



**Escuela de  
Graduados**



**Facultad de  
Odontología**



**UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY**

# **CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL CEMENTO Y SU VINCULACIÓN CON LA REGENERACIÓN PERIODONTAL**

**Dra. VERÓNICA TRILLO**

**TUTOR- Prof. Dr. GABRIEL TAPIA**

**Carrera de Especialización en Periodoncia**

**Escuela de Graduados – Facultad de Odontología**

**Universidad de la República**

**Uruguay, año 2020**

## **SUMARIO**

- 1. El Cemento**
  - 1.1. Evolución histórica sobre el conocimiento del Cemento**
  - 1.2. Definición y localización**
  - 1.3. ¿Cómo se origina el Cemento?**
  - 1.4. Composición**
    - 1.4.1. Células**
    - 1.4.2. Componentes inorgánicos**
    - 1.4.3. Matriz orgánica**
  - 1.5. Clasificación**
    - 1.5.1. Cemento Acelular de Fibras Extrínsecas**
    - 1.5.2. Cemento Celular de Fibras Intrínsecas**
    - 1.5.3. Cemento Acelular de Fibras Intrínsecas**
    - 1.5.4. Cemento Celular Mixto Estratificado**
    - 1.5.5. Cemento Acelular Afibrilar**
  - 1.6. Relación entre el cemento y la dentina**
  - 1.7. Funciones**
  - 1.8. Aspectos Moleculares**
  - 1.9. Capacidad de respuesta del cemento**
  - 1.10. Conservación del cemento**
- 2. La Regeneración Periodontal**
- 3. Diferentes enfoques para la Regeneración periodontal basados en la biología del cemento**
  - 3.1. Injertos óseos**
  - 3.2. Regeneración tisular guiada**
  - 3.3. Factores de Crecimiento en la regeneración periodontal**
  - 3.4. Uso de Concentrados de Plaquetas**
  - 3.5. Aplicación de Derivados de la Matriz del Esmalte**
  - 3.6. Terapia Génica**
  - 3.7. Terapia con Células Madre**
  - 3.8. Ingeniería Tisular periodontal**

## **RESUMEN**

La formación del cemento ha sido punto de partida para que se pueda lograr la

regeneración periodontal, por ello su actividad biológica ha estado en el foco de atención de la investigación. El cemento presenta una matriz rica en proteínas y factores de crecimiento que podrían influir en la actividad de varias células del complejo periodontal. Se estudió el origen del cemento, como también, sus características, los distintos tipos existentes y su capacidad de regeneración. Se observaron los aspectos moleculares que están presentes en él y su relación con los necesarios para lograr la regeneración periodontal. También, se expusieron las técnicas de regeneración hasta hoy probadas y su vinculación con el desarrollo de nuevo cemento. **Objetivos:** 1) Conocer la evidencia disponible en relación a las características biológicas del cemento y cada uno de sus componentes estructurales. 2) Considerar la relación entre los aspectos biológicos del cemento y las terapias de regeneración periodontal más utilizadas en la actualidad. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica mediante la consulta de las bases de datos de: Pubmed Mesh, Bireme (Portal regional de la BVS), SciELO, Cochrane Library, Google Scholar, y del portal Timbó. **Discusión:** Para el desarrollo del complejo periodontal, la formación del cemento es clave, sin embargo no están del todo claro los mecanismos de diferenciación de los cementoblastos y la regeneración completa del cemento ha sido difícil de lograr. Algunas investigaciones han demostrado que terapias periodontales como la Regeneración tisular guiada o el uso de Derivados de la matriz del esmalte lograron regenerar con éxito el tejido periodontal. Sin embargo, los resultados, hasta el momento, han sido impredecibles e incluso se comprobó que los procedimientos exitosos tienen limitaciones. Esto ha llevado a seguir en la búsqueda de nuevas alternativas de ingeniería tisular. **Conclusiones:** Este trabajo de revisión permite conocer la evidencia en cuanto a las características del cemento tanto de su estructura como de los aspectos biológicos celulares y moleculares. Dichas características determinan su función como elemento clave del aparato periodontal y también permiten facilitar la regeneración de los demás tejidos que lo componen. Se han estudiado varios medios para lograr la regeneración periodontal pero, todavía no existe una terapia que sea totalmente predecible. Es por ello que seguir profundizando en el conocimiento de la biología es fundamental para que en el futuro se puedan obtener mejores resultados.

**Palabras clave:** *Dental Cementum, Periodontium, Periodontal ligament, Regeneration*

## **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

El cemento es un tejido conjuntivo mineralizado que cubre la superficie radicular y permite la unión de esta con el hueso alveolar, a través del ligamento periodontal (LP). Su función principal es ser sitio de anclaje de fibras colágenas y así, hacer posible el soporte del aparato de fijación periodontal. Existen diferentes tipos de cemento y estos varían según su ubicación en el diente (1,2). Los diversos enfoques regenerativos tienen un paso crítico común que es, la formación de nuevo cemento. Debido a que este precede a la unión del colágeno de las fibras del LP a la superficie de la raíz (3). Por lo tanto, mucha investigación actualmente está centrada en él, con la esperanza de descubrir métodos para inducir su formación (4).

### **Objetivo general**

Conocer las características biológicas del cemento como tejido perteneciente al órgano dentario y su relación con las terapias de regeneración periodontal más significativas

### **Objetivos específicos**

- 1) Conocer la evidencia disponible en relación a las características biológicas del cemento y cada uno de sus componentes estructurales.
- 2) Considerar la relación entre los aspectos biológicos del cemento y las terapias de regeneración periodontal más utilizadas en la actualidad.

## **MÉTODO**

Se realizó una revisión bibliográfica mediante la consulta de las bases de datos de: Pubmed Mesh, Bireme (Portal regional de la BVS), SciELO, Cochrane Library, Google Scholar, y del portal Timbó. Se utilizaron los descriptores en inglés “dental cementum AND periodontium OR periodontal ligament AND regeneration”, sin restricciones de año ni de tipo de estudio. Con PubMed Mesh se encontraron 718 artículos y con filtro de 5 años a la fecha, se hallaron 38. De ellos se seleccionaron 24 documentos que abordan la temática. Con el Portal regional de la BVS, se encontraron 658 artículos, cuando se aplicó el filtro de 5 años, quedaron 128. De los cuales se eligieron 28 documentos. Y 19 coincidieron con los seleccionados de la búsqueda de Pubmed. En Cochane solo se halló 1 artículo que no fue utilizado. Lo mismo ocurrió en Scielo, donde se hallaron 3 y con filtro de 5 años solo quedó 1 documento, que tampoco se usó. Además, se completó la búsqueda con la lectura y

rastreo de bibliografía referenciada en los artículos seleccionados, así como textos disciplinares de referencia.

## **DESARROLLO**

### **1. El Cemento**

#### **1.1. Evolución histórica sobre el conocimiento del Cemento**

En cuanto a la historia sobre el conocimiento del cemento radicular, se sabe que, en principio se consideraba que el diente estaba compuesto solo por dos estructuras: esmalte y dentina. Utilizando un microscopio de una lente única, Malpighi, médico italiano (1628-1694), realizó observaciones de las microestructuras dentarias. A las dos partes del diente las que llamó sustancia filamentosa (esmalte) y sustancia ósea (dentina). Pero en el año 1667 había hallado otra sustancia que cubría la raíz. Una sustancia tartárea, como él la menciona. Sin embargo, este descubrimiento pasó inadvertido por años hasta que en 1798, el médico Blake (1772-1822), identifica el cemento por segunda vez, llamándolo *crusta petrosa* o "corteza rocosa". Y se adelanta sobre su función, con la hipótesis de que sirve para "adherirse a las membranas, y también para evitar que los alvéolos se lesionen por el movimiento violento realizado en la molienda". Sus estudios se basaron en animales herbívoros, especialmente en elefantes. Y no halló cemento en las raíces de los humanos a excepción de un caso con hipercementosis aparente en un Premolar inferior.

Al igual que Blake, muchos asumieron que la presencia de cemento era una condición patológica. Pero, Ringelmann (1776-1854) vio que estaba presente en todos los dientes humanos en estado normal. El término cemento fue mencionado por primera vez por Cuvier (1769-1832) pero, no para describir la inserción de la raíz al diente, sino para nombrar el material que une las placas de la corona compuesta del molar del elefante. Purkinje (1787-1869) y sus alumnos comenzaron a estudiar anatomía dental utilizando el microscopio de Plossl en 1835. Y lograron avances importantes en la preparación de tejidos que permitieron observaciones microscópicas más detalladas. Fränkel, un estudiante de Purkinje, presentó diagramas que muestran representaciones de los dientes y su sustancia ósea que la describe como una sustancia laminada diferente al esmalte y la dentina en la que se ven cuerpos óseos, luego conocidos como corpúsculos de Purkinje los que más tarde fueron los cementocitos del cemento celular. Mientras Purkinje y sus colegas

progresaron en sus estudios de histología dental, simultáneamente Retzius (1796-1870) también analizaba las estructuras microscópicas de los dientes. Los diagramas de Retzius se muestran con más detalles que los de Fränkel, y en ellos se ven zonas de cemento acelular y celular. Una sección transversal de un diente ilustra una capa de cemento celular, con cementocitos incrustados y sus procesos celulares. Observó que numerosos tubos pasan hacia y desde los cementocitos, lo que les da la apariencia de estrellas irregulares. En los dientes donde las raíces no estaban completamente formadas y la sustancia cortical era extremadamente delgada, Retzius no estaba seguro de la inclusión de células, se refería al cemento acelular. Reconoció que el cemento crece a lo largo de toda la vida, siendo relativamente más grueso en los ancianos. Pensó que los tubos que atraviesan el sustrato cortical podían servir para el pasaje de nutrientes al diente suponiendo que se comunican con la dentina, pero no relacionó al cemento con la fijación de los dientes. Otro de los estudiantes de Purkinje, Raschkow, observó la existencia de un lecho de nervios adyacentes a la capa de odontoblastos, el llamado "plexo de Raschkow". Su trabajo, se centró en el origen del folículo dental y las etapas del desarrollo del diente. Describió la invaginación del epitelio oral y los cambios en el desarrollo de la morfología de los gérmenes dentales, que actualmente se conocen como casquete y campana.

A fines del siglo XIX, predominaba el término cemento y el término "*crusta petrosa*" había desaparecido. El cemento se incluyó y describió en los textos de histología dental y embriología a fines del siglo XIX y principios del siglo XX.

A mediados del siglo XX, los libros de texto y la literatura científica dental ya los diferenciaban en cemento acelular y celular. Gracias a la microscopía electrónica se ha analizado aún más la terminología para especificar el cemento acelular de fibra extrínseca y el cemento celular de fibra intrínseca. También, cambió la nomenclatura de las células del cemento. Mientras que los cementoblastos adquirieron su nombre a fines del siglo XIX, los corpúsculos de Purkinje se transformaron gradualmente en corpúsculos de cemento, células de cemento y, en última instancia, en cementocitos.

Pocos habían centrado su atención en los tejidos que rodean el diente, lo que se denominó periostio dental, membrana alveolo-dental o membrana peridental y ahora conocemos como ligamento periodontal. Las contribuciones de Black (1836–1915) a la odontología son numerosas y diversas, especialmente los avances que logró en operatoria dental. Pero en 1887 hizo una contribución significativa, en gran medida

pasada por alto, sobre la comprensión de los tejidos conectivos de los dientes. Este fue el primer estudio microscópico detallado del LP y el aparato periodontal. Para llevar a cabo este trabajo dedicó más de una década al desarrollo de equipos y métodos para procesar, incrustar, descalcificar y seccionar tejidos. Las observaciones de Black identificaron a los osteoblastos como "dotados de un poder especial de formación de hueso", en su interés por el periostio unido al hueso subyacente notó fibras que salían del hueso y que estas eran haces compactos de fascículos más pequeños, es decir las fibras y fibrillas de colágeno. William Sharpey (1802-1880) previamente había identificado estos haces de fibras perforantes que pasaban entre las láminas óseas. Estos se conocieron como " fibras perforantes de Sharpey" o "fibras de Sharpey". Sin embargo fue Black quien destacó, que la inserción de estas en el cemento y en el hueso alveolar era el elemento estructural clave que unía estos tejidos en una unidad funcional, lo que conocemos como periodonto. Además realizó un estudio detallado de las células en la membrana permeable, por primera vez describiendo y nombrando a los fibroblastos acompañantes, y reconociendo que las "fibras surgen bajo la supervisión inmediata de las células". También dio una descripción detallada de las células que observó secretando el cemento: los cementoblastos. Reconoció que el cemento crecía continuamente en forma laminar en todo momento de la vida, y que las hipertrofias locales del cemento eran perturbaciones en este crecimiento.

Los microscopistas anteriores no hubieran imaginado todo lo que se puede ver de la ultraestructura del cemento con las técnicas de imagen que incluyen microscopía electrónica de barrido y transmisión. El uso de las técnicas como la química de proteínas, la inmunohistoquímica, la hibridación in situ y la proteómica han permitido estudiar la biología del desarrollo y la composición del cemento. La biología molecular con los enfoques de rastreo celular, desactivación genética dirigida y sobreexpresión transgénica permiten manipular células e ingredientes genéticos del cemento (1).

## **1.2. Definición y localización**

El cemento es un tejido conjuntivo mineralizado que forma parte de la raíz del órgano dental, presenta características similares al tejido óseo, en cuanto a su estructura y composición, pero no contiene vasos sanguíneos y en condiciones normales no sufre remodelación (3). Forma parte del aparato periodontal junto con la encía, el LP y el hueso alveolar; todos ellos constituyen un sistema funcional altamente especializado (5). El cemento proporciona la interfaz a través de la cual las fibras de colágeno de

Sharpey del ligamento periodontal se anclan a la superficie de la raíz (6). El complejo Cemento-LP-Hueso alveolar funciona por una serie de eventos a través de múltiples tipos de tejidos que se interrelacionan (7).

### **1.3. ¿Cómo se origina el Cemento?**

La formación del cemento se da durante toda la vida de la raíz, aunque la iniciación se limita al avance del borde radicular mientras esta se desarrolla (8).

