

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

Curso 2022-23

**“ÉXITO DE LA REGENERACIÓN TISULAR CON CÉLULAS
MADRE DENTALES VS RTG/BIO-OSS® EN DEFECTOS
PERIODONTALES: UNA REVISIÓN SISTÉMICA.”**

Presentado por: Lara Océane DÉCAMPS.

Tutor: Carlos Rafael PINEDA VILLACORTA.



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer especialmente a mi supervisor de investigación, el Dr. Rafael Pineda, nuestro padrino de este año y de todos los años. Me siento muy afortunada que haya sido mi tutor. Se lo agradezco de todo corazón por el tiempo que me ha dedicado de su tiempo libre, y por todos los preciosos consejos que me ha dado a lo largo de la elaboración de este trabajo.

Agradezco a la profesora Dra. Amparo Aloy para darnos las herramientas necesarias para la elaboración de este TFG, para dedicar de su tiempo libre para responder a nuestras dudas, para su gran paciencia y amabilidad.

A mi madre Catherine, a quien debo todo, que siempre me ha sostenido, que cree y siempre ha creído en mí, que ha dedicado todo su tiempo, su amor y energía para mí.

A mi padre, a mi hermana Méli, a mi sobrino Néó, gracias por pensar todos los días en mí, incluso a 10.000 km de distancia.

A Giacomo, mon coeur, mi pilar desde el segundo año del grado, mi inspiración. Gracias por tu generosidad, tu paciencia, tu amor y por hacerme sentir como en casa en todos los lugares.

A mi mejor amiga Armance, con quien llegué en València, con la que he crecido desde 9 años y compartido los momentos más importantes de mi vida.

A todas las personas que he encontrado durante el camino, Livia, Coentin, Marie, Victoire, Keziah, Maë, gracias por compartir risas y momentos inolvidables.

A todos ellos muchas gracias.



ÍNDICE

1.	LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS	7
2.	RESUMEN	9
3.	ABSTRACT	11
4.	PALABRAS CLAVE	13
5.	INTRODUCCIÓN	15
6.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	27
7.	OBJETIVOS	30
8.	MATERIALES Y MÉTODOS	32
8.1	Identificación de la pregunta PICO.....	32
8.2	Criterios de elegibilidad.....	33
8.3	Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.....	34
8.4	Proceso de selección de los estudios.....	35
8.5	Extracción de datos.....	36
8.6	Valoración de la calidad.....	37
8.7	Síntesis de datos.....	38
9.	RESULTADOS	40
9.1	Selección de estudios. Flow chart.....	40
9.2	Análisis de las características de los estudios revisados.....	42
9.3	Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	43
9.4	Síntesis resultados.....	45
9.4.1	Ganancia del nivel de inserción clínica.....	45
9.4.2	Ganancia ósea.....	48
9.4.3	Complicaciones relacionadas los procedimientos regenerativos.....	50
10.	DISCUSIÓN	54
10.1	Ganancia del nivel de inserción clínica	54
10.2	Ganancia ósea	56
10.3	Complicaciones relacionadas los procedimientos regenerativos	58
10.4	Limitaciones del estudio.	58
10.5	Futuras líneas de investigación.....	60
11.	CONCLUSIÓN	62
12.	BIBLIOGRAFÍA	64
13.	ANEXOS	72



1. LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS

- **RTG** = Regeneración tisular guiada
- **VERH** = vaina epitelial radicular de Hertwig
- **CMM** = células madre mesenquimales
- **NIC** = Nivel de inserción clínica
- **CMLP** = Células madre derivadas del ligamento periodontal
- **CMPD** = Células madre derivadas de la pulpa dental
- **CMFD** = Células madre derivadas del folículo dental
- **CMFD** = Células madre derivadas del folículo dental
- **CPMA** = Células madre derivadas de la papila apical
- **CMPDD** = Células madre derivadas del tejido pulpar del diente deciduo
- **PLA/PGA** = ácido láctico y poliglicólico
- **TC** = Tomografía computarizada



2. RESUMEN

Introducción: Las terapias tradicionales de regeneración periodontal utilizan diferentes técnicas y sus combinaciones para controlar las infecciones y reconstruir la estructura y función de los tejidos periodontales. La Regeneración Tisular Guiada, combinada con injertos óseos, es una de las técnicas más utilizadas, considerada como el "patrón oro", pero sus capacidades de regeneración son limitadas. La ingeniería tisular basada en células madre ha logrado un resultado favorable en la regeneración de los tejidos periodontales en estudios sobre animales. De hecho, la implantación de células madre mesenquimales provenientes de la cavidad oral podría proporcionar una regeneración periodontal real y completa.

Objetivos: Evaluar la ganancia del nivel de inserción clínica, evaluar la ganancia ósea o relleno del defecto intraóseo con la RTG con Bio Oss® respecto a terapias regenerativas con células madre dentales; así como estudiar las complicaciones postoperatorios.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre la regeneración periodontal con RTG con Bio Oss® o terapias regenerativas combinadas con células madre dentales hasta enero de 2023.

Resultados: De 614 artículos potencialmente elegibles, 15 cumplieron con los criterios de inclusión: 9 estudios sobre la RTG con Bio Oss® y 6 sobre terapias celulares con células madre dentales. En el grupo de RTG con Bio Oss®, la media de ganancia del nivel de inserción clínico fue 3.41 mm, la ganancia ósea fue 3.9 mm y la tasa de complicaciones del 44.5%. Para el grupo de terapias celulares, la media de ganancia del nivel de inserción clínico fue 3.59 mm, la ganancia ósea fue 3.2 mm y la tasa de complicaciones no pudo ser evaluada.

Discusión: A pesar de las limitaciones, ambas técnicas parecen conseguir una mayor ganancia del nivel de inserción clínica y ósea, así como menos complicaciones, pero las terapias basadas en células madre necesitan más estudios clínicos en humanos.



3. ABSTRACT

Introduction: As periodontitis is an high prevalence disease, traditional periodontal regeneration therapies make use of different techniques and their combinations to control the infections and reconstruct the structure and function of periodontal tissues. The Guided Tissue Regeneration combined with bone grafts, is one of the techniques commonly used considered as the “gold standard” but has limited regeneration capacities. Stem cell-based tissue engineering has achieved a favorable result in regenerating periodontal tissues in animal studies. In fact, implantation of mesenchymal stem cells from the oral cavity could provide a real and complete periodontal regeneration.

Aims: To evaluate the clinical attachment level (CAL) gain and bone gain or defect fill of the GTR with Bio Oss® compared to dental stem cells therapies; as well as to study postoperative complications.

Material and Methods: An electronic search was performed in the PubMed, Scopus, and Web Of Science databases on periodontal regeneration with RTG and Bio Oss or regeneration therapies using mesenchymal stem cells until January 2023.

Results: Of 614 potentially eligible papers, 15 complied with the inclusion criteria: 9 studies on RTG and Bio Oss, 6 on regeneration therapies with dental stem cells. In the GTR + Bio Oss® group, the mean clinical attachment level gain was 3.41 mm, the bone level gain was 3.9 mm and the complication rate was 44.5%. For the GTR group, the mean clinical attachment level gain was 3.59 mm, the bone level gain was 3.2 mm and the complication could not have been evaluated.

Discussion: Despite the limitations, both of the techniques seems to achieve greater clinical attachment level gain and bone gain, as well as fewer complications, but stem cell-based therapies need more clinical studies in humans.



