolar y elevación seno se realizan con injertos óseos, PRP, trombina, CaCl2. El mismo día de intervención, se colocan



Cèlulas

también implantes dentales. Se logra el éxito en 30 sobre 32 intervenciones de injertos óseos, lo que determina una correcta osteointegración y cantidad de hueso suficiente para colocar implantes dentales. En todos los casos clínicos, la cantidad de hueso obtenido después del tratamiento de regeneración ósea es suficiente en altura y anchura para colocar implantes dentales. A distancia de 2 y 4 años, se realiza otra revisión para valorar la condición clínica no se detecta pérdida ósea

Discusión

El tratamiento de rehabilitación ósea alveolar mediante el uso de células madre tiene mucho potencial y podría tener elevados porcentajes de éxito en un futuro próximo para sustituir las intervenciones quirúrgicas Gold standard. Aunque la ingeniería tisular ósea en odontología se ha estudiado durante muchos años, no se ha establecido todavía un protocolo. Además, en la literatura científica está publicado un número limitado de estudios a largo plazo. En el primer artículo analizado en esta revisión sistémica, realizado por los autores Mona N. Bajestan y cols. (9) las principales limitaciones encontradas se relacionan a la variabilidad de los métodos de aislamiento y expansión de poblaciones celulares. Limitaciones diferentes se encuentran en el estudio de Cecilie Gjerde y cols. (10). Se habla de dificultades debidas a morbilidad del lado del donante, aunque en este es caso sea mínima, a cantidad limitada de hueso a coleccionar y eventual reabsorción impredecible del injerto. Sebastian Sauerbier y cols. (11) consideran como el método FICOLL, a diferencia de BMAC, presente limitaciones porque en cuanto sistema abierto, comporta la necesidad de salir del quirófano para ser procesado en un laboratorio, tener un coste elevado. Aunque el uso de los materiales, en asociación con células madre, en este estudio sea diferente respecto a los estudios conducidos por Mona N. Bajestan y col.(9) y Cecilie Gjerde y col. (10) se puede analizar el hecho que la regeneración ósea mediante células madre, independientemente de las limitaciones que cada investigador encuentra durante sus estudios, trae a resultado favorable. A diferencia de las limitaciones de los estudios previamente conducidos Izumi Asahina y cols (12) afirman que su estudio puede verse limitado por factores, tales como el entorno anatómico y el procedimiento quirúrgico. Wataru Katagiri y cols. (13) en su artículo comparten unas limitaciones afirmadas también por Mona N. Bajestan y cols. (9) y Sebastian Sauerbier y cols. (11), como limitaciones uso células madre adultas, alto costo y la estricta regulación por parte de las autoridades sobre la manipulación de estas células. Humberto Filho Cerruti y cols. (14) logra óptimos resultados al igual que los estudios conducidos por Cecilie Gjerde y col. (10) y Izumi Asahina y cols (12). Al mismo tiempo los autores indican limitaciones debidas a la escasa evidencia científica sobre ventajas y desventajas regenerativas de PRP y su relativo uso en injertos óseos. Kaigler y cols. (15),



Cèlulas

demuestran como la terapia con células madre puede considerarse eficaz para el tratamiento diferentes tipologías de defectos óseos a nivel orales y craneofaciales difíciles o combinados con otras modalidades de tratamiento en las que se desea una curación ósea acelerada y un hueso viable. En el mismo artículo se considera clave para el éxito, desarrollo, optimización continua de esta tipología de tratamiento regenerativo la fuente de células y el protocolo de expansión celular. Los mismos autores consideran como a pesar de los recientes avances conducidos en el campo de la ingeniería tisular y medicina regenerativa, la reconstrucción de grandes defectos óseo en los años siempre se trató mediante injertos autógenos, aloinjertos, xenoinjertos y materiales aloplásticos sintéticos. Debido a las múltiples desventajas que esta tipología de tratamiento proporciona, en el artículo, se indica la necesidad de desarrollar terapias celulares y tisulares más específicas para superar las limitaciones de los tratamientos tradicionales. Kaigler y col. anotan en el artículo como la terapia con células madre puede ser definida una estrategia de ingeniería tisular prometedora para mejorar la regeneración de los tejidos y promover la formación tanto de los tejidos duros como de los blandos. La limitación principal encontrada se relaciona con la limitada tipología de las poblaciones celulares utilizadas para la terapia, al igual de cuando indicado por **Mona N. Bajestan y cols.** (9), **Sebastian Sauerbier y cols.** (11) y **Wataru Katagiri y cols.** (13).