El cemento se origina a partir de un proceso biológico denominado cementogénesis el cual involucra mecanismos de inducción, diferenciación, secreción y mineralización.

La formación del cemento, así como de la dentina, dependen de la presencia de la vaina epitelial de Hertwing (VEH), que tiene su origen en la proliferación del epitelio interno y externo del diente a nivel del asa cervical del órgano del esmalte luego de completarse la aposición del esmalte en la corona (9). Esta vaina juega un papel importante en la formación de la raíz y en la determinación del tamaño, forma y número de raíces. Funciona como centro de desarrollo para guiar la formación de las raíces(10).

La VEH envía un mensaje o señales que inducen, posiblemente por secreción de proteínas de la matriz del esmalte (EMP), a las células pulpares ectomesenquimales opuestas con las cuales se relaciona, para promover la diferenciación en odontoblastos (8). La vaina separa las células del folículo dentario de las de la papila dental y a medida que esta crece y rodea la papila, las células del epitelio interno inducen a las células de la periferia a diferenciarse en odontoblastos que luego secretarán la matriz orgánica de la dentina radicular. La preentina al alcanzar 4 a 5  $\mu\text{m}$  comienza su mineralización (9).

La liberación de enzimas, por parte de las células del saco dentario, degradan los desmosomas que están en la vaina y ella se fragmenta, es así que se forman los Restos epiteliales de Malassez. Tras la fragmentación de la vaina se produce una degradación de la lámina basal del lado cementario. Esta lámina basal al volverse discontinua, se reemplaza por material amorfo y fibrillas finas orientadas en diferentes direcciones. Esta capa constituye la capa hialina entre cemento y dentina que se llama zona hialina de Hopewell-Smith. La VEH queda como una red por donde migran las células ectomesenquimales provenientes del saco dentario y entran en

contacto con esta capa hialina que cubre la dentina. La matriz de proteínas brinda un sustrato apropiado para que estas células ectomesenquimales aumenten de tamaño y desarrollen los organelos citoplasmáticos, con capacidad de sintetizar y secretar proteínas. Y así se diferencian en cementoblastos (9,11).

Sobre las células específicas y los factores desencadenantes que llevan a la formación del cemento existen varias teorías (8):

- 1) luego de la deposición de dentina, la VEH comienza a interrumpirse y las células ectomesenquimales de la poción interna del folículo dental pueden entrar en contacto con la pre dentina.
- 2) Las células infiltrativas del folículo dental reciben una señal inductiva desde la dentina y/o entorno a las células de la VEH y se diferencian en cementoblastos.
- 3) Las células de la VEH se transforman en cementoblastos.

Para algunos investigadores, la hipótesis mesenquimal clásica sobre el origen de los cementoblastos sigue vigente, estos derivarían del folículo dental y ninguna célula epitelial de la VEH se transformaría en cementoblasto (2), para otros los cementoblastos se originarían de ella. Varios resultados mostraron que las células de la VEH pueden diferenciarse en cementoblastos (10) y fibroblastos del LP que darían lugar al cemento y al ligamento periodontal respectivamente. De acuerdo con estudios anteriores también las células del folículo dental serían responsables de la formación de cemento (12).

Luego que se desintegra la VEH durante el desarrollo de la raíz, los cementoblastos se ubican a lo largo de la superficie de la pre dentina, aún no mineralizada. Estos primeros cementoblastos, extienden los procesos celulares al interior no mineralizado de la dentina y depositan fibrillas de colágeno dentro de ella para que así, se mezclen las fibrillas de cemento con las de dentina. La mineralización de la pre dentina comienza desde el interior y no llega a la superficie hasta que se produce la mezcla. Las proteínas no colágenas de la matriz son quienes regulan la mineralización que se va dando en el cemento para establecerse la unión cementodental. En los roedores, no ocurre la mezcla de fibras debido a que la deposición de cemento se produce sobre la superficie de dentina ya mineralizada.

El Cemento acelular de fibras extrínsecas (CAFE), al comienzo, es una capa mineralizada que presenta una franja de fibras de colágeno perpendiculares a la superficie de la raíz. Las células en la superficie se alejan de esta y continúan

depositando colágeno para que los haces se alarguen y se engrosen.

Los cementoblastos también secretan proteínas no colágenas de la matriz que llenan los espacios entre las fibras de colágeno. El cemento va aumentando su grosor hasta que llega a los 15 a 20  $\mu\text{m}$  y entonces los haces de fibras del LP se cosen a la franja fibrosa. A partir de ese momento, los cementoblastos comienzan a secretar solo proteínas de matriz no colágena y son los fibroblastos del LP los que forman fibrillas de colágeno que se incrustan en el cemento (8), esto permite la integración de los haces de fibras de Sharpey en el cemento recién generado (11)

Estudios en ratas mostraron que la formación de este cemento, se da luego de que la VEH es invadida por las células del ectomesénquima folicular. Las células que depositan la primera capa de cemento tienen un alto nivel de fosfatasa alcalina (ALP). En el complejo de Golgi se forman gránulos específicos, secretores de colágeno. La fase inicial de formación es rápida y enseguida las células del cemento formado pierden la forma cuboidal y parecen unirse a las células en forma de huso del LP. En estos estudios se vio que la ALP de los fibroblastos es la fuerza de conducción de mineralización de la matriz y también esta, en presencia de un fosfato orgánico fuerte, incrementa la tasa de mineralización de las fibrillas.

El crecimiento de este cemento es episódico, esto se evidencia por la presencia de las líneas incrementales (4). Se observan, en los cortes histológicos, líneas oscuras muy finas; se trata de líneas de reposo que corresponden a los períodos de inactividad en la cementogénesis (9).

Cuando se llega a la formación de dos tercios de la raíz y el diente está por comenzar su función, el cemento pasa a ser de tipo acelular a cemento mixto. Los cementoblastos y los cementocitos secretan fibras intrínsecas, a diferencia de los fibroblastos del LP que producen fibras extrínsecas. Las fibras intrínsecas se ensamblan en haces en forma de espiral alrededor de la raíz.

Cuando el diente entra en oclusión, el cemento celular inicia su formación lo que involucra la diferenciación de precementoblastos derivados del desarrollo del LP. Luego de la formación de este cemento celular, la vaina radicular deja de proliferar. Mientras se está formando el cemento radicular, las células epiteliales pueden atraparse en la matriz. Cuando se forma el cemento celular los cementoblastos maduros, que son células grandes con citoplasma altamente basófilo, secretan en sentido multipolar y rápido y por lo tanto quedan atrapados en la matriz como

cementocitos. A diferencia de lo que ocurre con la formación del Cemento acelular de fibras intrínsecas (CAFI), donde la deposición de la matriz es de forma lenta y unipolar lo que permite que los cementoblastos escapen de quedar atrapados en la matriz.

Los cementoblastos y los osteoblastos tienen características morfológicas similares, lo que hace pensar que podrían originarse a partir de un grupo progenitor común ubicado en el LP y los espacios medulares del hueso alveolar adyacente.

Cuando ocurre la cicatrización por una lesión y se reactiva la producción de CAFE, una matriz no fibrilar rica de Osteopontina (OPN) se deposita como una fina capa entre el viejo y el nuevo CAFE. Estas capas se ven en secciones histológicas como densas manchas o líneas de cemento llamadas laminillas y corresponden a la deposición de nuevas capas de cemento (4,9)

#### **1.4. Composición**

El cemento posee células y una matriz extracelular formada por aproximadamente un 45 a 50% de materia inorgánica, hidroxiapatita y el resto lo constituye la matriz orgánica de tipo fibrilar fundamentalmente colágeno, y no fibrilar compuesta por proteínas no colágenas. Además de alrededor del 30% de agua (9,8).

##### **1.4.1 Células**

Las células presentes en el cemento son los cementoblastos y cementocitos. Existen otros tipos de células que pueden encontrarse en relación con el cemento, pero no en condiciones fisiológicas, ellas son los cementoclastos.

Los cementoblastos se ubican hacia la superficie del cemento. En su estado activo se observan, al Microscopio óptico, con forma cúbica y muy basófilos. En estado inactivo aparecen aplanados con núcleo de heterocromatina. Al Microscopio electrónico los cementoblastos formativos tienen un núcleo central de forma irregular, con uno o dos nucléolos, abundantes mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi desarrollado. Las células se relacionan por uniones comunicantes y desmosomas. Las membranas de estas células tienen receptores para las hormonas de crecimiento y para el factor de crecimiento epidérmico. También los cementoblastos poseen receptores para la acción de la proteína relacionada con la paratohormona (PTHrP) la cual cumple un rol en la cementogénesis. Los

cementoblastos tienen la función de síntesis. Sintetizan tropocolágeno que forma fibras colágenas intrínsecas y proteoglucanos o glucosaminoglucanos para la matriz extracelular.

Los cementocitos son las células que quedaron atrapadas en la matriz de cemento mineralizado, asociado a la velocidad de formación de esta. Se alojan en cavidades llamadas cementoplastos o lagunas. Son células de forma ovoidea con su eje mayor paralelo al eje longitudinal de la raíz. Poseen entre 10 y 20 prolongaciones citoplasmáticas que se extienden por los llamados canaliculos o conductillos calcóforos que pueden ramificarse y contactar con las prolongaciones de otros cementocitos vecinos (9). Estos procesos que se comunican difieren de los del tejido óseo, ya que en el caso de los cementocitos no forman sincitios que se extienden hasta la superficie. El alimento de las células ocurre por difusión y los cementocitos de capas profundas no tienen vida (8). La mayoría de las prolongaciones se observan con una dirección al LP de quien se nutre. Los intercambios metabólicos a través de los conductillos son muy limitados. Los cementocitos tienen un núcleo pequeño, picnótico y citoplasma acidófilo. Presentan escaso desarrollo de organelos citoplasmáticos, esto se asienta más hacia la dentina, donde próximo a ella se ven lagunas aparentemente vacías en las que las células degeneraron completamente.

Muchas veces se encuentran cavidades amplias y de contorno irregular que se las llama lagunas encapsuladas y pueden contener varios cementocitos o también varias células sin prolongaciones que son los restos epiteliales de Malassez.

Los cementoclastos tienen capacidad de resorción de los tejidos duros. Se ubican en la proximidad de la superficie externa del cemento y tiene características similares a los osteoclastos. Los cementoclastos aparecen en ciertas patologías, como también durante la resorción radicular de los dientes temporarios o en casos de movimiento ortodóntico de fuerzas excesivas(9).

#### **1.4.2 Componentes inorgánicos**

Los cristales de hidroxiapatita (HA) están formados por fosfato de calcio representado como  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Esta fórmula muestra solo el contenido atómico de la celda unitaria, que es el menor número de iones de calcio, fosfato e hidroxilo, con capacidad de establecer relaciones estables. La celda unitaria de la apatita biológica es hexagonal y cuando se junta con otras, forman la red de un cristal. Estos pueden ser de diferentes tamaños según las repeticiones que tengan (8). Los cristales del cemento son de menor tamaño que los del esmalte o la dentina. Se disponen de forma densa, alargadas y paralelas al eje longitudinal de las fibras colágenas. Son

más delgados en la superficie y de mayor tamaño en la profundidad del cemento. Los cristales de HA se alojan dentro de las fibras colágenas, como entre ellas (9). Alrededor de cada cristal se encuentra una capa de agua que se llama caparazón de hidratación. Tanto el interior del cristal como la superficie y la capa de hidratación permiten el intercambio de iones (8). Además de fosfatos de calcio hay carbonatos de calcio y oligoelementos entre los cuales están el sodio, potasio, hierro, magnesio, azufre y fluor (9).

### **1.4.3 Matriz orgánica**

#### **- Porción Fibrilar**

El componente orgánico principal del cemento es el colágeno. El Colágeno tipo I constituye el 90% de todos los colágenos presentes. Tiene como función estructurar los haces de fibras y distribuir las fuerzas de la masticación. Cumple un papel estructural en el proceso de biomineralización y sirve de depósito para la nucleación de la HA. Actúan como un andamio para los cristales durante la mineralización y mantienen la integridad del cemento luego de la mineralización (2). El colágeno tipo II se encuentra mayormente durante el desarrollo, la reparación y regeneración de tejidos mineralizados. Disminuye su concentración en tejidos maduros. El colágeno tipo XII está asociado a la fibrilla, tiene triples hélices, se une al colágeno tipo I y ayuda en el mantenimiento del LP para resistir la fuerza de la oclusión. También pueden encontrarse trazas de colágenos tipo V, VI y XIV en cemento maduro, pero pueden ser contaminantes del LP producido por fibroblastos asociados con las fibras insertadas en el cemento (8).

#### **- Porción No fibrilar**

La constituyen las proteínas no colágenas. Se encuentran glicosaminoglicanos, que son glucoproteínas presentes en los tejidos sometidos a compresión y median la unión entre el cemento antiguo y el recién formado, lo que crea líneas incrementales en el cemento (13). Dentro de los glicosaminoglicanos, el Sulfato de Condroitina, conocido como Condroitín Sulfato, es el que está en mayor cantidad; también se encuentra el Sulfato de Dermatán (Dermatán Sulfato) y Ácido Hialurónico pero en cantidades menores. El Condroitin Sulfato se halla en la matriz que rodea los cementocitos (4). Los proteoglicanos inhibirían la mineralización de las fibrillas de colágeno por poseer sitios específicos en ellas destinados a rellenarse con HA. Por ello, el contenido de los proteoglicanos disminuye luego de la mineralización (2).

Las proteínas no colágenas del Cemento, que también están asociadas con el tejido óseo, son: Fosfatasa Alcalina, Sialoproteína Ósea (BSP), Proteína 1 de la Matriz de Dentina (DMP-1), Sialoproteína Dentinaria, Fibronectina, Osteocalcina (OCN), Osteonectina, Osteopontina, Tenascina, proteoglicanos, proteolípidos y varios factores de crecimiento (8). Pero el análisis proteómico comparativo del cemento versus el hueso alveolar, mostró proteínas expresadas asociadas de forma distinta, según las diferencias fisiológicas entre los dos tejidos(14).