4. PALABRAS CLAVE

- I.** Periodontitis
- II.** Defectos intraóseos
- III.** Regeneración Tisular Guiada
- IV.** RTG
- V.** Hueso bovino desproteinizado
- VI.** Bio Oss
- VII.** Xenoinjerto
- VIII.** Células madre mesenquimales
- IX.** Células madre derivadas de la pulpa dental
- X.** Células madre derivadas del folículo dental
- XI.** Células madre derivadas del ligamento periodontal
- XII.** Regeneración ósea
- XIII.** Ganancia ósea
- XIV.** Nivel de inserción clínica
- XV.** Ganancia del nivel de inserción clínica
- XVI.** Relleno del defecto



5. INTRODUCCIÓN

5.1 Generalidades

En la población actual, la prevalencia de los pacientes que presentan enfermedades periodontales sigue progresando y la necesidad de tratamiento es cada vez mayor. La periodontitis es la causa la más prevalente de destrucción del periodonto en la población adulta de más de 30 años. Alrededor de 11% de la población mundial presentaría un cuadro de periodontitis severa (1). La patogénesis de la enfermedad periodontal es compleja y su etiología multifactorial: es el resultado de la interacción entre bacterias patógenas, la susceptibilidad del huésped (respuesta inmunitaria, susceptibilidad genética o enfermedad sistémica) y los factores de riesgo (como el tabaquismo). Existe una asociación entre las enfermedades periodontales y varios trastornos sistémicos (Diabetes Mellitus); esta asociación enfatiza la necesidad de prevenir y tratar estas enfermedades (1). La periodontitis es la forma más avanzada de infección que causa la destrucción progresiva de los tejidos periodontales que soportan los dientes. Produce una inflamación gingival, pérdida de inserción epitelial y bolsas periodontales, afectación del hueso adyacente al diente y aumento de la movilidad dental. Sin ningún tratamiento, la infección se extiende y la degradación conduce progresivamente al aflojamiento y, finalmente, a la pérdida de los dientes. Puede comprometer la vida del paciente, su función oral y su estética, lo que supone un real problema de salud y un reto para los odontólogos (1,2).

Las terapias convencionales e iniciales consisten en instrucciones de higiene oral y raspados y alisados radiculares. Detienen la enfermedad periodontal, pero tienen un potencial limitado en la regeneración. Las terapias quirúrgicas correctivas y regenerativas se consideran en los siguientes casos; las bolsas periodontales profundas de > 5 mm persisten con inflamación activa meses después de las técnicas no quirúrgicas, presencia de defectos óseos alveolares o en caso de contraindicación de los raspados (1).

La regeneración periodontal tiene por objetivo de llegar a la completa restauración de todos los componentes del periodonto, su arquitectura original así que su función, preservando los tejidos y obteniendo resultados estéticos (3). Se define como la formación de nuevo cemento, de un ligamento periodontal funcional, y de hueso alveolar sobre una superficie previamente afectada. Las terapias regenerativas están indicadas en defectos alveolares de 2 hasta 3 paredes, en defectos alveolares de $< 45^\circ$ o en defectos de furcación grado II (1). Las terapias regenerativas comunes incluyen; la regeneración tisular guiada (RTG) (uso de una membrana-barrera con injerto de hueso particulado), el uso de injertos óseos, el uso de materiales bioactivos (por ejemplo, proteínas derivadas de la matriz del esmalte como Straumann® Emdogain®), otros biomateriales o una combinación de los métodos anteriores (3).

Con los avances actuales de la Ingeniería tisular, que utiliza combinaciones de células, biomateriales y/o factores de crecimiento, los autores proporcionaron tratamientos novedosos que utilizan también la terapia celular y génica para mejorar la reconstrucción del tejido periodontal y su integración biomecánica (3).

Para entender mejor el procedimiento de regeneración tisular y la estrecha relación del diente con el periodonto, una comprensión exhaustiva de la biología periodontal y de los mecanismos embrionarios es fundamental.

5.2 Anatomía periodontal, embriología e histología

5.2.1 Formación del periodonto

La formación del diente es un proceso mediado por más de 300 genes; es un proceso secuencial que resulta de una interacción recíproca entre el epitelio dental (células epiteliales ectodérmicas) y las células ectomesenquimales derivadas de la cresta neural. Esta comunicación celular inicia el desarrollo de los dientes desde la yema dental, en el cual

el ectodermo se engrosa, brota, crece y se pliega, hasta los estadios de casquete y campana, para formar la compleja forma de la corona del diente (2–4)

La histodiferenciación tisular se produce en el estadio de campana tardía y el desarrollo de los tejidos periodontales inicia cuando las células del epitelio dental interno y externo proliferan a partir del asa cervical del órgano del esmalte para formar una doble capa de células conocida como vaina epitelial radicular de Hertwig (VERH) (3).

Esta vaina epitelial separa las células de la papila dental del folículo o saco dental. Las células ectomesenquimales de la papila dental se diferencian en odontoblastos para formar la dentina radicular, mientras que los ameloblastos son de origen ectodérmico y producen esmalte. Tras lo cual las células de la vaina radicular secretan una fina matriz de proteínas sobre la superficie de la dentina. Durante la formación radicular, las porciones de la vaina epitelial situadas en la parte coronal van a desintegrarse; este evento permite que las células ectomesenquimales del folículo dental se adhieran a esta matriz proteica y se diferencien en cementoblastos (5). El desarrollo radicular continúa con la deposición continua de cemento hacia apical por los cementoblastos. La desintegración de la VERH deja unos fragmentos, llamados los Restos celulares Epiteliales de Malassez REM, los cuales permanecerán en el ligamento periodontal durante toda la vida (3).

La vaina radicular epitelial de Hertwig es inductora y modeladora de la formación radicular, pero también tiene papel importante en la formación del periodonto. Los haces de fibras de colágeno, llamados “fibras de Sharpey”, se incrustan en el cemento recién formado. Este proceso desencadena la formación del ligamento periodontal por fibroblastos, procedentes del folículo dental. El haz óseo, la porción del proceso alveolar que recubre el alveolo dentario, está formado por osteoblastos activos procedentes del folículo dental. Por último, la inserción de las fibras de Sharpey en este hueso recién formado completa el desarrollo del complejo de inserción del periodonto. La formación coordinada de cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar, junto con la

transformación del epitelio reducido del esmalte en epitelio sulcular y de unión durante la erupción dental, dan lugar al periodonto completo (3).

El proceso de formación durante la transición de la corona a la raíz y la formación radicular, menos conocidos que el de la corona dental, es modulado y regulado por una serie de interacciones durante la transición epitelio-mesénquima. Las principales vías de señalización que median la comunicación celular provienen de las familias del factor de crecimiento transformante β junto con las proteínas morfogenéticas óseas, del factor de crecimiento de fibroblastos, Hedgehog y Wnt. Estas moléculas trabajan con múltiples factores de transcripción para mediar las interacciones (4,6)

5.2.2 Componentes del periodonto

El periodonto es una unidad funcional compleja que une el diente con el hueso circundante. Está formado por dos tipos de tejido conectivo blando (la encía marginal y el ligamento periodontal) y dos tipos de tejido duro (el hueso alveolar y el cemento radicular). Es un sistema biológico funcional que sufre cambios morfológicos con el envejecimiento individual o sometido a diferentes procesos patológicos, y que protege sus elementos de las infecciones (3,7).