Limitaciones del presente trabajo

A lo largo del presente trabajo, aunque el resultado ha sido favorable, se han encontrado limitaciones en la búsqueda de artículos científicos, dado que el objeto de estudio es relativamente nuevo. A pesar del número relativamente suficiente de estudios científicos encontrados al principio de la búsqueda para realizar una revisión sistemática, al leer abstract o full text y seleccionar artículos conforme objetivos de búsqueda y criterios de inclusión planteados al principio del presente trabajo, se da cuenta que los estudios son reducidos. Las bases de datos empleados para la presente RS son las más conocidas — Pubmed, Scopus, Medline Complete, de forma tal que la búsqueda sea lo más actualizada y completa posible. El tema estudiado necesita una mayor cantidad de estudios, más profundizados, a largo plazo y sobre un numero de población mayor. Sin duda, la investigación científica sobre la implementación de células madre se ve limitada en cuanto a que todavía no hay desarrollado un protocolo oficial por la comunidad científica, definiendo las tipologías de células madre y materiales

asociados a emplear. La ética y la iglesia juegan un papel fundamental en los posibles avances científicos mediante células madre, ya que consideran que se trata de tratamientos no éticos y en caso

de células totipotentes, presentes solo en época embrionaria, podría alterar la vida de un ser humano.

9

86

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia universidadeuropea.com



Cèlulas

Conclusión

En función los análisis realizados a lo largo del presente estudio y del objetivo general planteado, se puede afirmar que la innovadora terapia desarrollada por la ingeniería tisular mediante el empleo de células madre para favorecer una rehabilitación en pacientes con atrofias óseas es eficaz y veraz.

Según los objetivos específicos planteados en el presente trabajo, se puede afirmar que: se confirma la capacidad de regeneración ósea que presentan las células madre en la regeneración ósea y se consideran los tratamientos con células madre como una válida alternativa a la técnica Gold Standard mediante injertos. Al mismo tiempo, se considera oportuno indicar como todavía no existe un protocolo común y las técnicas válidas de regeneración mediante ingeniería tisular. Actualmente existen diferentes propuestas sobre la manipulación de células madre de diferentes maneras, asociadas a múltiples materiales. Este trabajo pone de manifiesto la necesidad de estudios clínicos en humanos más avanzados y específicos en función de las necesidades clínicas, así como la estandarización de metodología.

Bibliografía

- Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile W v. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. Vol. 95, Journal of Dental Research. SAGE Publications Inc.; 2016. p. 255–66.
- Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, Rojewski M, Gjengedal H, Yassin MA, et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. Stem Cell Research and Therapy. 2018 Aug 9;9(1).
- 3. Residente wwwmedigraphicorgmx E, Esparza-Guerrero Y, Arturo Nava-Valdivia C, Miriam Saldaña-Cruz A, Clemente Vásquez-Jiménez J, Paulina Farias-Cuevas K, et al. El sistema RANK/RANKL/OPG y sus implicaciones clínicas en la osteoporosis REVISIÓN-OPINIÓN [Internet]. Available from: www.medigraphic.com/elresidente
- Pimentel-Parra GA, Murcia-Ordoñez B. Células madre, una nueva alternativa médica. Perinatología y Reproducción Humana. 2017 Mar;31(1):28–33.
- Bajestan MN, Rajan A, Edwards SP, Aronovich S, Cevidanes LHS, Polymeri A, et al. Stem cell therapy for reconstruction of alveolar cleft and trauma defects in adults: A randomized controlled, clinical trial. Clinical Implant Dentistry and Related Research. 2017 Oct 1;19(5):793–801.
- 6. Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, Rojewski M, Gjengedal H, Yassin MA, et al. Cell therapy



Cèlulas

- induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. Stem Cell Research and Therapy. 2018 Aug 9;9(1).
- Sauerbier S, Stricker A, Kuschnierz J, Bühler F, Oshima T, Xavier SP, et al. In vivo comparison of hard tissue regeneration with human mesenchymal stem cells processed with either the ficoll method or the BMAC method. Tissue Engineering - Part C: Methods. 2010 Apr 1;16(2):215–23.
- Asahina I, Kagami H, Agata H, Honda MJ, Sumita Y, Inoue M, et al. Clinical outcome and 8-year follow-up of alveolar bone tissue engineering for severely atrophic alveolar bone using autologous bone marrow stromal cells with platelet-rich plasma and β-tricalcium phosphate granules. Journal of Clinical Medicine. 2021 Nov 1;10(22).
- 9. Katagiri W, Osugi M, Kawai T, Hibi H. First-in-human study and clinical case reports of the alveolar bone regeneration with the secretome from human mesenchymal stem cells. Head and Face Medicine. 2016 Jan 15;12(1).
- Cerruti HF, Kerkis I, Kerkis A, Tatsui NH, da Costa Neves A, Bueno DF, et al. Allogenous bone grafts improved by bone marrow stem cells and platelet growth factors: Clinical case reports. Artificial Organs. 2007;31(4):268–73.
- Kaigler D, Avila-Ortiz G, Travan S, Taut AD, Padial-Molina M, Rudek I, et al. Bone Engineering of Maxillary Sinus Bone Deficiencies Using Enriched CD90+ Stem Cell Therapy: A Randomized Clinical Trial. Journal of Bone and Mineral Research. 2015 Jul 1;30(7):1206–16.

Fuente de financiación

Para este estudio no se contó con ninguna financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en este estudio. El estudio planteado, realizado y analizado por alumnado y profesorado adscrito al Grado en Odontología de la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.

11

88

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia universidadeuropea.com