Las principales proteínas no colágenas en el cemento son la BSP y la OPN. Cumplen una función importante en la mineralización uniendo las fibrillas de colágeno con la HA y manteniendo la integridad estructural luego de la mineralización (2). La OPN mejora la unión de las células ectomesenquimales e interviene en la cohesión de las moléculas de la matriz en líneas incrementales. Es el primer y último producto secretado por los osteoblastos y los cementoblastos. La BSP se halla en la superficie del hueso alveolar y del cemento acelular en el momento de la mineralización. Ambas, la BSP y la OPN, median la unión celular al tejido mineralizado. La presencia de endotoxina impide la unión celular porque interfiere con los sitios de unión de la BSP del cemento.

En la matriz de cemento también se halla la Proteína de Adhesión del Cemento (CAP) que se une al componente de la HA del cemento. Esta proteína estimula la quimiotaxis de las células óseas y los fibroblastos, y permite mayor unión de estas células al cemento (4). La CAP es una proteína de adhesión al colágeno que podría estar localizada exclusivamente en cemento (13).

Otra proteína del cemento es la Proteína de Cemento 1 (CEMP1) que es una proteína glicosilada, fosforilada y termosestable (15). Es alcalina y está formada por 247 aminoácidos (13). Se expresa por cementoblastos, cementocitos, células de la VEH, células de folículos dentales, subpoblaciones de células del LP y Células madre mesenquimales (MSC) en el entorno paravascular del ligamento periodontal. La CEMP1 tiene propiedades para unirse a cristales de HA y fosfato octacálcico nucleado (OCP). Al igual que muchas proteínas biológicamente activas, esta proteína del cemento es intrínsecamente desordenada ya que su secuencia contiene un alto porcentaje de estructuras secundarias aleatorias y en espiral (15). En estudios in vitro, casi la totalidad (95%) de la población de células derivadas del cementoblastoma fue positiva para la CEMP1, mientras que solo el 6% de las células del ligamento periodontal se tiñeron positivamente para esta proteína. También, la CEMP1 se expresó en una población de células osteoblásticas en un 3%. Y no se

detectó en fibroblastos gingivales. Se sugiere que podrían existir precursores de los cementoblastos debido a estas pequeñas poblaciones positivas para las células del LP y osteoblastos. Los cementoblastos y los osteoblastos podrían tener un ancestro común y la CEMP1 podría ser un marcador para el linaje cementoblástico. Estudios de inmunohistoquímica en tejidos periodontales en humanos mostraron que la CEMP1 estaba en toda la superficie de cemento, también en la fase cementoide de cemento acelular y celular, en cementocitos y células cercanas a los vasos sanguíneos en el LP.

Los cementoblastos humanos expresan la CAP, la CEMP1 y la Amelogenina, que están localizados en el núcleo de la célula. También expresan otras proteínas asociadas al esmalte, la Ameloblastina, Enamelina y Tuftelina. Además, la CEMP 1 induce a la expresión de Amelogenina en las células del LP en cultivo. Y puede ser que promueva el fenotipo de osteoblastos/cementoblastos en las células del ligamento periodontal a través de la expresión de la Amelogenina. Esta información muestra que las proteínas asociadas al Esmalte y las proteínas de cemento podrían actuar en conjunto en la regulación de la diferenciación de cementoblastos y la deposición de cemento.

La Proteína recombinante de Cemento 1 (rCEMP1) tiene una longitud completa expresada en fibroblastos gingivales, su estructura es de bobina aleatoria, lo que se ha demostrado como multifuncionales y con diversas propiedades de unión.

Otra molécula que está en la matriz extracelular del cemento es la Osteonectina que es sintetizada por fibroblastos, cementoblastos y cementocitos durante la cementogénesis. Puede unirse a la HA y está asociada a la mineralización.

Además del Factor de crecimiento de fibroblastos, que se une a la Heparina, existe otro factor mitogénico con afinidad moderada a la Heparina que se encuentra en el cemento. Se lo llamó Factor de crecimiento derivado del cemento (CGF) y representa el 70% de la actividad mitogénica de este tejido. Este factor de crecimiento puede promover la migración y el crecimiento de células progenitoras hacia la matriz de la dentina y participar en la diferenciación de cementoblastos. La presencia de factores de crecimiento en el cemento indica que éste tiene la capacidad de regular el metabolismo y puede permitir la renovación de los tejidos circundantes. Además, sirve de lugar de almacenamiento para esas moléculas inductoras del crecimiento. Las proteínas de cemento probablemente tienen un rol biológico para fomentar la regeneración periodontal (13).

## **1.5. Clasificación**

Se describen varios tipos histológicos de cemento:

### **1.5.1 Cemento Acelular de Fibras Extrínsecas**

Este tipo de cemento se encuentra cubriendo la raíz en un 40 a 70% y se presenta a nivel de la porción más coronaria de la misma. Está constituido por una capa fina de entre 20 a 250  $\mu\text{m}$ . No tiene células y presenta haces de fibras estriadas embebidas en una matriz granular rica en glucosaminoglicanos. Los cementoblastos que producen CAFE, se diferencian cerca del avance del borde radicular. Este cemento se considera acelular porque las células que lo forman están en la superficie. Se desarrolla de forma lenta a medida que el diente entra en erupción. Su deposición es incremental, esto se comprueba por la observación de estrías paralelas a la superficie de la raíz. También se observan estrías cortas en ángulo recto con la superficie radicular que son los haces insertados de fibras de colágeno del LP que están mineralizados. La porción de las fibras del LP relacionada con el cemento puede considerarse equivalente al cementoide, si bien, no está definida claramente como en el caso del osteoide o predentina. El porcentaje de mineralización de este cemento es de entre un 45 a un 60% y la zona más interna está menos mineralizada.

### **1.5.2 Cemento Celular de Fibras Intrínsecas**

Es una variedad que está ausente en incisivos y caninos y está confinado a las regiones apical e interradicular de los dientes. El Cemento celular de fibras intrínsecas (CCFI) es depositado en la superficie de la dentina no mineralizada cerca del avance del borde radicular luego de por lo menos la mitad de la raíz formada. Los cementoblastos diferenciados depositan fibrillas de colágeno dentro de la dentina no mineralizada, de ese modo, las fibrillas de las dos capas se entremezclan, al igual que en el cemento acelular. Los cementoblastos también producen varias proteínas no colágenas de la matriz que llenan los espacios de las fibrillas colágenas, regulan la deposición mineral y brindan cohesión a la capa de cemento. En la superficie de la matriz de cemento mineralizado está presente el cementoide, una capa de matriz no mineralizada que calcifica en forma gradual; el frente de mineralización se encuentra entre las dos capas. A medida que se va dando la deposición de cemento, los cementoblastos quedan atrapados en la matriz extracelular que ellos secretan. Y cuando reducen su actividad secretoria, a partir de allí, se los llama cementocitos. La incorporación de los cementoblastos dentro del cemento es más al azar de lo que sucede en el tejido con los osteoblastos. Luego de una rápida fase inicial de

formación de la matriz, la tasa de deposición reduce la velocidad y la secreción se da de manera más direccional. Esto puede, algunas veces, permitir la formación de una capa de Cemento acelular de fibras intrínsecas porque las células no están envueltas en su matriz y permanecen en su superficie. Las fibras colágenas se depositan al azar durante la fase rápida, y luego las fibrillas organizadas en haces se orientan paralelas a la superficie radicular. Cuando el LP se organiza, el cemento celular continúa depositándose alrededor de los haces de fibras del ligamento, que comienzan a incorporarse dentro del cemento y mineralizarse parcialmente, creando una mezcla con las fibras de cemento celular. Las fibras intrínsecas están mineralizadas uniformemente, mientras los haces de fibras extrínsecas están mineralizados de forma variada.

### **1.5.3 Cemento Acelular de Fibras Intrínsecas**

Está formado por cementoblastos secretados de forma unipolar. Al secretar la matriz lentamente de una superficie, los cementoblastos evitan el atrapamiento posterior en la matriz como cementocitos.

### **1.5.4 Cemento Celular Mixto Estratificado**

Se localiza en el tercio apical radicular y en áreas de furcación en dientes multirradiculares. En molares a menudo cubre dos tercios de las raíces a apical. Su espesor puede variar, según el diente, desde 400  $\mu\text{m}$  en incisivos hasta 1500  $\mu\text{m}$  en molares. Está compuesto por capas de CAFE y CCFI-CAFI de forma alternada. Pero principalmente está formado por CCFI estratificado. La función del Cemento celular mixto estratificado (CCME) es remodelar las superficies de las raíces para acompañar la desviación de la raíz, tanto fisiológica como no fisiológica y también para la reparación o la reabsorción. Esta variedad de cemento está cubierta por una capa de CAFE para la inserción del LP.

### **1.5.5 Cemento Acelular Afibrilar**

Está depositado sobre el esmalte y la dentina próximo a la unión cemento esmalte. Consiste en una matriz mineralizada acelular y afibrilar. Su composición de proteínas no colágenas es muy similar a la del CAFE. Sin embargo, su función y origen aún no se han determinado. Este cemento carece de colágeno por lo tanto no juega un rol en la inserción dentaria. Y más aún, se desconoce si el Cemento acelular afibrilar es de importancia para el diente (4,8,2).

## **1.6. Relación entre el cemento y la dentina**

La unión entre el cemento y la dentina se da por un mecanismo esencialmente igual al que se produce entre el cemento de fibras extrínsecas y el cemento de fibras intrínsecas. La mineralización de la dentina del manto (predentina) comienza desde el interior y no llega a la superficie hasta que las fibrillas de la dentina y el cemento se unan. El inicio de la mineralización de la dentina ocurre en la predentina en relación con las vesículas de la matriz y la subsecuente deposición de mineral, se regula por proteínas de la matriz no colágena. En modelos experimentales, el CAFE está depositado sobre la dentina ya mineralizada lo que impide la amalgamación entre la dentina y el cemento esto produce una interfase débil. O sea que, en los cortes histológicos de los roedores existe, a nivel cervical, una interfase entre dentina y cemento.

Cuando ocurre una resorción radicular el cemento de reparación tiene la capacidad de adherirse a la superficie radicular, lo que indica que los osteoclastos no solo remueven mineral y matriz, sino que también preconditionan la superficie radicular generando una franja de matriz orgánica para que la matriz de cemento se pueda unir y entonces volver a desarrollarse (8).

## **1.7. Funciones**

El cemento tiene como primera función servir para la inserción de las fibras de colágeno principales (fibras de Sharpey). Logra la fijación dental gracias a sus propiedades estructurales y dinámicas. El CAFE es el cemento más apropiado para esta función de fijación.

EL CCFI al no poseer fibras extrínsecas no parece contribuir al soporte del diente, sin embargo, cumple con la función de adaptación ya que remodela la superficie radicular durante el movimiento dentario y compensa el desgaste de la corona que ocurre con el paso del tiempo (2).

Como el cemento se deposita durante toda la vida, permite mantener el ancho del espacio del ligamento periodontal. Las nuevas capas de cemento hacen posible el mantenimiento de un sistema de fijación adecuado. Esto permite la reorientación de las fibras periodontales y conserva su inserción frente a los cambios durante el movimiento del diente (9).

También, este Cemento celular de fibras intrínsecas, cumple con la función de reparar la superficie radicular cuando esta sufre una reabsorción, llenando estas superficies afectadas. El CCFI pobre en fibras extrínsecas o sin ellas presenta laminillas alternas que actúan como una madera compensada retorcida, esto le permite resistir las tensiones en varias direcciones.

Por otro lado, el CCFI rico en fibras extrínsecas sirve de soporte más que de adaptación. Por lo tanto cuando se requiere anclaje dental se forman CAFE o CCFI ricos en fibra extrínsecas (2).

El cemento constituye un sistema complejo y su regeneración tiene suma importancia para la neoformación de otros tejidos periodontales(13).

### **1.8. Aspectos Moleculares**

Dentro de los factores moleculares que regulan la cementogénesis, están: Las Proteínas morfogenéticas óseas (BMP), Factores epiteliales, Proteínas de la matriz para la unión celular (BSP y OPN), Proteínas Gla (Proteína Gla ósea -osteocalcina, Proteína Gla de la matriz), Factores de transcripción, moléculas Wnt de señalización y otros factores.

Las BMP pertenecen a la superfamilia de Factores de crecimiento transformantes *B* (TGF-*B*). Se dividen en al menos 4 subgrupos: BMP 2/BMP 4; BMP 5 (también conocidas como Proteína osteogénica 1), 6, 7, 8 a y 8 b; BMP 9 y 10; y BMP 12, 13 y 14 (también conocida como BMP 1 derivada del cartílago). Actúan a través de receptores transmembrana de serina y treonina proteína quinasa. Varias BMP como las BMP 2, BMP 4 y BMP 7; promueven la diferenciación de los preosteoblastos y células precursoras de cementoblastos. También, en algunos modelos experimentales y en ciertas situaciones clínicas han inducido la regeneración periodontal (8). Un estudio realizado por Hakki y col. mostró los efectos de la BMP7 sobre los cementoblastos, comprobando que regula la expresión de genes asociados al tejido mineralizado. Se vio que estimuló la biomineralización mediada por cementoblastos in vitro (16). Las BMP 2 inhiben la diferenciación y mineralización de fibroblastos por lo tanto no pueden promover la regeneración de cemento y PDL. A diferencia de la BMP 7 que sí logra la cementogénesis cuando está en contacto con la matriz extracelular de la dentina promoviendo la diferenciación de cementoblastos y la actividad de mineralización (5).

Dentro de los Factores epiteliales, las moléculas de señalización que intervienen en

la morfogénesis de la corona y la raíz serían las mismas, estas incluirían: las Proteínas de la matriz del esmalte (EMP), la Proteína relacionada con la hormona Paratiroidea y los constituyentes de la Membrana basal (8).

Las EMP no han sido encontradas sistemáticamente a lo largo de la raíz, pero no se descarta el hecho de que puedan influir en la diferenciación de odontoblastos y cementoblastos en etapas tempranas de la formación radicular.