El hueso alveolar maduro, o proceso alveolar, se considera la parte externa del periodonto y se fija al cemento a través del ligamento periodontal (LP). Está sujeto a un proceso de remodelación durante la función normal y durante el aumento de la carga mecánica, que depende de un delicado equilibrio entre la formación y la resorción óseas. La resorción ósea está regulada por el sistema RANK/RANKL/OPG. La expresión del factor estimulante de colonias de macrófagos desempeña un papel esencial en este sistema regulador. Además, se ha demostrado que varias citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento regulan la expresión de RANKL y OPG (2).

El cemento radicular es un tejido duro avascular, que cubre la superficie radicular del diente; su grosor va aumentando desde la unión cemento-esmalte hacia la región apical. Es un tejido mayoritariamente inorgánico, compuesto principalmente de hidroxapatita cálcica (45-50%) pero también de fosfato cálcico amorfo, en una matriz orgánica formada por colágeno (tipo I, III y XII), proteoglicanos, glicoproteínas y agua. El cemento se clasifica en dos tipos: acelular o primario, principalmente en la porción cervical radicular, y celular o secundario, desde el tercio medio hasta la porción apical (3,7).

El ligamento periodontal es un tejido vascularizado y organizado en haces, que proporciona conexión entre dos superficies mineralizadas y capaz de amortiguar fuerzas elevadas. Tiene función de movilidad para el diente (movimientos masticatorios, de ortodoncia), de barrera ante patógenos externos y función propioceptiva durante la masticación. Es un tejido fibroso compuesto por células en una matriz extracelular de fibras colágenas (colágeno tipo I y III, en menor parte) y no colágena. Las células son las células óseas (implicados en la remodelación ósea), fibroblastos, restos de células epiteliales de Malassez, macrófagos, células endoteliales, células mesenquimales indiferenciadas y cementoblastos (en la interfase del cemento) (3,7,8).

La encía está formada por un epitelio queratinizado y una lámina propia de tejido conjuntivo subyacente (base firme y función inmunológica) unida al hueso, que juntos cumplen funciones importantes en la protección, soporte y función de la cavidad oral (3,7).

5.2.3 Capacidad de reparación y de regeneración del periodonto

Una lesión en el diente y/o en los tejidos periodontales o una infección pueden iniciar un proceso que conduzca a la pérdida de los tejidos dental y periodontales. El grado de deterioro de la estructura y la función del conjunto depende del tipo, la gravedad y la duración de la lesión (2).

Las técnicas no quirúrgicas actuales, tienen como objetivo eliminar el tejido enfermo y limpiar la superficie radicular para favorecer la reinserción de los tejidos. Suelen dar lugar a un proceso de reparación, que es la cicatrización de la zona dañada mediante la formación de un epitelio de unión largo. Esta unión no es fisiológica, no proporciona una conexión fuerte y suele tener una serie de limitaciones; no produce regeneración, por tanto, tiene un efecto limitado en la resolución de la movilidad dental pre-existente, puede producir recesión gingival (resultado antiestético) y, por último, hay una mayor predisposición a la recurrencia de la enfermedad periodontal (2) .

Para una regeneración tisular completa, los eventos deben evolucionar de una manera ordenada, programada, temporal y espacial, imitando las fases del desarrollo del periodonto (3). La regeneración periodontal es un proceso muy impredecible y no todas las técnicas producen una regeneración total de los tejidos. Cualquier intervención quirúrgica crea un proceso de cicatrización en cuatro fases superpuestas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación tisular. Para obtener una regeneración clínicamente significativa, los siguientes principios deben ser reunidos: provisión del espacio, estabilidad de la herida y condiciones para la cicatrización rápida por intención primaria (2,9).

5.3 Las terapias regenerativas

5.3.1 La regeneración tisular guiada (RTG)

La regeneración tisular guiada (RTG), considerada como el “*patrón de oro*”, consiste en la colocación de una membrana-barrera entre el colgajo quirúrgico y la superficie radicular del diente. Esta técnica permite el reclutamiento celular de forma selectiva en una primera etapa y la regeneración del periodonto en una segunda. La membrana impide la penetración de los tejidos blandos (epitelio y tejido conectivo gingival) en la zona de

cicatrización, estabiliza el coágulo sanguíneo y promueve estabilidad al material de relleno. Es una técnica que a menudo se combina con injertos óseos, según la configuración del defecto (3,9).

Una membrana-barrera debe tener buenas propiedades mecánicas y físicas para permitir su colocación in vivo, prevenir su colapso en el defecto periodontal así que un adecuado perfil de degradación para obtener el resultado deseado. Se clasifican por su composición o por su capacidad de degradación. Las membranas no reabsorbibles, como las de politetrafluoroetileno (PTFE) reforzadas o no con titanio, garantizan el mantenimiento del espacio necesario para la regeneración tisular, son inertes y biocompatibles, pero requieren una segunda intervención quirúrgica, lo que implica dolor y/o incomodidad para el paciente. Las membranas reabsorbibles son fáciles de uso, se degradan progresivamente y reducen el riesgo de infección bacteriana: son membranas basadas en poliéster, como el ácido poliláctico y sus copolímeros, membranas de celulosa oxidada o membranas de colágeno (7,10,11).

Con los avances en el campo de la nanotecnología y la ingeniería tisular, algunas investigaciones recientes presentaron nuevas membranas biomodificadas, que no sólo cumplan los requisitos básicos, sino que liberen biomoléculas (por ejemplo, antimicrobianos y factores de crecimiento) y/o células madre para amplificar el potencial regenerativo (10,11).

5.3.2 Biomateriales utilizados en la regeneración periodontal

- **5.3.2.1 Las proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®)**

El derivado de la matriz del esmalte es un complejo proteico constituido principalmente por amelogeninas; proteínas que desempeñan un papel central en la formación y maduración del esmalte (90% de las proteínas de la matriz del esmalte) (12). Presenta características únicas; tienen una influencia significativa en el comportamiento de

muchos tipos de células, tiene el potencial de inducir la cementogénesis y la angiogénesis, al tiempo que modula la cicatrización de los tejidos periodontales (13,14). Por otra parte, debido a sus actividades como factor de crecimiento, posee propiedades osteoinductivas. Se puede combinar con otros procedimientos terapéuticos; el desbridamiento por colgajo, con injertos óseos (efecto sinérgico), con la RTG o con biomateriales como la hidroxiapatita junto al β -fosfato tricálcico, que tiene muy buenos resultados (15).

El único producto comercializado se denomina Emdogain®; se considera uno de los materiales estándares recomendados para el tratamiento de los defectos periodontales intraóseos, para procedimientos de cobertura radicular y para la reimplantación de dientes, desde hace casi dos décadas (12).

- **5.3.2.2 Uso de injertos óseos**

Los injertos óseos suelen considerarse el "patrón oro" para la sustitución ósea, sobre todo los autoinjertos. Se pueden clasificar en cuatro grupos: los autoinjertos, los aloinjertos (fresco congelado, liofilizados mineralizados o desmineralizados), los xenoinjertos (Bio-Oss® por ejemplo) y los aloplásticos (hidroxiapatita, fosfato tricálcico, polímeros, vidrio bioactivo o cerámicas), biomateriales sustitutivos del injerto óseo naturales, sintéticos o biocompatibles (16,17).

- **5.3.2.3 Otros biomateriales**

Los factores de crecimiento desempeñan un papel crucial en la regeneración de los tejidos dentales: son mediadores polipeptídicos que controlan la proliferación celular, la quimiotaxis, la diferenciación guiada de las células y la síntesis de matriz durante la cicatrización de heridas y/o la regeneración tisular. También, ejercen importantes funciones en la homeostasis del tejido conjuntivo durante la inflamación y la fibrosis. Son varios y para su uso, es necesario saber qué factores de crecimiento son adecuados. Muchos ensayos

preclínicos y de fase I/II han demostrado que un amplio espectro de factores de crecimiento puede acelerar y mejorar la regeneración periodontal y ósea (7).

El plasma rico en plaquetas (PRP), se define como "un pequeño volumen de plasma autólogo con una alta concentración de plaquetas" y representa una importante fuente de factores de crecimiento. Se utiliza como tal o combinado con sustitutos óseos para la reconstrucción, el tratamiento de defectos periodontales y de alvéolos post- extracción. Tiene un bajo coste, está altamente disponible y estable durante 8 h cuando se mezcla con anticoagulante. Su resistencia mecánica es baja, lo que dificulta su manipulación durante la implantación. Los factores de crecimiento se liberan rápidamente, lo que podría limitar el grado de estimulación de la regeneración ósea (18).

El plasma rico en fibrina (PRF) es un biomaterial natural de fibrina enriquecido con plaquetas, que contiene además de los factores de crecimiento del PRP, el factor de necrosis tumoral α y citoquinas (IL-1 β , IL-6 y IL-4). Tiene varias ventajas: es un producto disponible, fácil de obtener y de manipular, con bajo coste y ausencia de necesidad de anticoagulantes. Se puede utilizar como coágulo o como membrana en la RTG, en combinación con aloinjertos. Se demostró que el PRF estimula la proliferación de osteoblastos, células del ligamento periodontal y fibroblastos gingivales, lo que indica su capacidad en la regeneración periodontal (18).

5.4 Ingeniería tisular con células madre

En las últimas décadas se ha avanzado mucho en el conocimiento, extracción y utilización de células madre humanas. Existe tres tipos de células madre: embrionarias (pluripotentes), adultas o inducidas. Las células madre embrionarias e inducidas tienen obstáculos técnicos y éticos: no son fáciles de controlar y pueden formar tumores tras su inyección (19). Sin embargo, diferentes tipos de células madre postnatales residen en numerosos tejidos mesenquimales, denominadas células madre mesenquimales (CMM).

Los científicos utilizaron células madre derivadas de varios tejidos: médula ósea, sangre, tejido conectivo, tejido adiposo, tejidos dentales, glándulas (19,20). La población de CMM pose características únicas e ideales; producen moléculas bioactivas que pueden promover la proliferación de células madre/progenitoras, modulan la diferenciación celular, potenciar la angiogénesis, poseen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, son capaces de regular la comunicación y la función intercelular (21). Varias poblaciones de células madre distintas se han aislado de los tejidos dentales (19,21,22), resumidas en la siguiente tabla 1. Son células indiferenciadas que tienen una alta capacidad de proliferación y de diferenciación en células especializadas cuando están estimuladas por señales externos e internos y son fáciles de acceso; lo que hacen de ellas una fuente atractiva para la regeneración tisular (3,20).

Tabla 1: Características de las células mesenquimales dentales.

Tipo de células madre dentales	Origen y primer aislamiento	Función primaria	Diferenciación in vitro Características principales
CMPD	Pulpa del diente permanente, 2000	Formación de dentina	-Osteoblastos, adipocitos, odontoblastos, células de la cresta neural. -Multipotencia, capacidad de proliferación mayor a las células madre provenientes de la médula ósea.
CMLP	Ligamento periodontal, 2004	Soporte periodontal	-Osteoblastos, adipocitos, fibroblastos, osteoblastos, cementoblastos -Formación de tejidos parecidos al ligamento periodontal y al cemento <i>in vivo</i> .
CMPDD	Tejido pulpar del diente deciduo, 2003	Secreción de la matriz mineralizable de la dentina	-Osteoblastos, adipocitos, odontoblastos, células neurales, hepatocitos, células endoteliales. - Capacidad de proliferación y diferenciación mayor las células madre provenientes de la médula ósea y CMPD.
CMFD	Folículo dental del diente en formación, 2002	Desarrollo dental	-Osteoblastos, adipocitos, cementoblastos, células neurales.
CMPA	Papila apical del diente en formación, 2006	Fuente primaria de odontoblastos en la región radicular	-Osteoblastos, adipocitos odontoblastos, células neurales, hepatocitos.

Existen otras células madre orales potenciales para la restauración de tejidos periodontales, extraídas de glándulas salivales, de la mucosa oral, de la encía y del periostio. Aún no está claro su capacidad de diferenciación y su capacidad de regeneración in vivo (22).

La médula ósea constituye una de las principales fuentes de células madre para regenerar el periodonto; estas células se pueden diferenciar a células progenitoras para el ligamento periodontal, tienen una gran capacidad de diferenciación osteogénica y tienen disponibilidad. Sin embargo, el acceso supone incomodidad para el paciente, por el aspirado de médula ósea de la cresta ilíaca (19,20).

Por sus propiedades, las células madre odontogénicas están involucradas en la regeneración de distintos tejidos periodontales comprometidos o perdidos. Algunos estudios in vitro mostraron que estas células tienen la capacidad de formar nuevos tejidos como dentina, cemento o hueso alveolar. Aunque los tejidos dentales presenten una fuente de células madre accesible, los métodos de obtención suponen la extracción del diente entero o de la pulpa dental (19). También, un obstáculo importante que limita el uso clínico de las células madre dentales para la regeneración tisular es la heterogeneidad de la población celular y la incapacidad de establecer condiciones óptimas de crecimiento y diferenciación in vitro, lo que puede dar lugar a una reproducibilidad deficiente de los resultados terapéuticos (3).

Para que la ingeniería tisular periodontal tenga éxito se requieren los siguientes factores esenciales: un suministro adecuado de células progenitoras apropiadas con capacidad de diferenciación (osteoblastos, cementoblastos y fibroblastos); las señales apropiadas para modular la diferenciación celular y la neogénesis tisular; así que una matriz extracelular tridimensional conductora para apoyar estos procesos (3,19)



6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

6.1 Justificación

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a los tejidos de soporte de los dientes, es una de las principales causas de pérdida dental en adultos. A medida que la enfermedad progresa, se produce una pérdida de hueso alveolar, que puede llevar a la pérdida de dientes y a una disminución de la calidad de vida del paciente. La regeneración tisular guiada (RTG) es una técnica que se utiliza para tratar la periodontitis avanzada con el fin de estimular la regeneración de los tejidos periodontales. Aunque la RTG se ha utilizado con éxito en la práctica clínica con diferentes combinaciones de biomateriales, aún existe controversia sobre cuál es el mejor enfoque.

Las células madre dentales tienen la capacidad de diferenciarse en diferentes tipos de células; lo que las hace muy atractivas en la aplicación clínica para la regeneración periodontal, aunque todavía se necesitan más estudios para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de esta terapia. Estas células se han utilizado en estudios preclínicos y clínicos para la regeneración de los tejidos periodontales, y los resultados han sido alentadores. Tienen varias ventajas para la regeneración de los tejidos periodontales en comparación con otras terapias regenerativas. En primer lugar, se pueden obtener fácilmente a partir de diferentes tejidos orales, lo que reduce la necesidad de técnicas invasivas para obtenerlas. En segundo lugar, tienen una alta capacidad de diferenciación y proliferación, lo que permite su uso en grandes defectos periodontales. Por fin, poseen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, lo que les convierte en una terapia prometedora.

Por lo tanto, una revisión sistemática que compare el éxito de la Regeneración Tisular Guiada combinada con Bio Oss® con células madre orales versus en pacientes con

defectos periodontales podría proporcionar información importante para la toma de decisiones clínicas y mejorar el resultado del tratamiento.