Un derivado de la matriz del esmalte, moléculas de Amelogenina, es usada clínicamente para estimular la reparación y regeneración, aunque sus mecanismos de acción quedan por determinar. Algunos estudios postulan que la Amelogenina induce a la formación de CAFE, pero otros sugieren que forma cemento celular como tejido similar al cemento o hueso, con las características de CCFI. La apariencia ósea de este tejido está en concordancia con la actividad condrogénica/osteogénica del derivado de la Matriz del Esmalte. Se realizaron estudios en ratones donde la ausencia de Amelogenina mostró defectos en el cemento y una disminución en la expresión de Sialoproteína a lo largo de la superficie de la raíz. La Amelogenina también indujo a la expresión de Sialoproteína en las células del LP lo que indica que pueden provocar cambios del fenotipo en estas células. La Sialoproteína actúa como un regulador de la mineralización en el cemento. La Amelogenina y la Ameloblastina pueden actuar como moléculas de señalización en el LP y tiene un efecto sobre la proliferación y la inserción de estas células in vitro. La Amelogenina se expresa en células de la VEH, odontoblastos, cementoblastos y células del ligamento periodontal. Esta proteína tiene efectos biológicos en las células de origen ectomesenquimatoso como ser en las del ligamento periodontal y en los fibroblastos gingivales (13). Durante la diferenciación de cementoblastos, ellas intervienen en un periodonto adulto para inducir a las células ectomesenquimatosas no diferenciadas al fenotipo de cementoblastos (4). También se ha descubierto la expresión de Amelogenina en Células madre hematopoyéticas, Macrófagos, Megacariocitos, Cerebro de rata y células Mioepiteliales. La Amelogenina tiene un rol regulador en el reclutamiento y diferenciación de las células monocíticas de la médula ósea para convertirse en células mineralizadas que reabsorben tejidos óseos y cemento, como ser osteoclastos y cementoclastos respectivamente.

Tanto el estudio realizado por Bosshardt y Nanci en el año 2004 como el estudio realizado por Huang y col. en 2009 aportaron conocimientos sobre la acción de la VEH en el cemento. Las células de la VEH sintetizan Proteína de Adhesión del Cemento y la Proteína del Cemento 1. Por lo que estas células son capaces de producir cemento y una actividad mayor de la Fosfatasa alcalina (ALP). Esto afirma

que la matriz extracelular que depositan es cemento acelular. Las células de la VEH expresan OCN in vitro, lo que marca la posibilidad de que la ruptura de la membrana basal sea causada por las células de la VEH cuando comienzan a depositar el cemento acelular.

Las células de la VEH y los Restos epiteliales de Malassez son una población única en el LP y juegan un papel clave esencial en la reparación del cemento. Podrían diferenciarse en cementoblastos a través de la transformación epitelial mesenquimal. Un estudio in vitro presentado en el año 2011 por Nam y col. mostró que la VEH / Restos Epiteliales de Malassez contienen células madre primitivas que expresan marcadores de células madre epiteliales. Xiong y col. en 2012 describen que los Restos Epiteliales de Malassez tienen características fenotípicas y funcionales similares con las células madre mesenquimatosas y pueden convertirse en osteoblastos, condrocitos, adipocitos y células semejantes a neuronas in vitro, similar a lo que ocurre con las células madre del LP in vitro. También otros estudios sugieren que los Restos Epiteliales de Malassez son células madre epiteliales con capacidad de diferenciarse en células epiteliales o ectomesenquimales y tienen un papel importante en la reparación / regeneración periodontal (15).

Las células del folículo dental son positivas para la CAP y la CEMP1 cuando se estimulan con EMD o BMP 2/7. Algunas células del folículo dental tienen características progenitoras mesenquimales ya que expresan STO 1. Varios estudios sugieren que el uso de Derivados de la matriz del esmalte mejora la expresión de marcadores de tejidos mineralizados, como la Fosfatasa alcalina y la mineralización de nódulos en las células del folículo dental junto con la expresión de la BMP 2 y la BSP. Los Derivados de la Matriz del Esmalte al inducir la expresión de la CAP y la CEMP1, se piensa que promueven la diferenciación de las células del folículo dental en un fenotipo cementoblasto en lugar de fenotipo osteoblasto. Esto lo describe un estudio in vitro realizado por Kémoun y col. en 2007.

La CAP se une a la fibronectina, pero tiene una unión mucho más fuerte con la HA. Esta proteína se une selectivamente a las células del ligamento periodontal y es compatible con la unión de las células del LP a la superficie radicular. Según estudios realizados por Pitaru y col. en la década de los 90, esto podría ser una vía natural por la que los cementoblastos sean atraídos a la superficie de la raíz durante la homeostasis y la regeneración. La CAP podría determinar qué células se reclutan y cómo se diferencian en la homeostasis normal y la cicatrización de las heridas y si la respuesta es de reparación o de regeneración.

También se ha informado que la expresión de la CAP es inducida más fuertemente por el factor de transcripción 2 relacionado con el Runt . Este es importante para la osteogénesis y la cementogénesis. Se encuentra en el fenotipo celular proliferativo temprano de osteoblastos/cementoblastos, que es una etapa del desarrollo en la que se requiere la proliferación celular para que haya un número suficiente de células comprometidas para la formación de la matriz. La mayor expresión de la CAP en esta etapa temprana de la cementogénesis tiene que ver con su función de promover la proliferación celular.

Sin embargo, la CEMP1 tiene una función más importante en el control del proceso de mineralización en la etapa temprana durante la cementogénesis (15). La CEMP1 facilita la unión de las células del LP, la proliferación y diferenciación de cementoblastos en lugar de osteoblastos. Además de promover la formación de tejido mineralizado (17) Existen carbohidratos unidos a la CEMP1, la glicosilación podría afectar la función de la proteína durante el proceso de mineralización ya que, como su superficie es aniónica puede unir iones  $Ca^{2+}$  y así regular el crecimiento de cristales de HA. La CEMP1 parece ser una proteína fosforilada porque los anticuerpos contra la Serina de fósforo y la Treonina de fósforo reaccionan de forma cruzada con ella. El fosfato favorece la unión de  $Ca^{2+}$  a la proteína, y también las proteínas asociadas al proceso de mineralización como ser la Sialoproteína y Osteopontina, están altamente fosforiladas (13). Promueve la nucleación de cristales de Fosfato octacalcio (3). El Fosfato octacalcico interviene en una fase transitoria mientras ocurre el crecimiento de los cristales. En el caso de cristales pequeños, el Fosfato octacalcio se transforma en HA por hidrólisis y solo puede detectarse en cristales grandes.

La CEMP1 tiene la capacidad de cambiar el fenotipo celular de no mineralizante a mineralizante. Cuando se probó la CEMP1 mediante la transfección en células no mineralizantes como los fibroblastos gingivales, se vio que a los que se les agregó CEMP1 tuvieron mayor proliferación, formación de nódulos mineralizados, aumento de la actividad de la ALP y la expresión de OCN, OPN, Sialoproteína, factor de transcripción relacionado con Runt 2/ factor de unión al núcleo alfa 1 y CAP. Estas moléculas están asociadas a la formación de hueso / cemento. Los fibroblastos gingivales con fenotipo no mineralizante pasaron a mineralizante osteoblastos/cementoblastos, regulando la expresión génica, lo que resulta en la diferenciación de estas células y la producción de una matriz extracelulares mineralizada que se asemeja al cemento.

Ambas Proteínas del cemento (CAP y CEMP1) son de importancia por su posible papel en la selección de células madre periodontales, induciendo su diferenciación y regulando el proceso de mineralización biológica asociado con la formación del cemento. También es de destacar el papel sinérgico de las proteínas asociadas al esmalte y las proteínas de cemento en estos procesos.

La rCEMP1 tiene afinidad por la HA, y afecta la morfología de los cristales. Induce la formación de cristales polimorfos, por lo que es necesaria para la síntesis de los mismos en forma de aguja y juega un rol importante en el proceso de biomineralización (13). Se ha demostrado que el péptido derivado del extremo N de CEMP1 promueve la diferenciación de las células del LP hacia un fenotipo similar a la mineralización y este péptido bioactivo posee propiedades osteoinductivas y osteogénicas (15).

La BSP y la OPN son moléculas multifuncionales asociadas con la formación de cemento en el desarrollo y reparación de los tejidos periodontales. Son fosfoproteínas que llenan los espacios creados cuando se ensambla el colágeno y permiten que la deposición mineral se extienda por toda la malla de colágeno. Regulan el crecimiento y la nucleación de los cristales de HA. Contienen secuencias de Arginina, Glicina, Acido Aspártico que median la adhesión celular a la raíz que se está formando. El equilibrio entre las actividades de estas moléculas podría mantener el LP no mineralizado entre el cemento y hueso alveolar. En el periodonto, la OPN se expresa por las células en contacto próximo al cemento acelular, así como por los cementocitos. La expresión de la BSP afecta la formación de cemento acelular y la fijación periodontal porque promueve la mineralización en la raíz lo que permite anclar las fibras del LP. Durante la formación de la raíz se localiza en células que recubren la superficie de cemento. Modula el proceso de cementogénesis e interviene en el proceso de quimioatracción, adhesión y diferenciación de los cementoblastos. Se cree que ambas juegan un papel importante en la diferenciación de las células progenitoras de los cementoblastos a cementoblastos.

Las proteínas Gla son las proteínas enriquecidas con Acido  $\gamma$ - carboxiglutámico, un aminoácido que se une al calcio. OCN (Bone Gla Proteín) (proteína ósea del acido gama carboxiglutámico) es un marcador de maduración de los osteoblastos y cementoblastos y regula la extensión de la mineralización. Esta hormona derivada del osteoblasto puede regular la secreción de insulina y el gasto de energía. La MGP (Matriz Gla protein) (proteína de la matriz del ácido gama carboxiglutámico) se vio en los tejidos periodontales y como inhibidor de la mineralización podría preservar el

ancho del LP y prevenir la hipercalcificación de la superficie de cemento. Es secretada por las células formadoras de cemento y se incorpora al frente de la mineralización. Ambas proteínas actuarían como reguladores negativos de la mineralización, pero en diferente medida, porque la OCN también inhibe la conversión de brushita en HA.

Los Factores de transcripción identificados como claves para la diferenciación de osteoblastos son: el Runx 2 (factor de transcripción 2 relacionado al Runt), también conocido como Cbfa 1 (factor alfa 1 de unión al núcleo), y Osterix (Osx). El Runx 2 se encontró en las células del folículo dental, en odontoblastos, células del LP, ameloblastos, cementoblastos y cementocitos.

Las moléculas Wnt son glicoproteínas pequeñas que actúan a nivel extracelular y regulan el crecimiento, el desarrollo, envejecimiento y cáncer. Estos patrones de señalización se colocalizan en diversas poblaciones progenitoras en el hueso alveolar, el LP y el cemento. Los niveles de fosfato y pirofosfato demostraron in vitro que influyen en la señalización de Wnt, por lo que estas proteínas Wnt tienen un potencial importante para la formación de tejido periodontal y la regeneración. La Osterix controla la proliferación de cementoblastos al mantener un nivel bajo de Wnt. La esclerostina conduce a aumentar la formación de cemento ya que es antagonista de señalización de Wnt.

La Fosfatasa alcalina es una enzima de glucoproteína que hidroliza grupos fosfato a PH alcalino y también inhibe la actividad de Pirofosfatasa, ATPasa y Proteína fosfatasa a pH neutro. Tiene una alta expresión en las células del ligamento periodontal donde se piensa que interviene en el metabolismo del fosfato y la formación de cemento acelular. Una de las principales funciones es la hidrólisis del Pirofosfato inorgánico que es un inhibidor de la formación de HA. Los cementoblastos son sensibles a los niveles de pirofosfato inorgánico/fosfato inorgánico en la matriz extracelular. Los cambios que puedan darse con respecto a los niveles la ALP tienen un efecto importante en la función de los osteoblastos y en la mineralización de la matriz por lo tanto se deduce su participación clave en la mineralización del hueso y cemento. Se plantea como estrategia para obtener una regeneración más predecible de cemento, buscar reducir el Pirofosfato inorgánico mediante la modulación del Pirofosfato inorgánico/ Fosfato inorgánico en el periodonto y así aumentar la neoformación del cemento. La importancia de la ALP para la formación del cemento es algo que se conoce hace tiempo especialmente en las características distintivas entre CAFE y CCFI. En estudios en ratones se vio que aquellos que no tenían el gen

de Fosfatasa alcalina o que fueron tratados con Bifosfonatos , se veía afectada la formación de cemento acelular pero el cemento celular se desarrolla con normalidad, por lo tanto se habla de que los factores que controlan el desarrollo de estos tipos de cemento son diferentes. En el ser humano, en casos de hipofosfatasa, la formación de cemento parece ser escasa o nula.

La Fosfatasa alcalina, las metaloproteinasas, los proteoglicanos y varios factores de crecimiento (IGF, TGF- $\beta$  y factor de crecimiento plaquetario), son moléculas, dentro de los tejidos periodontales, que pueden tener una acción reguladora sobre los cementoblastos, en cuanto a la diferenciación y la actividad. En la unión dentina-cemento se observa gran cantidad de proteoglicanos y se considera que puedan estar involucradas en la mineralización inicial y adherencia de las fibras, junto con otras proteínas no colágenas de la matriz, como la BSP y la OPN (8,13).

Estudios in vitro han mostrado que las células del LP que son ALP positiva también expresan niveles más altos de genes relacionados con la mineralización (BSP y OCN) que las células del LP negativas para fosfatasa. Por lo que las células del LP con Fosfatasa alcalina positiva incluyen subconjuntos de osteoblastos y/o cementoblastos. Se ha demostrado que la Proteína de Cemento 1 se expresa preferentemente en células positivas para ALP y que la expresión de CEMP1 se reduce cuando las células del LP se cultivan en condiciones osteogénicas. La sobre expresión de la CEMP1 aumenta la expresión de la CAP en las células de LP. Por otro lado, la expresión de la CEMP1 se regula de manera diferente en los osteoblastos y cementoblastos. Esta proteína podría seleccionar células del LP o células progenitoras presentes en el ligamento periodontal para diferenciarse hacia el fenotipo cementoblástico. Posiblemente la CEMP1 ejerce un rol de diferenciación en la población de células del LP seleccionando células madre multipotentes, para diferenciarse en varios fenotipos celulares, o como inductor de células del LP. Las células responsables de la deposición reparadora del cemento, depósito de neocemento en la raíz, son de origen ectomesenquimatoso. En estudios in vitro, se comprobó que la CEMP1 promueve la proliferación y la migración de las células del ligamento periodontal y que el frente de mineralización comprende células STRO-1 positivas. Promueve la migración de células positivas para STRO-1 y brinda un mecanismo para el reclutamiento de células mesenquimales a través de la migración hacia la señal de CEMP1. Todas estas propiedades pueden permitir crear terapias basadas en la Proteína del Cemento 1 para la regeneración periodontal (13).