Además, la revisión sistemática permitiría identificar cualquier brecha en el conocimiento actual y destacar áreas de investigación futura. Por lo tanto, podría ser de gran utilidad para los profesionales de la salud oral que se dedican a la regeneración periodontal.

5.2 Hipótesis

Se espera que las terapias con células madre dentales en pacientes con pérdida ósea proporcione una mayor ganancia del nivel de inserción clínica regeneración de los tejidos periodontales y/o una mayor ganancia ósea en comparación con los sometidos a una terapia regenerativa periodontal de Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss®. La hipótesis se basa en la capacidad de las células madre dentales para diferenciarse en diversos tipos de células que forman los tejidos periodontales, incluyendo cemento, hueso y ligamento periodontal. Al utilizar células madre dentales en combinación con cirugías periodontales, se espera que estas células se integren en el tejido periodontal y promuevan su regeneración. Además, se espera que la utilización de células madre dentales disminuya la probabilidad de rechazo o de infección en comparación con los biomateriales convencionales, lo que podría favorecer la regeneración del tejido y la ganancia ósea.



7. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Evaluar la ganancia del nivel de inserción clínica de la Regeneración Tisular Guiada con Bio-Oss® versus con terapias regenerativas combinadas con células madre dentales.

Objetivos secundarios

1. Analizar la ganancia ósea radiográficamente de la Regeneración Tisular Guiada con Bio-Oss® versus con terapias regenerativas combinadas con células madre dentales.
2. Describir las complicaciones derivadas del procedimiento de Regeneración Tisular Guiada con Bio-Oss® versus con terapias regenerativas combinadas con células madre dentales.



8. MATERIAL Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses) (23).

8.1 Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron la base de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre paciente con pérdida ósea y destrucción de los tejidos periodontales que hubieran recibido una terapia regenerativa con células madre dentales versus una terapia de Regeneración Tisular Guiada hasta enero 2023 para responder a la siguiente pregunta: *¿En los pacientes que presentan defectos periodontales en los que se les hubiera realizado una terapia regenerativa periodontal, la regeneración tisular con células madre dentales obtiene una mayor ganancia del nivel de inserción clínica y/o mayor ganancia ósea de los tejidos periodontales que la Regeneración Tisular Guiada con Bio-Oss®?*

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- **P** (población): Pacientes sanos con defectos periodontales intraóseos.
- **I** (intervención): Regeneración periodontal utilizando células madre de origen dental.
- **C** (comparación): Regeneración periodontal utilizando la Regeneración Tisular Guiada combinada con Bio-Oss®.
- **O** (resultados):
 - O1: Ganancia de nivel de inserción clínica (NIC);
 - O2: Ganancia ósea;
 - O3: Complicaciones y/o limitaciones relacionadas con la terapia regenerativa.

8.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios clínicos prospectivos y retrospectivos, serie de casos; estudios sobre individuos humanos; Publicaciones en inglés, español o francés; Publicados hasta enero de 2023.

- **Tipo de Paciente:** Individuos sanos (sin enfermedad sistémica que pueden influir en los resultados de la terapia regenerativa) con enfermedad periodontal, incluyendo pérdida ósea y defectos intraóseos de una hasta tres paredes.

- **Tipo de Intervención:** Procedimiento de regeneración periodontal con terapia regenerativa combinada con células madre de origen dental; Número de defectos periodontales tratados ≥ 4 ; Seguimiento mínimo de 3 meses tras la cirugía; Estudios que detallan los métodos experimentales (técnica quirúrgica, origen de las células madre dentales).

- **Tipo de Control:** Procedimiento de Regeneración Tisular Guiada combinada con Bio Oss®; Número de defectos periodontales tratados ≥ 4 ; Seguimiento mínimo de 3 meses tras la cirugía; Estudios que detallan los métodos experimentales (técnica quirúrgica).

- **Tipo de Variables de Resultados:** Estudios que proporcionaran datos relacionados con la efectividad de la regeneración de los tejidos periodontales: la ganancia del nivel de inserción clínica, la ganancia ósea y/o la regeneración de todos los tejidos periodontales y sobre las limitaciones y/o complicaciones postoperatorias relacionadas con el procedimiento de regeneración según la técnica.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios que realizaron otros procedimientos quirúrgicos de regeneración (regeneración de lesiones periapicales, técnicas de preservación del alvéolo y de aumento de la cresta alveolar, técnica “sandwich”), estudios con defectos de furcas o defectos óseos severos (atrofia maxilar), estudios que incluyen pacientes con

trastornos sistémicos (Diabetes Mellitus), estudios que utilizan células madres extraorales, estudios que no utilizan nuestras variables (estudios únicamente histológicos).

8.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “periodontitis”, “intrabony defects”, “guided tissue regeneration, periodontal”, “GTR”, “bovine bone mineral”, “Bio Oss”, “xenogenic graf”, “mesenchymal stem cells”, “dental pulp stem cells”, “dental follicle stem cells”, “periodontal ligament stem cells”, “bone regeneration”, “bone gain”, “clinical attachment gain”, “CAL gain”, “defect fill”.

Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (“chronic periodontitis”[MeSH] OR intrabony defect OR periodontal defect) AND (((“guided tissue regeneration, periodontal”[MeSH] OR GTR) AND (xenogenic graft OR bovine bone mineral OR "Bio Oss" OR xenograft)) OR (mesenchymal stem cell OR dental follicle stem cell OR periodontal ligament stem cell OR dental pulp stem cell))) AND (CAL gain OR clinical attachment level OR bone gain OR defect fill).

La búsqueda en SCOPUS fue la siguiente: (TITLE-ABS-KEY ((chronic AND periodontitis) OR (intrabony AND defect) OR (periodontal AND defect)) AND TITLE-ABS-KEY (((guided AND tissue AND regeneration) OR (gtr) AND (xenogenic AND graft) OR (bovine AND bone AND mineral) OR ("Bio Oss") OR (xenograft)) OR ((mesenchymal AND stem AND cell) OR (dental AND foll

icle AND stem AND cell) OR (periodontal AND ligament AND stem AND cell) OR (dental AND pulp AND stem AND cell)) AND TITLE-ABS - KEY ((cal AND gain) OR (clinical AND attachment AND level) OR (bone AND gain) OR (defect AND fill))) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: (chronic periodontitis) OR (intrabony defect) OR (periodontal defect) (All Fields) AND ((guided tissue regeneration) OR (GTR)) AND ((xenogenic graft) OR (bovine bone mineral) OR ("Bio Oss") OR (xenograft)) OR ((mesenchymal stem cell) OR (dental follicle stem cell) OR (periodontal ligament stem cell) OR (dental pulp stem cell)) (All Fields) AND (CAL gain) OR (clinical attachment level) OR (bone gain) OR (defect fill) (All Fields) and English (Languages).

En la Tabla 2 incluida en el apartado de Anexos se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios. Una búsqueda manual fue también realizada en las bibliografías de todos los artículos a texto completo revisados, en revisiones sistemáticas anteriores y en las siguientes revistas de sitios web oficiales: Journal of Periodontology y Journal of Clinical Periodontology.

8.4 Proceso de selección de los estudios

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. Dos revisores (LD y RP) realizó la evaluación de la elegibilidad de forma independiente y estandarizada a ciegas.

- Tras la eliminación de los duplicados, se realizó una revisión de los títulos con el objeto de eliminar las publicaciones irrelevantes.

-
- En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según: el tipo de estudio, el tipo de intervención, los tamaños de las muestras y los resultados y sus variables.
 - Por último, se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios. Los desacuerdos entre los revisores, en cada una de las fases, se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado (EF).

8.5 Extracción de datos

La siguiente información fue dispuesta en una hoja de extracción de los datos y se dispuso en una tabla. Un revisor (LD) extrajeron de forma independiente los datos de los estudios incluidos. Para cada estudio incluido, se extrajo información sobre: las características del estudio (autores y año de publicación), el tipo de estudio (randomizado controlado, estudio prospectivo controlado o no controlado, serie de casos), el tamaño de la muestra (número de individuos), el número de defectos (si el estudio lo precisa), el tipo de defecto óseo (si el estudio lo precisa), el tipo de procedimiento y características (si se trata de RTG, precisar el tipo de membrana), el tipo de célula madre dental (origen), la ganancia del nivel de inserción clínica final (en milímetros), la ganancia ósea de tejidos periodontales radiográficamente o clínicamente (en milímetros y/o porcentaje), las complicaciones postoperatorias relacionadas con el procedimiento de RTG o terapia con células madre dentales (número, tipo de complicación y evolución o tratamiento de la misma), el tiempo de seguimiento tras la cirugía (en meses).

Variable principal

- **Ganancia del nivel de inserción clínica (NIC):** diferencia de los valores del nivel de inserción clínica en sentido vertical (medida lineal en milímetros que se refiere a la distancia entre el límite amelo-cementaria (LAC) y la unión del tejido conectivo y con la

raíz del diente) antes y después del procedimiento quirúrgico. Se realiza clínicamente con una sonda periodontal calibrada y mide la magnitud de la pérdida de soporte. El análisis debe ser detallado, cuidadoso e individual a cada individuo.

La forma de medición de esta variable principal de cada uno de los estudios se describe en la Tabla 3 en el apartado de Anexos.

Variables secundarias

- **Ganancia ósea radiográfica:** detección de cambios radiográficos gracias a radiografías periapicales o con Tomografía Computarizada realizadas antes y después del procedimiento quirúrgico (aumento de la densidad ósea y de la radioopacidad, aumento vertical y/o horizontal óseo, relleno del defecto óseo). Se mide en milímetros o en porcentaje.
- **Complicaciones y/o limitaciones del procedimiento de Regeneración Tisular Guiada:** se recogieron aquellas complicaciones reportadas asociadas al procedimiento quirúrgico (incomodidad o dolor postoperatorio, reacciones inflamatorias y/o inmunitarias indeseadas, dehiscencias del defecto y/o falta de regeneración, exposición de la membrana, recurrencia de la enfermedad periodontal). Se evalúa tras observación clínica o cuestionarios.

8.6 Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (LD) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideraras de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de

sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa; se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6 .

Los estudios de series de casos se evaluaron mediante la escala MOGA.

8.7 Síntesis de datos

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio.

Puesto que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de muestras con diferente número de defectos regenerados, fue necesario calcular la media ponderada con el fin de obtener unos resultados más representativos. En función del tipo de variable a estudiar, para el cálculo de la ponderación se dividió el número de defectos regenerados de cada estudio por el total de defectos regenerados de todos los estudios y se multiplicó por el valor de media reportada por cada estudio. Esto se hizo para todas las variables de resultado analizadas y para cada uno de los grupos de estudio; el grupo de Regeneración Tisular Guiada con Bio-Oss® y grupo de regeneración tisular con células madres.

Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.



9. RESULTADOS

9.1 Selección de estudios. Flow chart

Tras el ajuste por duplicados, nuestras búsquedas iniciales proporcionaron un total de 614 artículos: Medline – PubMed (n=180), SCOPUS (n=187) y Web of Science (n=246).

Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias).

De éstas, el cribado de títulos y la revisión de resúmenes excluyeron 328 artículos por no cumplir los criterios de selección. Tras examinar el texto completo de los 26 artículos restantes, se descartaron otras 11 referencias. Como resultado, 15 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig 1). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 4.

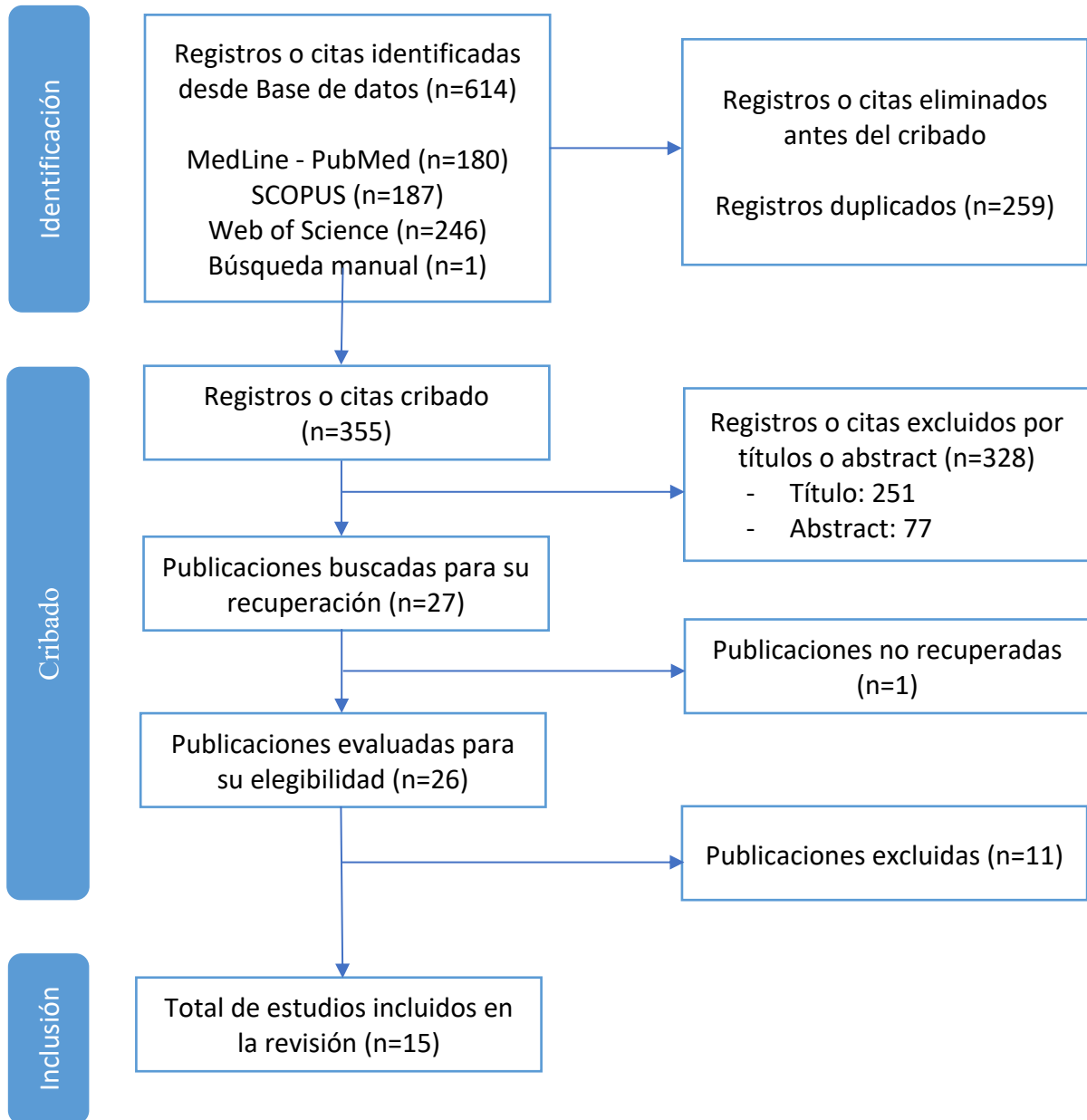


Fig 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 4. Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

Autor y año (núm. referencia)	Publicación	Motivo de exclusión
Feng F y cols. 2010 (24)	Oral Dis.	No aporta datos descriptivos de ganancia (presentación gráfica).