Los factores de crecimiento representan una gran familia de proteínas polipeptídicas, se unen a receptores celulares y guían el comportamiento celular, como ser la unión celular, la supervivencia de las mismas, la proliferación, la quimiotaxis y la diferenciación. De esa manera logran el crecimiento de determinados tejidos. Se expresan en el tejido durante su remodelación fisiológica o después de un trauma. Su producción está regulada por la expresión génica y la diferenciación de células madre (16,5).

### **1.9. Capacidad de respuesta del cemento**

El daño en el LP o en la superficie radicular puede incluir incluso la pérdida de dentina. Lo primero que ocurre cuando se da la reabsorción de la raíz es la degradación de la matriz de colágeno por las metaloproteinasas de fibroblastos y monocitos. Estas enzimas se activan durante la respuesta inflamatoria que se da para eliminar el tejido necrótico. Esto permite la exposición de la superficie de cemento mineralizado y la liberación de factores que estimulan la diferenciación y fijación de los osteoclastos. Cuando se encuentra una médula ósea adyacente el sitio de la lesión se produce una respuesta osteoclástica más vigorosa, ya que es una fuente de precursores de cementoclastos. Luego de la resorción de la raíz ocurre una fase de reparación y se deposita cemento nuevo – CCFI y/o CCME.

La inserción se da por el depósito de CAFE sobre la superficie del defecto de reabsorción. Los cementoblastos llegan al defecto desde la superficie radicular que bordea el defecto y colocan una capa delgada de CAFE en contacto con el cemento viejo y/ o la superficie de dentina.

La cavidad de reabsorción se va llenando con Cemento celular de fibras intrínsecas, esto se da por un período de 6 a 8 semanas. El cemento y la dentina, al liberar la BMP 7 durante la reabsorción, puede servir como factor de acoplamiento para atraer células a la superficie radicular. Sobre el CCFI se forma una nueva capa de Cemento celular de fibras extrínsecas para volver a establecer la inserción del LP. Las fibrillas de colágeno nuevas y viejas se conectan por los extremos o se mezclan entre ellas.

La desmineralización de la superficie ocurre naturalmente en el proceso de curación, lo que indica que no sería necesario preparar la raíz con agentes desmineralizantes.

Durante el proceso de reparación natural ocurre la eliminación de los cristallitos de HA y eso expone los extremos de las fibrillas de colágeno viejas a las moléculas de

procolágeno que fueron recién secretadas. Para que se produzca la unión del LP es necesario que se evite que las células epiteliales entren en contacto con la superficie de la raíz. (4).

### **1.10. Conservación del cemento**

El cemento se puede ver alterado por la enfermedad periodontal lo que provoca la pérdida de inserción del tejido conectivo al mismo (18). En el año 1971 Hatfield y Baumhammers informaron sobre la posible presencia de factores tóxicos asociados a las raíces. Más adelante, Aleo y col. mostraron que la endotoxina unida al cemento podía inhibir el crecimiento celular de los fibroblastos e impedir la unión de los mismos a la superficie periodontalmente afectada. Afirmaron que la eliminación del cemento enfermo promovía la unión celular de fibroblastos y sugirieron que esto se debía a que la superficie de la raíz expuesta contenía endotoxina que inhibía la cicatrización de heridas. En 1982, Daly y col. informaron penetración de microorganismos en la profundidad de la unión cemento dentinal, por lo que promovieron la eliminación del cemento involucrado durante el tratamiento de raspado y alisado (19). Esto llevó a que, en ese momento, con la terapia periodontal se buscara junto con la eliminación de la placa subgingival y depósitos de cálculo, la eliminación de gran parte del cemento (18). Sin embargo, en el mismo año, Nakib y col. a través de un estudio donde sumergieron dientes sanos en una solución de endotoxina, pudieron comprobar, por medio de un examen de inmunofluorescencia indirecta, que esta se adhiere a la superficie del diente sin penetrar en el cemento. Y además, que esta unión a la superficie sería débil. En el año 1992, Oda investigó el grado de penetración de las endotoxinas y llegó a la conclusión de que solo con los dos primeros movimientos de la cureta afilada alcanzaría para eliminar la endotoxina de la superficie afectada. Es más, Moore y col. comprobaron que con el cepillado lento durante 1 min con un cepillo giratorio se podrían eliminar los lipopolisacáridos de las superficies radiculares (19).

En estudios recientes se informó sobre la necesidad de la presencia del cemento para una nueva inserción y como fuente de factores de crecimiento; destacándose el rol que cumple a nivel de la regeneración periodontal (18).

En estudios in vivo se observó que el “cemento viejo” puede modular la regeneración periodontal. Entre los mecanismos por los cuales esto ocurriría están: 1) la posibilidad del cemento de actuar como fuente de factores de crecimiento, 2) la capacidad de

producir un efecto barrera al evitar la interacción de proteínas de la matriz de dentina en el sitio de curación y 3) la modulación de cementoblastos de regeneración de cemento.

Teniendo en cuenta todos estos resultados y además sabiendo que las endotoxinas pueden eliminarse mediante procedimientos leves, se confirma que no está justificada la eliminación intencional excesiva de cemento en la terapia de desbridamiento periodontal ni para las técnicas regenerativas (20) y más aún, se promueve su conservación (18).

## **2. La Regeneración Periodontal**

La destrucción de los tejidos periodontales es signo de enfermedad periodontal pero también, muchos factores pueden contribuir con ese proceso, como ser: infecciones, traumatismos, movimientos ortodónticos, enfermedades sistémicas y genéticas (13). La Periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con una disbiosis del biofilm y caracterizada por destrucción progresiva del aparato de soporte del diente (21) incluidos el hueso alveolar, el LP y el cemento radicular en diferente grado y progresión. Uno de los objetivos de la terapia periodontal es frenar el proceso inflamatorio por medio de la eliminación o reducción de la biopelícula bacteriana subgingival. Sin embargo, resulta difícil que se logre la regeneración tisular luego de la terapia convencional, ya que el periodonto tiene una capacidad limitada de autoregeneración (3).

Las investigaciones previas sobre la cicatrización de las heridas periodontales ayudaron a comprender cuales son los mecanismos que favorecen la regeneración de este tejido. Los hallazgos a nivel celular como molecular fueron importantes para diseñar biomateriales regenerativos. Si bien la curación del epitelio gingival y conjuntivo subyacente se da en varias semanas, la regeneración del LP, el cemento radicular y el hueso alveolar demora varias semanas más o meses (22).

La cicatrización de las heridas se caracteriza por distintas etapas: respuesta inflamatoria, fase de tejido de granulación y fase de maduración o remodelación tisular. Mientras estas etapas van ocurriendo el comportamiento celular está controlado por varios factores. Entre ellos, las interacciones célula-matriz y ligandos solubles como las citocinas y factores de crecimiento (16).

En la cicatrización de heridas periodontales puede ocurrir:

- Reparación- cuando la cicatrización de una herida no restaura totalmente la arquitectura o la función perdida.
- Reinserción- cuando ocurre la reinsertión de la encía en el lugar donde se había perdido por causas mecánicas.
- Nueva inserción- cuando las fibras neoformadas se incluyen en el cemento nuevo, en la porción de la raíz que fue descubierta por la enfermedad.
- Regeneración- por la reproducción o reconstrucción de la zona perdida o lesionada, donde se produjo la pérdida de la arquitectura y función; de modo que ocurre una reconstrucción completa de los tejidos.
- Resorción- cuando se produce la pérdida de una porción de la raíz, esta ocurre por diferentes causas, incluidas las ideopáticas.
- Anquilosis- se da cuando se fusiona la raíz con el hueso alveolar.

La cicatrización inicial sigue la secuencia de la cicatrización de heridas que se inicia con la coagulación sanguínea y la migración de neutrófilos y monocitos para hacer la limpieza de la herida además de la resorción ósea. La cicatrización de la herida periodontal es un proceso complejo, las interfases entre estos tejidos como la posición transgingival del diente determina un desafío para la nueva integridad de la estructura original. Por eso, la cicatrización lograda luego del tratamiento periodontal es variable (23).

El ligamento periodontal se inserta en el cemento recién formado por cementoblastos que se originan a partir del tejido de granulación del LP. El modelado del hueso alveolar se produce luego de la estimulación de las células ectomesenquimales del tejido conectivo gingival que pasan a ser células osteoprogenitoras gracias a proteínas morfogenéticas. Varios estudios realizados en animales mostraron que el tejido derivado del hueso alveolar o del tejido conectivo gingival carece de células con el potencial de producir una nueva unión entre el LP y el cemento recién formado. También se vio que cuando se pone en contacto con la raíz, el tejido de granulación derivado del tejido conectivo gingival o el hueso alveolar, produce resorción radicular o anquilosis. Por lo tanto, tendría que esperarse que lo mismo suceda en aquellos procedimientos que incluyen la colocación de materiales de injerto que estimulan la formación ósea. Sin embargo, esto rara vez ocurre porque, en estos casos, el epitelio dentogingival migra apicalmente a lo largo de la superficie de la raíz formando una barrera protectora sobre ella con el fin de cerrar la herida (22, 23).

Una situación difícil se da con la cicatrización luego de la cirugía periodontal, especialmente cuando el tejido se enfrenta a una superficie radicular instrumentada y sin inserción periodontal. Los elementos de la sangre se depositan sobre la superficie radicular y ocurre la formación del coágulo. Este es el primer fenómeno de cicatrización donde se produce la absorción y adhesión de proteínas plasmáticas sobre la superficie radicular. La fase inicial de inflamación se presenta a las horas, cuando los neutrófilos y monocitos se acumulan en la superficie radicular. A los 3 días se puede ver la fase tardía de inflamación, los macrófagos migran hacia la herida, y se forma el tejido de granulación. A los 7 días se puede estar formando una inserción de tejido conectivo en la superficie radicular y los elementos colágenos se orientan a la superficie dentinaria. A los 14 días las fibras colágenas neofromadas pueden mostrarse con una disposición que evidencie una inserción física a la raíz. La maduración del tejido colágeno y conjuntivo puede llevar entre 3 a 5 semanas. Entre el día 10 y 21 puede darse el nuevo depósito de hueso alveolar. Y la formación de nuevo cemento puede comenzar recién después de 3 semanas del cierre de la herida (23).

El término regeneración se define como la reconstrucción o reproducción del tejido perdido o dañado, para que el diseño y la función de los mismos se restablezca por completo (24). Por eso, la terapia periodontal regenerativa se basa en el uso de técnicas para restaurar las estructuras de soporte dental perdidas (22), a diferencia de lo que ocurre en la reparación que restaura el tejido sin replicar la estructura ni la función.

La regeneración periodontal, fue definida en 1992, por la American Academy of Periodontology (AAP) como la reconstrucción o reproducción de los tejidos de soporte del diente, incluidos el hueso alveolar, el ligamento periodontal y el cemento sobre una superficie radicular enferma y la restauración de la función perdida (25).

La arquitectura del periodonto requiere una respuesta coordinada de curación para lograr la regeneración (26).

Cuando ocurre una reparación, los tejidos se curan sin esta restauración completa y entonces otros tejidos pueden reemplazar los dañados o perdidos. Esto puede aparecer como tejido cicatrizal, o en la reparación periodontal, como epitelio de unión donde antes se encontraba y funcionaba el aparato de inserción del diente (24).

Melcher, en el año 1976, sugirió que el tipo de célula que repueble la superficie radicular después de la cirugía periodontal determina la naturaleza de la inserción que se formará. Esta puede ser repoblada por 4 tipos de células diferentes: 1)

células epiteliales, 2) células derivadas del tejido conjuntivo gingival, 3) células derivadas del tejido óseo o 4) células derivadas de ligamento periodontal (27).

De acuerdo a este concepto, con la curación de los defectos tratados con la terapia regenerativa puede obtenerse :

- un epitelio de unión largo (crecimiento epitelial hacia apical que cubre la superficie radicular tratada)
- una unión de tejido conjuntivo (cemento nuevo con inserción de fibras de colágeno en la superficie radicular tratada pero no conectado al hueso nuevo)
- una adhesión de tejido conectivo (contacto del tejido conjuntivo con la raíz sin formación aparente de cemento)
- reparación ósea (formación de hueso opuesto a la superficie del diente, que conduce al relleno del defecto pero sin formación aparente de ligamento periodontal)
- o la regeneración (cemento nuevo con fibras de inserción orientadas funcionalmente y hueso alveolar nuevo (28).

Que ocurra reparación o regeneración depende de la disponibilidad de los tipos de células necesarios y de la presencia o ausencia de las señales para el reclutamiento y estimulación de las células. Cuando no están presentes las células madre o progenitoras, los tejidos adultos curan mediante reparación. Aunque se reconoce que las células madre están en la mayoría de los tejidos (24), debido a la complejidad de estos, puede necesitarse la implementación de más de una población progenitora para lograr la regeneración. Además, la composición de los biomateriales portadores debe tener en cuenta las diferencias anatómicas entre las estructuras dentro del periodonto (11).

El crecimiento del epitelio de unión alcanza el nivel del LP antes de que este se haya regenerado con nuevas capas de cemento y nuevas fibras de inserción. Por lo tanto, se debería evitar que el epitelio gingival forme el epitelio de unión largo de la superficie radicular hacia el nivel del LP (22).