Shalini H y cols. 2018 (25)	J Indian Soc Periodontol.	No aporta datos descriptivos de ganancia (presentación gráfica).
Irokawa D y cols. 2017 (26)	BMC Research Notes	No aporta datos descriptivos de ganancia (presentación gráfica).
Sowmya NK y cols. 2010 (27)	J Indian Soc Periodontol.	Xenoinjerto de diferente marca.
Liñares A y cols. 2006 (28)	Journal of Clinical Periodontology	No especifica la marca del xenoinjerto.
Sculean A y cols. 2004 (29)	Clinical oral investigations	Estudio histológico. No datos sobre ganancia.
D'Aquino R y cols. 2009 (30)	European Cells and Materials	Estudio histológico. No datos sobre ganancia.
Hernández-Monjaraz B. 2018 (31)	Journal of International Medical Research	Serie de un caso.
Vandana K y cols. 2015 (32)	International Journal of Stem Cells	Serie de un caso.
Dorj O y cols. 2021 (33)	International Journal of Environmental Research and Public Health	Defectos periodontales de furcas.
Taheri M y cols. 2009 (34)	Australian Dental Journal	Defectos periodontales de furcas.

9.2 Análisis de las características de los estudios revisados

De los 15 artículos incluidos en la presente revisión, 10 fueron randomizados (35–44), 3 series de casos (45–47), 1 estudio prospectivo controlado no aleatorizado (48), 1 estudio clínico prospectivo sin control (49). En los estudios randomizados el paciente fue la unidad de asignación al azar.

Se trataron un total de 272 pacientes y 303 defectos periodontales: 70 defectos en 70 individuos con técnicas regenerativas periodontales con células madre dentales (40 con CMLP, 30 con CMPD) y 233 defectos en 202 humanos con la técnica de Regeneración Tisular Guiada combinada con Bio Oss® con membranas reabsorbibles (164 membranas de

colágena (135 Bio-Gide®, 15 Bio-Gide® modificada y 14 de otra marca), 59 membranas de PLA y/o PGA, 10 membranas amnióticas).

6 artículos describían técnicas regenerativas con el uso de células madre dentales. 9 artículos describían la técnica combinada de Regeneración Tisular Guiada con Bio-Oss®; 6 de estos estudiaron la eficacia del procedimiento de RTG/Bio Oss® frente a grupos controles (diferentes técnicas quirúrgicas o materiales), 3 hacían una comparativa entre diferentes tipos de membrana.

En la **Tabla 5** se describe las características de la muestra generales de los estudios incluidos.

Tabla 5. Características de los estudios revisados.

Variables de las características de los estudios		CM dentales	RTG/Bio Oss®	Total
Tipo de estudio	Estudio Controlado Aleatorizado	3	7	10
	Estudio prospectivo Controlado	0	1	1
	Estudio prospectivo no controlado	1	0	1
	Serie de casos	2	1	3
Nº Defectos (rango mínimo-máximo)		4-15	10-62	4-62
Tipo de células madre dentales	Derivadas del ligamento periodontal	40	-	-
	Derivadas de la pulpa dental	30	-	-
Total defectos		70		
Tipo de membrana	Colágena (Bio-Gide®)	-	135	-
	Colágena (Bio-Gide® modificada)	-	15	-
	Colágena (otra marca)	-	14	-
	PLA/PGA		59	
	Amniótica	-	10	-
Total defectos			233	

9.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para los estudios randomizados, 6 fueron considerado de alto riesgo de sesgo, 2 de riesgo de sesgo incierto y 2 de bajo riesgo de sesgo (**Tabla 6**). Para los estudios

observaciones no randomizados, 2 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo (**Tablas 6 y 7**). Para los estudios de series de casos un alto riesgo de sesgo fue considerado por la propia naturaleza del tipo de estudio (**Tabla 8** en Anexos). El sesgo de notificación fue el ítem de mayor riesgo de sesgo.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento participantes y personal (sesgo detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo notificación)	Otros sesgos
Camargo P y cols. (41)	+	?	+	+	+	-	?
Stavropoulos y cols. (43)	+	+	+	+	?	+	-
Tonetti L y cols. (39)	+	+	?	?	+	-	?
Kiany F y cols. (38)	+	+	+	+	+	+	?
Chen F y cols. (35)	+	+	+	+	?	?	-
Ferrarotti F y cols (36)	+	+	+	+	+	-	-
Górski B y cols. (37)	+	+	+	?	+	?	?
Sánchez N y cols. (42)	-	+	+	?	?	-	?
Liu K y cols. (40)	+	+	+	+	?	?	?
Vouros I y cols. (44)	+	+	+	+	+	?	?

Tabla 6: Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Pietruska MD y cols. (48)	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	9

Tabla 7: Medición del riesgo de sesgo de los estudios no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudio observacional con grupo control no randomizado.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no exhausta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Iwatta T y cols. (49)	-	-	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	7

Tabla 8: Medición del riesgo de sesgo de los estudios no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudio observacional cohorte sin grupo control.

9.4 Síntesis resultados

9.4.1 Ganancia del nivel de inserción clínica

En relación con los procedimientos de *Regeneración Tisular Guiada con Bio-Oss®*, los 9 estudios proporcionaron información sobre la ganancia del nivel de inserción final (37–41,43–45,48). Los resultados reportados oscilan entre 2.3 mm (SD1.337) (38) y 4.39 (SD 2.25)(44) y siendo la media ponderada de **3.41** mm.

En este grupo, diversos estudios han demostrado la eficacia de esta terapia combinada frente a grupos controles sin RTG, con diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos (39,41,43,44).

Todos los estudios de este grupo usaron membranas reabsorbibles y obtuvieron buenos resultados en la ganancia del nivel de inserción.

Dos estudios impregnaron el xenoinjerto con antibiótico (43,45) y uno reveló mejores resultados en cuanto a la ganancia del nivel de inserción: 3.08 ± 0.5 mm y 2.5 ± 1.0 mm, en los grupos RTG con Bio Oss® + ATB y RTG con Bio Oss® sin ATB, respectivamente (43).

Tres estudios compararon dos diferentes tipos de membrana con la terapia de RTG con Bio Oss® (37,38,44). Uno logró mejores resultados con el uso de una membrana modificada (membrana de colágena Bio Gide® perforada): 4.7 ± 2.1 mm versus 4.3 ± 1.3 mm con una membrana Bio Gide® normal, sin ser diferencias estadísticamente significativas (37). Un estudio cotejó un grupo expuesto a la técnica de RTG con el uso de una membrana amniótica (de origen fetal) frente a otro grupo con membrana de colágena Bio Gide® y otuvó como ganancia del nivel de inserción clínica a los 6 meses: 3.00 ± 1.76 mm y 2.3 ± 1.34 mm, respectivamente (38). En las muestras estudiadas, el tipo de membrana reabsorbible elegida no aportó resultados con diferencias estadísticamente significativas a nivel clínico.