Bartold y col., en el año 2000, establecieron criterios para confirmar la regeneración periodontal, ellos son: 1) el restablecimiento de un sello epitelial en la porción más coronal de no más de 2 mm de longitud, 2) la inserción de nuevas fibras de tejido conectivo (fibras de Sharpey) en la superficie de la raíz previamente expuesta para reproducir el ligamento periodontal y el complejo de fibras dentogingival 3) la formación de nuevo CAFE en dicha superficie y 4) se debe restaurar la altura del hueso alveolar a menos de 2 mm de la unión cemento-esmalte (25).

El modo de evaluar la regeneración periodontal es utilizando medidas de sondeo, análisis radiográfico, mediciones directas de hueso alveolar nuevo y a través de la histología. Muchas situaciones donde clínicamente se consideran con éxito, a la observación histológica, se observa un revestimiento epitelial a lo largo de la superficie de la raíz tratada y no la presencia de cemento y LP recién formados. Es por ello que, tanto la investigación clínica como la preclínica continúan estudiando enfoques regenerativos utilizando nuevas técnicas de membrana de barrera, proteínas que estimulan el crecimiento celular, o aplicaciones de administración de genes para mejorar la reconstrucción del soporte periodontal perdido.

El éxito en la terapia regenerativa implica la reconstrucción de un periodonto funcional, estructurado, con un cemento recién formado, hueso alveolar regenerado y LP con fibras de tejido conectivo orientadas funcionalmente e insertadas en los tejidos duros. El inicio de la regeneración del tejido periodontal está marcado por la proliferación y migración de células del LP a lo largo de la raíz del diente, diferenciándose en cementoblastos u osteoblastos (29).

La regeneración del cemento es clave en la regeneración periodontal porque en él es donde se restablece la unión de tejido nuevo. También es la fuente de muchos factores de crecimiento que influyen en la actividad de varios tipos de células periodontales (24).

El cemento, luego del tratamiento periodontal, se puede ver afectado, removido o dañado. Por lo que, sin la regeneración del cemento no ocurre la regeneración del ligamento periodontal. A su vez, la falta de LP produce la pérdida ósea alrededor del diente o anquilosis ya que el "bundle bone" es rico en fibras del ligamento periodontal y se reabsorbe sin la presencia de este (30).

Debido a las características morfológicas y funcionales del cemento, se han realizado varios estudios para desarrollar enfoques de regeneración del cemento con el fin de lograr la integración del tejido periodontal y así devolver la función del aparato de soporte dental. A pesar de que la cementogénesis conduce a la reinsertión del tejido fibroso para la ingeniería del tejido periodontal, sigue siendo un desafío regular su formación sin que pueda ocurrir anquilosis y desarrollar técnicas que sean predecibles para la unión del LP (31).

### **3. Diferentes enfoques para la Regeneración periodontal basados en la biología del cemento**

Se han utilizado varios enfoques regenerativos en la terapia periodontal dentro de los cuales se incluyeron materiales, injertos o sustitutos óseos, membranas de barrera, biomodificadores radiculares, regeneración tisular guiada, utilizando factores biológicos o con sus combinaciones (32). Se han abordado terapias con aplicación de derivados de proteínas de la matriz del esmalte (EMD) y/o la liberación de factores de crecimiento que modulan las tasas de proliferación y diferenciación celular (29).

Se lograron buenos resultados en defectos intraóseos y dehiscencias estrechos y profundos. Sin embargo, no ha sido así en defectos anchos y superficiales por verse comprometida la irrigación y el soporte mecánico; ya que ellos han requerido mayores exigencias para lograr la regeneración (32).

El procedimiento “estándar de oro” para la regeneración periodontal comprende la colocación de barreras físicas para al estabilización del coagulo y evitar el crecimiento epitelial que limitaría el potencial regenerativo después de la cirugía periodontal (30).

Hasta el momento las terapias de regeneración periodontal han tenido un éxito parcial por lo que ha habido un aumento de la investigación de estrategias regenerativas incluida la terapia con células madre (24).

#### **3.1. Injertos óseos**

Dentro de las técnicas regenerativas en periodoncia el uso de injertos óseos se basó en la suposición de que la promoción de la neoformación ósea podía inducir a las células del tejido óseo a producir una capa nueva de cemento con fibras colágenas insertadas. Pero, según los estudios histológicos realizados en animales como en humanos, con el uso de estos injertos, se comprobó que generalmente lo que se obtiene es una cicatrización con un epitelio de unión largo en lugar de una nueva inserción de tejido conjuntivo (27).

Los injertos óseos se pueden dividir en cuatro grupos: 1) injertos autólogos- que contienen abundantes osteoblastos, células madre y factores bioactivos. Pero, la extracción de tejido óseo se asocia con algunas complicaciones y el procesamiento reduce la bioactividad osteogénica de este injerto; 2) injertos óseos alogénicos proporcionados por bancos de tejidos, dentro de ellos, los aloinjertos óseos liofilizados y los aloinjertos óseos liofilizados desmineralizados ; 3) los xenoinjertos, tomados de un sitio dador de otra especie; como el Bio-Oss, de origen bobino y 4)

los materiales aloplásticos sintéticos, utilizados como sustitutos de injertos óseos. Por ejemplo, la hidroxiapatita, fosfatos tricálcicos, un polímero con capas de calcio de metacrilato de polimetilo y metacrilato de hidroxietilo; y vidrio bioactivo (33, 34, 27)

Con los injertos óseos se puede obtener: osteogénesis, osteoinducción u osteoconducción.

Cuando se produce osteogénesis ocurre formación de hueso nuevo por el linaje de células madre derivados del material del injerto. Cuando ocurre osteoinducción, se da un crecimiento óseo por las células inmaduras circundantes reclutadas por el material de injerto. Y en la osteoconducción existe un crecimiento óseo en la superficie de un material con fabricación. Sin embargo, los análisis histológicos muestran una capacidad osteoinductora mínima, porque generalmente se ven encerrados en un tejido conectivo fibroso denso (35). Aunque, con injertos bovinos se ha demostrado, con material histológico humano, la posibilidad de lograr regeneración periodontal en defectos intraóseos (20).

El uso de diferentes injertos óseos no siempre ha tenido éxito para restablecer adecuadamente el aparato de inserción periodontal debido a una celularización no deseada y a una organización ineficaz de las fibras de colágeno en el nuevo cemento obtenido, lo que no permitiría firmeza ni buen anclaje a las superficies radiculares (36).

A pesar de las limitaciones , se pueden reconocer los posibles beneficios clínicos asociados con el uso de injertos/ sustitutos óseos (20).

### **3.2. Regeneración tisular guiada**

Uno de los objetivos de las terapias regenerativas periodontales es impedir que las células epiteliales lleguen a la superficie radicular antes de que lo haga el tejido conjuntivo . Para lograr esto, se ha buscado interponer una barrera entre el tejido epitelial y la raíz afectada permitiendo que solo las células del L P y del tejido puedan colonizar la herida. Usando este concepto biológico es que se desarrolló la técnica de Regeneración tisular guiada (RTG), la cual histológicamente ha demostrado lograr la regeneración periodontal en estudios experimentales y clínicos en humanos (3).

Las membranas de barrera y materiales de injerto óseo, pueden generar un ambiente favorable para la cicatrización y la regeneración periodontal sin interferencias. Estos biomateriales evitan el crecimiento apical de las células epiteliales a la vez que estabilizan el coágulo sanguíneo y favorecen el crecimiento del ligamento periodontal en el sitio dañado. Las células madre y progenitoras capaces de regenerar el

complejo periodontal residen en el ligamento periodontal, por lo tanto, es de suma importancia permitir su desarrollo. Esto ha sido un conocimiento básico para la ingeniería de procedimientos clínicos estándar buscando crear espacio y tiempo, donde por medio de una membrana se evita la migración epitelial. Estas técnicas han mostrado su potencial, aunque con limitaciones, para regenerar el soporte periodontal perdido (22).

Al comienzo se han usado membranas de tipo no reabsorbible pero, debido a los inconvenientes que generaron estas, se desarrollaron membranas reabsorbibles. El tiempo de reabsorción de estas membranas es clave para su elección ya que deben mantener su integridad estructural por lo menos por 4 semanas, y así cumplir con el fin biológico de permitir la formación de un nuevo aparato de inserción periodontal en el sitio del defecto (37).

Por lo tanto, la RTG se basa en el uso de andamios bioactivos y biorreabsorbibles que actúan como matrices porosas en 3D, y promueven la unión celular, la proliferación y la diferenciación específica. De ese modo, buscan llegar a la formación de tejidos sanos y con características biomecánicas adecuadas (36).

Cuando se usó RTG, la cementogénesis siguió dos patrones diferentes: En un patrón se formó una franja de fibrillas de colágeno orientadas perpendicularmente a la superficie de la raíz preexistente, franja creada por células que se asemejan a los cementoblastos y que se mineralizan de forma gradual. En el segundo patrón de cementogénesis regenerativa se vio acumulación de láminas de fibrillas de colágeno paralelas a la superficie de la raíz que se extienden de forma axial y circular. Las células similares a cementoblastos, que se pueden ver ocasionalmente incrustadas en su secreción, cementocitos, también producen esta matriz (38).

### **3.3. Factores de Crecimiento en la regeneración periodontal**

El cemento, el tejido óseo y el ligamento periodontal son tejidos altamente diferenciados y varios factores de crecimiento están involucrados en los eventos de señalización que regulan la neoformación tisular.

Los factores de crecimiento son moléculas polipeptídicas que modulan respuestas celulares, como la unión/adhesión celular, la supervivencia celular, la proliferación, quimiotaxis y diferenciación. Se pueden definir como pequeñas proteínas que desencadenan una respuesta celular después de unirse a receptores celulares (16). Estas proteínas se expresan en un tejido durante su actividad de remodelación fisiológica o por un trauma. Guían el comportamiento celular hacia la proliferación y

diferenciación. La expresión génica y la diferenciación de células madre regulan su producción ya que para ser eficaces necesitan alcanzar su objetivo en una dosis y tiempo específicos (5).

Una variedad de factores de crecimiento, se han aplicado a defectos periodontales para promover la regeneración periodontal, incluidos: el Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el Factor de crecimiento básico de fibroblastos, el Factor de crecimiento similar a insulina-1(IGF 1), Proteína morfogenética ósea-2 y el Factor de crecimiento transformante-*B* (39).

### **3.4. Uso de Concentrados de Plaquetas (Plasma rico en plaquetas y Fibrina rica en plaquetas)**

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la importancia de las plaquetas en la regeneración tisular, acelerando la cicatrización de tejidos blandos y duros por la liberación de citocinas y factores de crecimiento durante un tiempo prolongado (40). Se ha dicho que las plaquetas cumplen un rol importante en la regeneración periodontal ya que son depósitos de factores de crecimiento y citocinas(5).

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos enucleados originados a partir de megacariocitos que contienen varios gránulos con factores de crecimiento: PDGF, TGF *B*, Factor de crecimiento endotelial vascular, Factor de crecimiento básico de fibroblastos y Factor de crecimiento epidérmico. El Plasma rico en plaquetas (PRP) también contiene fibrina, fibronectina y vitronectina (16).

Marx y col., en 1998, fueron los primeros en proponer el uso de PRP, concentrados de plaquetas autólogos. Estos se preparan a partir de las plaquetas presentes en la sangre a través de un proceso de centrifugado y activación. El PRP mostró buenos resultados en el campo de la regeneración de tejidos blandos, pero no en la regeneración de tejidos mineralizados como el hueso y el cemento radicular (16).

Además del PRP, más recientemente, se ha utilizado la Fibrina rica en plaquetas (PRF) que fue desarrollada por Choukroun en 2001. Esta es una estructura de Fibrina fuerte formada por células autógenas y enriquecida con factores de crecimiento y proteínas de la matriz. Esta matriz de Fibrina actúa como andamiaje para células mesenquimales indiferenciadas, facilitando su diferenciación (40). El PRF, permite ser utilizado como membrana para la Regeneración tisular guiada y entonces, crea un efecto de espacio mejorado que facilita los eventos celulares favorables para la regeneración periodontal que conduce a la formación de tejido mineralizado (41).

### 3.5. Aplicación de Derivados de la Matriz del Esmalte

A partir de estudios realizados en el año 1981 por Lindskog y col. y en 1989 por Slavkin y col., se informó que ciertas Proteínas de la matriz del esmalte se depositan en la superficie de las raíces de los dientes en desarrollo antes de la formación de cemento y que estas podrían tener un posible rol en la cementogénesis.

La presencia de EMP en la unión cemento- dentina llevó a muchas investigaciones sobre la hipótesis de la participación de las mismas en la diferenciación del tejido periodontal. Un grupo de investigadores de Suecia (Hammarstrom, Lindskog y Blomloff), a principio de 1990, descubrió que las EMP podrían ser usadas como agentes biológicos en la terapia de regeneración periodontal. Las Proteínas de la matriz del esmalte son proteínas secretadas por la Vaina epitelial de Hertwing. La fracción purificada derivada de la capa de esmalte de los dientes porcinos en desarrollo tiene el nombre comercial de Derivado de la Matriz del Esmalte (42). El Emdogain (Strauman- Suiza) es presentado en una solución de gel inyectable que comprende EMD, agua y un vehículo, alginato de propilenglicol (PGA). Ha sido el material biológicamente activo más estudiado para la regeneración periodontal.

Se considera que las EMP expuestas en la superficie de la raíz por la ruptura de la VEH participan en la diferenciación de los tejidos mesenquimatosos para la formación del aparato de inserción periodontal. Las Proteínas de la matriz del esmalte además de su rol en la biomineralización del esmalte, actúan en las interacciones epiteliales-mesenquimales en la superficie de la raíz en desarrollo (43). Los componentes principales del EMD son las Amelogeninas pero también se encuentran otras proteínas: Enamelina, Ameloblastina, Amelotina, Apina y varias proteinasas. Luego de 2 a 6 semanas después de la aplicación de EMD se observaron nuevos tejidos periodontales en las superficies de las raíces tratadas con apariencia de fibras colágenas gruesas no extrínsecas. El análisis histológico mostró la presencia de un material orgánico denso en electrones en la matriz de colágeno indicando que se había producido una mineralización parcial después del uso de EMD. Los resultados confirman que los Derivados de la matriz del esmalte pueden inducir eventos biológicos que llevan a la formación de cemento nuevo y estimulan la deposición de la matriz en el cemento nativo antiguo (42). A nivel celular pueden influir en la unión, proliferación y diferenciación de las células. Además, intervienen en la expresión de factores de crecimiento, citocinas y otros mediadores que controlan la remodelación ósea (5).

La terapia periodontal regenerativa que utiliza EMD resultaría en la formación de cemento nuevo tanto en el modelo humano como en el animal. Pero, en el modelo humano, los datos no son concluyentes en cuanto a la reparación o regeneración (38).

Para el caso de defectos intraóseos, la combinación de EMD con un material de injerto óseo ha sido muy utilizada mostrando ventajas adicionales a la combinación de EMD con una membrana (42).

En varios estudios se vio que la combinación de Emdogain con injerto óseo logró mejores resultados en el nivel de inserción logrado y reducción de la profundidad de sondaje comparado con el uso de Emdogain solo. Sin embargo es cuestionable su uso para obtener regeneración periodontal ya que histológicamente se vio la persistencia de residuos de injerto rodeados por hueso o tejido conectivo (44).

### **3.6. Terapia Génica**

La terapia génica se basa en la transferencia de material genético dentro de una determinada población celular con el fin de lograr el efecto terapéutico. A través de esta terapia se puede inducir una producción sostenida de proteína/factor de crecimiento, de manera directa y localmente por las células del paciente de forma personalizada.

Se ha utilizado en la terapia periodontal regenerativa, con el fin de administrar varios factores de crecimiento en un defecto periodontal y así promover la mitosis, la migración, la diferenciación y la síntesis de la matriz extracelular en las células diana, o sea, cementoblastos, fibroblastos del LP, células endoteliales, queratocitos, y osteoblastos. Esta terapia pretende inducir a la regeneración de los tejidos periodontales de forma simultánea (5). Usando vectores puede ser posible insertar material genético en algún tipo de células del LP que producen la transcripción de genes y la posterior diferenciación de los cementoblastos (43).

Se ha demostrado la viabilidad de los enfoques tanto in vivo como ex vivo pero aún no se han publicado ensayos clínicos. La terapia génica debe aún investigarse más y se espera que más estudios encuentren mediadores biológicos eficientes y de fácil manipulación (5).

### **3.7. Terapia con Células Madre**

Las células madre son una vía prometedora para la terapia de regeneración periodontal. Se ha demostrado, en estudios en animales, que estas células tienen la

capacidad de formar cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. La estrategia para utilizar células madre se basa en lograr señales espaciales y temporales adecuadas. Estas señales pueden presentarse a través de dispositivos, matrices, factores de crecimiento, andamios celulares o tisulares y construcciones de ingeniería tisular (24).

Las células madre del LP, la encía y el hueso alveolar son fuente para los progenitores de los cementoblastos, producen marcadores específicos del cemento y nódulos mineralizados similares al cemento en cultivo. Las células madre del LP, las células madre del folículo dentario (DFSC) y las células madre del tejido adiposo; pudieron diferenciarse en cementoblastos y regenerar cemento, fibras del LP y vasos periodontales, in vivo. Se vio, en estudios en ratones, que transplantar DFSC a defectos periodontales podría ser eficaz para la regeneración de cemento (33).

El reconocimiento de las Células madre mesenquimales dentro del ligamento periodontal, ha llevado a su estudio para la utilización clínica en la regeneración periodontal (45). Tienen características de células derivadas de médula ósea y pueden diferenciarse en distintos linajes celulares (16). Estas células madre del LP poseen la ventaja de poder diferenciarse en adipocitos, células formadoras de colágeno, células similares a osteoblastos y células similares a cementoblastos (45). Continúan presentes en los adultos (16) pero se comprobó que el envejecimiento produce un impacto importante en las MSC ya que provoca una disminución general de la función de las mismas (46).

Los estudios en humanos muestran que no hay efectos adversos con el uso de células madre mesenquimales pero se necesita aún más investigación para determinar la combinación adecuada de MSC y biomaterial para la regeneración periodontal (47).

### **3.8. Ingeniería tisular**

El concepto de ingeniería de tejidos fue propuesta por Langer, en el año 1993, como una técnica para regenerar los tejidos periodontales perdidos. Surgió como un nuevo paradigma para la regeneración periodontal basada en la biología molecular y celular (43).

Comprende el uso de técnicas de fabricación de tejidos fuera del cuerpo para su implantación con el fin de regenerar la función biológica perdida.

Se ha utilizado el concepto de ingeniería tisular para recrear el aparato hueso- LP- cemento, inspirándose en la estructura anatómica del periodonto (48).

La ingeniería tisular incluye múltiples células progenitoras, moléculas de señalización y un andamio de matriz extracelular conductora, con un adecuado suministro de sangre. Los andamios crean un entorno adecuado para la proliferación y diferenciación celular por un tiempo limitado. Es por ello que deben cumplir con ciertos requisitos como ser: la forma, el tamaño de los poros y la tasa de porosidad, para brindar una matriz extracelular viable a las células (25).

La ingeniería tisular que busca la regeneración del tejido periodontal, se ha centrado en la mejora del potencial regenerativo endógeno del tejido periodontal preservado y en la utilización de materiales que proporcionan un estímulo bioquímico adecuado (48). Los investigadores plantean la hipótesis de que la regeneración del complejo periodontal se puede beneficiar de diseños específicos de material celular (48).

Las limitaciones de técnicas anteriores en procedimientos con uso de membranas, injertos óseos, factores de crecimiento y terapia génica llevaron a la búsqueda de otras alternativas (43).

A diferencia de lo que ocurre con la regeneración de las estructuras de soporte en los dientes perdidos, que dependen únicamente de la interacción entre el andamio, las células y las señales bioactivas; cuando se busca la regeneración simultánea de varios tejidos, como pasa a nivel periodontal, esto se hace más complejo (50).

Los avances en ingeniería tisular han permitido que factores de crecimiento puedan encapsularse dentro de los andamios para evitar la liberación prematura e incluso la liberación controlada de los mismos. En un andamio, además, se pueden incorporar múltiples factores de crecimiento (6). Cuando se usa un andamio tridimensional (3D) en un defecto tisular, el andamio brinda un entorno apropiado para retener dichos factores de crecimiento y permitir una nutrición que pueda facilitar la repoblación y diferenciación de células madre, vasos sanguíneos y matrices extracelulares, con el fin de reconstruir el tejido perdido (51).

Con el advenimiento de andamios multifásicos parece ser más factible lograr buenos resultados (50). Estos se diseñaron para tener un control espacial y temporal en la curación de diferentes compartimientos periodontales. En este caso, cada compartimento está diseñado para la regeneración de un componente de tejido individual del periodonto. Las construcciones multifásicas combinadas con células o señales bioquímicas, facilitarían la regeneración periodontal (26).

Las células progenitoras o células madre prosperan dentro de los andamios, procesan las señales y llevan a cabo la regeneración tisular.

Una comprensión más profunda de la señalización molecular y de los procesos de diferenciación celular involucrados en la regeneración ayudaría a tomar decisiones más certeras con respecto a la verdadera regeneración periodontal (25).

Finalmente, miramos hacia el futuro para considerar, que más tiene para ofrecer la tecnología CAD/CAM y la nanotecnología (43).

## **DISCUSIÓN**

El conocimiento de la comunicación célula a célula que conduce a la diferenciación de cementoblastos, puede llevar a desarrollar mejores terapias regenerativas. Pero, cómo se originan y cuáles son los mecanismos de diferenciación de los progenitores de los cementoblastos, aún no está del todo claro (52).

Se han realizado varios estudios sobre el origen de las células para la formación del cemento. Por un lado, trabajos realizados por Ten Cate en 1997, Cho y Garant en el año 2000; y en el 2010, Honda, Imaizumi, Tsuchiya & Morsczeck y Yagyuu y col., demostraron que las células del folículo dental son la principal fuente de células para la formación del periodonto. Estas tendrían la capacidad de diferenciarse en cementoblastos, fibroblastos del LP y osteoblastos. Por otro lado, muchos estudios afirmaron que los cementoblastos se originan de la Vaina epitelial de Hertwing. Entre ellos están los realizados por MacNeil & Thomas en 1993, Bosshardt y col. en 1994, 1998, 2005 y Bosshardt & Nanci en 1997, 1998, 2000, 2004; entre otros. Más adelante, en un trabajo publicado por Guo y col. en 2018 se concluyó que las células de la VEH también participarían en la formación del cemento y del ligamento periodontal a través de una transición epitelio-ectomesenquimal durante el desarrollo de la raíz del diente (12,52).

También parece ser que el cemento acelular y el celular tendrían distintos orígenes. El cemento acelular estaría originado por las células de la VEH, y del cemento celular a partir de los cementoblastos ectomesenquimales (13).

La formación del cemento es esencial para el desarrollo del complejo periodontal y determina directamente la extensión y calidad de los tejidos periodontales que se regenerarán (52). Cuando se pierde el cemento, se produce la desintegración estructural y el mal funcionamiento del tejido del LP. Por eso, la regeneración de este, ha atraído una atención especial (39). Sin embargo, la completa regeneración del cemento ha sido un objetivo difícil de alcanzar. Entre otras cosas, debido al

número de células progenitoras necesarias, también a la expresión de Osteocalcina y Sialoproteína ósea que son proteínas cuya expresión no se encuentra en el LP. Además, se necesitan moléculas de señalización para reclutar cementoblastos; y para la unión del cemento nuevo al “cemento viejo”, Proteínas de adhesión del cemento, pero estas se encuentran en un nivel bajo en el ámbito de la cicatrización de heridas.

A pesar de los avances en la ingeniería de tejidos, solo se ha llegado a regenerar cemento celular y no cemento acelular (53). Lo ideal sería que el cemento regenerado fuese como el CAFE ya que este contribuye de manera específica a la fijación dentaria. Pero, en la mayoría de los estudios de regeneración periodontal el cemento recién formado es un Cemento celular de fibras intrínsecas y las fibras de densidad numérica en el CCFI son más bajas (33).

Sin embargo, naturalmente luego de una cavidad de reabsorción, se forma CCFI por unas 6 a 8 semanas y luego sobre este se deposita una nueva capa de CAFE para que se de la inserción del LP (4). También se ha descrito la presencia de un CCFI rico en fibras extrínsecas (2).

Se requiere la combinación de varias técnicas para la regeneración de cemento. En el futuro, con el diseño de tecnología avanzada para suministrar genes y factores de crecimiento expresados por cementoblastos se brindarán mejores condiciones para una técnica que logre la regeneración del cemento de forma más predecible (53).

Algunos autores han demostrado que las terapias periodontales como la RTG y los EMD han alcanzado a regenerar con éxito el tejido periodontal. Sin embargo, el manejo clínico de este potencial intrínseco aún parece ser difícil de lograr. Los resultados que se han visto hasta el momento, son impredecibles e incluso los procedimientos exitosos tienen limitaciones (54), tanto en la previsibilidad como en el alcance de la respuesta de cicatrización, especialmente en la formación de cemento nuevo y en la nueva inserción (39).

La razón principal para el uso de EMD es la suposición de que las proteínas de la matriz del esmalte, que son sintetizadas y secretadas por las células de la VEH, inducirían a la diferenciación de las células del folículo dental en cementoblastos. Sin embargo, otros estudios no informaron una expresión importante de estas proteínas a lo largo de la raíz en desarrollo (39).

Se reconoce la dificultad de valorar los resultados en humanos, ya que se necesitan biopsias de la zona tratada para hacer el análisis histológico y comprobar la regeneración lograda.

Si bien, varias técnicas de regeneración pueden combinar injertos óseos para la mejora clínica, se llegó a la conclusión de que estos injertos y materiales sustitutos son osteocompatibles en vez de osteoconductores. Además varios estudios donde se combinó EMD con sustitutos óseos mostraron que estos pueden retrasar en lugar de acelerar la formación ósea, cuando se asegura el espacio adecuado (55).

Debe tenerse más conocimiento sobre los requisitos de diferenciación de las células para la regeneración, sobre las células blanco dentro del periodonto, la cinética de liberación de los factores de crecimiento y la estabilidad de los tejidos regenerados. Esto se podría llevar a cabo a través de la regulación de la proliferación celular, la actividad, la quimiotaxis y/o la diferenciación celular. Es difícil determinar qué función realiza cada factor de crecimiento y su acción sobre los distintos tipos de células en un entorno in vivo que a su vez es complejo. Además, como ocurre en otras técnicas regenerativas periodontales existe la dificultad del cierre quirúrgico primario para permitir que el factor de crecimiento actúe en un ambiente cerrado y estéril.

En cuanto a los defectos periodontales, no todos son susceptibles de regeneración. Los más predecibles son los defectos intraóseos y furcas de clase II. Los mejores resultados se obtienen en defectos estrechos y con un mayor número de paredes (43).

El desarrollo de la ingeniería de tejidos ha brindado nuevas ideas para el tratamiento periodontal. El enfoque de la investigación se ha dirigido a la nueva inserción periodontal, la reconstrucción de estructuras anatómicas y función, del soporte del tejido periodontal (56). Pero, se requieren diseños de andamios capaces de guiar y dirigir el destino celular en la reconstrucción de diferentes tejidos dentales mineralizados y no mineralizados. Los eventos asociados con la regeneración periodontal son muy complejos y deben implicar la participación de todos los componentes celulares del periodonto: fibroblastos para tejidos conectivos blandos como el ligamento periodontal, cementoblastos para la cementogénesis, osteoblastos para el tejido óseo y células endoteliales para la angiogénesis. Todos estos linajes celulares interactuando correctamente entre sí, y a su vez con una variedad de moléculas de la matriz extracelular (36).

A pesar de los avances logrados queda mucho por hacer para dilucidar la interacción entre las células, las señales bioactivas y el microambiente que facilite la migración celular endógena, la diferenciación y la regeneración de los tejidos (57).

## **CONCLUSIONES**

Este trabajo de revisión brinda conocimiento sobre la evidencia en cuanto a la estructura y características biológicas moleculares y celulares del cemento. Ellas permiten establecer la función que cumple como elemento clave en el aparato periodontal y hacen posible la regeneración de los demás tejidos que lo componen.

Se confirmó que el “cemento viejo” modula la regeneración del nuevo cemento. De ahí, la importancia de realizar el desbridamiento radicular, eliminando cálculo y bacterias para la salud periodontal, pero cuidando preservar esta estructura para la futura regeneración.

Las terapias regenerativas buscan en primera instancia la regeneración del cemento, ya que es a partir del mismo, que se hace posible la inserción de las fibras del LP y del resto del complejo periodontal.

Para que ocurra la regeneración periodontal tiene que devolverse la arquitectura de todas las estructuras del periodonto. Esto es algo que, en general, no ocurre naturalmente e incluso, con las terapias que favorecen la regeneración periodontal, también se ven limitaciones. Más aún, no existe una terapia de regeneración periodontal que sea del todo predecible, todavía se está en búsqueda de más elementos y del desarrollo de nuevas técnicas para brindar más certeza al respecto.

Es necesario seguir profundizando en el conocimiento de la biología de los tejidos que componen el complejo periodontal para lograr resultados más previsibles.

A pesar de todos los inconvenientes para asegurar el éxito con una regeneración periodontal total, desde el punto de vista histológico; cuando se obtiene la regeneración parcial de las estructuras de soporte, se brinda una mejoría clínica que puede ser capaz de, en condiciones de salud, mantener la pieza en boca por más tiempo. De todas maneras, la búsqueda de la excelencia en procedimientos de ingeniería tisular sigue en pie y muchos investigadores están trabajando para alcanzar este fin.

## AGRADECIMIENTOS

Le doy gracias a Dios, en primer lugar. También agradezco especialmente al tutor de esta monografía, el Dr. Gabriel Tapia, por su buena disposición y su gran ayuda en la realización de este trabajo. Así como a la Lic. Carina Patrón por su orientación.

## REFERENCIAS

1. Foster BL. On the discovery of cementum. *J Periodontol Res*. 2017; 52: 666-685.
2. Yamamoto T, Hasegawa T, Yamamoto T, Hongo H, Amizuka N. Histology of human cementum: Its structure, function, and development. *Japanese Dental Science Review*. 2016; 52: 63-74.
3. Nuñez J, Vignoletti F, Caffesse R, Sanz M. Cellular therapy in periodontal regeneration. *Periodontology 2000*. 2019; 79 (1): 107-116.
4. Garant P. Root Formation and Cementogenesis. *Oral Cells and Tissues*. 1era ed. Canada: Quintessence, 2003. p179-194.
5. Carmagnola D, Pellegrini G, Dellavia C, Rimondini L, Varoni E. Tissue engineering in periodontology: Biological mediators for periodontal regeneration. *The International Journal of Artificial Organs*. 2019; 1-17.
6. Chen X, Liu Y, Miao L, Wang Y, Ren S, Yang X, Hu Y, Sun W. Controlled release of recombinant human cementum protein 1 from electrospun multiphasic scaffold for cementum regeneration. *Int J Nanomedicine*. 2016; 11: 3145- 3158.
7. Lee JH, Pryce BA, Schweitzer R, Ryder MI, Ho SP. Differentiating zones at periodontal ligament-bone and periodontal ligament-cementum entheses. *J Periodont Res* 2015; 50: 870-880.
8. Nancy A. Periodontium. *Ten Cate's Oral Histology*. 9 ed. Montreal. Elsevier, 2017. p193-217.
9. Gomez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Periodonto de inserción: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. En: *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*. Ciudad de México. Panamericana. 4 ed., 2019. p267- 299.
10. Li X, Zhang S, Zhang Z, Guo W, Chen G, Tian W. Development of immortalized Hertwing's epithelial root sheath cell lines for cementum and dentin regeneration. *Stem Cells Res Ther*. 2019; 10 (1): 1-13.
11. Menicanin D, Hynes K, Han J, Gronthos S, Bartold PM. Cementum and periodontal ligament regeneration. In Bertassoni L, Coelho P. *Engineering*

- Mineralized and Load Bearing Tissues. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015; 881: 207-236.
12. Gou Y, Guo W, Chen J, Chen G, Tian W, Bai D. Are Hertwing's epithelial root sheath cells necessary for periodontal formation by dental follicle cells. *Archives of oral biology*. 2018; 94: 1-9.
  13. Arzate H., Zeichner-Davis M., Mercado-Celis G. Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontol*. 2000. 2015; 65: 211-233.
  14. Salmon CR, Giorgetti AP, Paes Leme AF, Domingues RR, Sallum EA, Alves MC, Kolli TN, Foster BL, Nociti FH Jr. Global proteome profiling of dental cementum under experimentally- induced apposition. *J Proteomics*. 2016; 141: 12-23.
  15. Montoya G, Correa R, Arenas J, Hoz L, Romo E, Arroyo R, Zeichner- Davis M, Arzate H. Cementum protein 1-derived peptide (CEMP 1-p1) modulates hydroxyapatite crystal formation in vitro. *J Pep Sci*. 2019; 1-11.
  16. Smith PC, Martínez C, Cáceres M, Martínez J. Research on growth factors in periodontology. *Periodontol* 2000. 2015; 67: 234-250.
  17. Liang X, Luan X, Liu X. Recent advances in periodontal regeneration: A biomaterial perspective. *Bioactive Materials*. 2020; 5: 297-308.
  18. Bozbay E, Dominici F, Gokbuget AY, Cintan S, Guida L, Aydin MS, Mariotti A, Piloni A. Preservation of root cementum: a comparative evaluation of power-driven versus hand instruments. *Int J Dent Hyg*. 2018; 16(2): 202-209.
  19. Oda S, Hiroshi N, Takashi S, Yuichi I & Ishikawa I. Current concepts and advances in manual and power/driven instrumentation. *Periodontol* 2000. 2004; 36: 45-58.
  20. Sallum EA, Ribeiro FV, Ruiz KS, Sallum AW. Experimental and clinical studies on regenerative periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2019; 79: 22-55.
  21. Tonetti MS. Greenwell H. Kornman Ks. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 (20): 149-161.
  22. Ramseier C, Rasperini G, Batia S, Giannobile W. Advanced reconstructive technologies for periodontal tissue repair. *Periodontology* 2000, 2012; 59: 185-202.
  23. Ríos H, Kaigler D, Ramseier A, Rasperini G, Giannobile W. Cicatrización de heridas periodontales. En: Lang N, Lindhe J. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 6 ed. Buenos Aires: Panamericana, 2017. p521-535.
  24. Crossman J, Elyasi M, El-Bialy T, Flores MC. Cementum regeneration using stem cells in the dog model: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2018; 91: 78-90.

25. Maske BS, Rathod S, Wanikar I. Critical issues in periodontal regeneration. *Journal of research in dental sciences*. 2018; 9: 119-124.
26. Vaquette C, Saifzadeh S, Farag A, Hutmacher DW, Ivanovski S. Periodontal Tissue Engineering with a Multiphasic Construct and Cell Sheets. *J Dent Res*. 2019; 98 (6): 673-681.
27. Karring T, Lindhe J. Conceptos de regeneración tisular periodontal. En Lang N, Lindhe J. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 6 ed. Buenos Aires: Panamericana, 2017. P536-555.
28. Laugisch O, Cosgarea R, Nikou G, Nikolidkis D, Donos N, Salvi GE, Stavropoulos A, Jepsen S, Sculean A. Histologic evidence of periodontal regeneration in furcation defects: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019; 23(7): 2861-2906.
29. Ramalho I, Bergamo e, Lopes A, Medina C, Neiva R, Witek L, Coelho P. Periodontal Tissue Regeneration Using Brain-Derived Neurotrophic Factor Delivered by Collagen Sponge. *Tissue Eng Part A*. 2019; 25 (15-16): 1072-1083.
30. Jimbo R, Singer J, Tovar N, Marin C, Neiva R, Bonfante EA, Janal MN, Contamin H, Coelho PG. Regeneration of the cementum and periodontal ligament using local BDNF delivery in class II furcation defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018; 106(4): 1611-1617.
31. Park CH. Biomaterial-Based Approaches for Regeneration of Periodontal Ligament and Cementum Using 3D Platforms. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (18): 1-17.
32. Wei L, Teng F, Deng L, Liu G, Luan M, Jiang J, Liu Z, Liu Y. Periodontal regeneration using bone morphogenetic protein 2 incorporated biomimetic calcium phosphate in conjunction with barrier membrane: A pre-clinical study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2019; 46 (12) : 1254-1263.
33. Liu J, Ruan J, Weir MD, Ren K, Schneider A, Wang P, Oates TW, Chan X, Xu HHK. Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells. *Cells*. 2019; 8 (6): 1-24.
34. Lou J, Xu J, Cai J, Wang L, Sun Q, Yang P. The In Vitro and In Vivo Osteogenic Capability of the Extraction Socket- Derived Early Healing Tissue. *J Periodontol*. 2016; 87 (9): 1057-1066.
35. Hynes K, Menicanin D, Gronthos S & Bartold PM. Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*. 2012; 59: 203-227.
36. Sprio S, Campodoni E, Sandri M, Preti L, Keppler T, Muller F, Pugno N, Tampieri A. A Graded Multifunctional Hybrid Scaffold with Superparamagnetic Ability for Periodontal Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (11): 1-18.

37. Schinini G, De Nardo R. Regeneración tisular guiada. En: Romanelli H, Adams E, Schinini G. 1001 Tips en periodoncia. Del fundamento biológico a la práctica clínica. 1ed. Caracas: Amolca 2012; p131-160.
38. Al- Hezaimi K., Al- Askar M., Al- Rasheed A. Characteristics of newly- formed cementum following emdogain application. *Int J Oral Sci.* 2011; 3: 21-26.
39. Yu SJ, Lee DS, Kim BO, Choi SH, Park JC. Periodontal healing with a preameloblast-conditioned medium in dogs. *J Periodontal Res.* 2016; 51(3): 284-294.
40. Salgado AO, Salgado AS, Arriba L. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2017; 39 (2): 91-98.
41. Chandran P, Sivadas A. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *The Saudi Journal for Dental Research.* 2013; 1-6.
42. Miron RS, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, Donos N, Lyngstadaas SP, Deschner J, Dard M, Stavropoulos A, Zhang Y, Trombelli L, Kasaj A, Shirakata Y, Cortellini P, Tonetti M, Rasperini G, Jepsen S, Bosshardt DD. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* 2016; 43 (8): 668-683.
43. Bartold PM, Gronthos S., Ivanovski S, Fisher A, Hutmacher DW. Tissue engineered periodontal products. *J Periodont Res* 2016; 51: 1-15.
44. Shirakata Y Miron RJ, Shinohara Y, Nakamura T, Sena K, Horai N, Bosshardt DD, Noguchi K, Sculean A, Healing of two-wall intra-bony defects treated with a novel EMD-liquid-A preclinical study in monkeys. *J Clin Periodontol.* 2017; 44 (12): 1264-1273.
45. Chien KH, Chang YL, Wang ML, Chuang JH, Yang YC, Tai MC, Wang CY, Liu YY, Li HY, Chen JT, Kao SY, Chen HL, Lo WL. Promoting Induced Pluripotent Stem Cell- driven Biom mineralization and Periodontal Regeneration in Rats with Maxillary- Molar Defects using Injectable BMP-6 Hydrogel. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1-13.
46. Huang L, Salmon B, Yin X, Helms JA. From restoration to regeneration: periodontal aging and opportunities for therapeutic intervention. *Periodontol* 2000. 2016; 72 (1): 19-29.
47. Porton S, Squeidan A, Marsden AC, Rakic M, Verner C, Weiss P, Badran Z, Struillou X. Periodontal regenerative medicine using mesenchymal stem cells and biomaterials: A systematic review of pre-clinical studies. *Dental Materials Journal* 2019; 38(6): 867-883.

48. Xu X, Li X, Wang J, He X, Sun H, Chen F. Concise Review: Periodontal Tissue Regeneration Using Stem Cells: Strategies and Translational Considerations. *Stem Cells Journal*. 2019; 392-403.
49. Babo P, Reis L, Gomez M. Periodontal Tissue Engineering: current strategies and the role of platelet rich hemoderivatives. *J. Mater. Chem. B*. 2017; 1-17.
50. Sowmya S, Mony U, Jayachandran P, Reshma S, Kumar RA, Arzate H, Nair SV, Jayakumar R. Tri-Layered Nanocomposite Hydrogel Scaffold for the Concurrent Regeneration of Cementum, Periodontal Ligament, and Alveolar Bone. *Adv Healthc Mater*. 2017; 6 (7): 1-13.
51. Kawamoto K, Miyaji H, Nishida E, Miyata S, Kato A, Tateyama A, Furihata T, Shitomi K, Iwahaga T, Sugaya T. Characterization and evaluation of graphene oxide scaffold for periodontal wound healing of class II furcation defects in dog. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13: 2365-2376.
52. Bosshardt D, Standlinger B, Therheyden H. Cell-to-cell communication-periodontal regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 2015; 50 (6): 229-239.
53. Bhavsar AK, Parween S, Varadhan KB, Prabhuji MLV. Critical Issues in Periodontal Regeneration. *J Oral Health Dent*. 2018; 2: 1-8.
54. Konishi A, Takeda K, Fujita T, Kajiya M, Matsuda S, Kittaka M, Shiba H, Kurihara H. Sequential process in brain-derived neurotrophic factor-induced functional periodontal tissue regeneration. *Eur J Oral Sci*. 2016; 124 (2): 141-150.
55. Sculelan A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple I, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a Systematic review. *Periodontol 2000*. 2015; 68: 182-216.
56. Wu M, Wang J, Zhanf Y, Liu H, Dong F. Mineralization Induction of Gingival Fibroblasts and Construction of a Sandwich Tissue- Engineered Complex for Repairing Periodontal Defects. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 1112-1123.
57. Ji B, Sheng L, Chen G, Guo S, Xie L, Yang B, Guo W, Tian W. The combination use of platelet-rich fibrin and treated dentine matrix for tooth root regeneration by cell homing. *Tissue Engineering*. 2014; Part A: 1-9.