Además, dos estudios reportaron resultados obtenidas tras un periodo de seguimiento de más de un año. Stavropoulos y cols. (45) obtuvo una ganancia de 4.1 (SD 1.6) mm a los 5 años versus 3.8 (SD 1.9) a los 12 meses. El otro obtuvo una ganancia de 3.1 (SD 2.97) mm a los 2 años versus 3.05 (SD 3.26) a los 12 meses (40).

En cuanto al grupo de *regeneración tisular con células madre dentales*, por lo que concierne a la ganancia del nivel de inserción clínica, los estudios realizados mostraron resultados oscilando entre 2.44 (SD 1.87) (42) y 5.0 (SD 1.2) (46), siendo la media

ponderada de **3.59** mm. El cálculo de la media ponderada para ambos grupos fue realizado para los resultados obtenidos a los 6 meses hasta los 12 meses. Un estudio que presentó resultados de la ganancia del nivel de inserción a los 3 meses no fue incluido en el cálculo de las medias ponderadas por la heterogeneidad de sus resultados respecto al resto de nuestros estudios (0.73 (SD 2.71)) (35).

En este grupo, Ferrarotti y cols. (36) demostró el beneficio proporcionado por las células madre dentales en procedimientos regenerativos frente a un grupo control, con diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos. Los defectos ganaron 4.6 (SD 1.4) mm con células madre dispuestas en un apósito de colágeno versus 2.8 (SD 1.7) sin células madre, después de 6 meses.

Dos estudios compararon un grupo de estudio con células madre embebidas en un Bio Oss® con un grupo control de xenoinjerto, pero no se reportó mayores resultados en términos de ganancia con la presencia de células progenitoras (35,42). Chen F y cols (35) estudió el beneficio aportado por células madre derivadas del ligamento periodontal dentro de un xenoinjerto de Bio Oss® y RTG, en comparación con RTG y Bio Oss®. No logró obtener mejores resultados en la ganancia del nivel de inserción clínica en el grupo test.

En líneas generales, las técnicas de RTG con Bio Oss® y las técnicas regenerativas con células madre dentales en defectos periodontales de una a tres paredes permiten obtener una ganancia del nivel de inserción clínica. Esto se evidencia con el cálculo de la media ponderada, la cual fue de 3.41 mm con RTG con Bio Oss® y de 3.59 mm con células madre dentales.

En la **tabla 7** se presentan los resultados descriptivos de nuestra variable principal del estudio, la ganancia del nivel de inserción clínico.

Tabla 7: Resultados descriptivos de la ganancia del nivel de inserción clínica recogida por los estudios.

Autores / año.	Número Defectos n=	Ganancia del nivel de inserción clínica (mm)		Seguimiento (meses)
		Media	SD	
ESTUDIOS RTG / Bio Oss®				
Camargo y cols. 2000 (41)	22	3.25	1.11	6
Pietruska MD. 2001 (48)	12	3.5	2.48	12
Stavropoulos A y cols. 2003 (43)	15	2.5	1.0	12
	15	3.08	0.5	12
Tonetti L y cols. 2004 (39)	62	3.3	1.7	12
Vouros I y cols. 2004 (44)	14	4.39	2.25	12
	14	3.71	1.36	12
Stavropoulos A y cols. 2005 (45)	15	3.8	1.9	12
	11	4.1	1.6	60
Kiany F y cols. 2015 (38)	10	2.3	1.34	6
	10	3.00	1.76	6
Górski B y cols. 2019 (37)	15	4.3	1.3	12
	15	4.7	2.1	12
Liu K y cols. 2021 (40)	14	2.85	3.05	6
	14	3.05	3.26	12
	14	3.1	2.97	24
TOTAL media ponderada (mm) a los 6-12 meses		3.41	-	-
TOTAL media ponderada (mm) a los > 12 meses		3.54 (24-60 meses)	-	-
ESTUDIOS células madre dentales				
Aimetti M y cols. 2015 (46)	4	4.7	1.45	6
	4	5.0	1.2	12
Chen F y cols. 2016 (35)	20	0.73	2.71	3
Aimetti M y cols. 2018 (47)	11	4.3	1.4	6
	11	4.7	1.7	12
Ferrarotti F y cols 2018 (36)	15	4.6	1.4	6
	15	4.5	1.9	12
Iwata T y cols 2018 (49)	10	2.5	2.6	6
Sánchez N y cols. 2020 (42)	10	2.44	1.87	12
TOTAL media ponderada a los 6-12 meses (mm)		3.59	-	-

9.4.2 Ganancia ósea

Once estudios del presente trabajo de investigación evaluaron la ganancia ósea de los procedimientos regenerativos (35–38,41,43,45–49).

En el grupo de *RTG combinada con Bio Oss®*, la ganancia ósea osciló entre 2.3 (SD 1.6) mm (48) y 5.1 (SD 1.3) mm (37), siendo la media ponderada de **3.9 mm**, tras un periodo medio de seguimiento de 6 hasta 12 meses. El estudio que registró el mayor tiempo seguimiento fue el de Stavropoulos A y cols. (45), con una ganancia ósea de 4.9 (SD 2.7) mm a los 60 meses (5 años).

En los estudios que compararon dos diferentes tipos de membrana con la terapia de RTG con Bio Oss®, no hubo resultados con diferencias significativas (37,38,44). Un estudio reportó que la adición de antibiótico al xenoinjerto permitió la obtención de mejores resultados; 4.7 (SD 0.4) mm de ganancia del nivel óseo vertical versus 2.8 (SD 0.7) mm para el grupo sin antibiótico (43).

En el grupo de *regeneración tisular con células madre dentales*, la ganancia ósea osciló entre 2.3 (SD 1.8) mm (49) y 4.2 (SD 1.9) mm (46), siendo la media ponderada de **3.2 mm**, tras un periodo medio de seguimiento de 6 hasta 12 meses.

Cuatro de los seis estudios reportaron datos en distintos momentos del estudio, en la cual la ganancia del nivel óseo evolucionó con el tiempo hacia mejores resultados, sin diferencias estadísticamente significativas (35,36,46,47).

A tenor de nuestros resultados, la técnica de Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss® evidencia una alta ganancia ósea mayor en los grupos de técnicas regenerativas con células madre dentales, aunque si con una diferencia que no parece ser clínicamente muy relevante.

En la **tabla 8** se presentan los resultados descriptivos de la ganancia ósea.

Tabla 8: Resultados descriptivos de la ganancia ósea recogida por los estudios.

Autores / año.	Número Defectos	Ganancia ósea		Seguimiento (meses)
ESTUDIOS RTG / Bio Oss®	n=	Media	SD	
Camargo y cols. 2000 (41)	22	3.74	0.82	6
Pietruska MD. 2001 (48)	12	2.3	1.6	12
Stavropoulos A y cols. 2003 (43)	13	2.8	0.7	12
	10	4.7	0.4	12
Tonetti L y cols. 2004 (39)	-	-	-	12
Vouros I y cols. 2004 (44)	-	-	-	12
Stavropoulos A y cols. 2005 (45)	10	4.7	2.0	12
	8	4.9	2.7	60
Kiany F y cols. 2015 (38)	10	3.5	1.35	6
	10	3.9	2.20	6
Górski B y cols. 2019 (37)	15	4.4	1.8	12
	15	5.1	1.3	12
Liu K y cols. 2021 (40)	-	-	-	-
TOTAL media ponderada (mm) a los 6-12 meses		3.9	-	
ESTUDIOS células madre dentales				
Aimetti M y cols. 2015 (46)	4	3.4	1.9	6
	4	4.2	1.9	12
Chen F y cols. 2016 (35)	20	2.31	4.38	3
	16	2.59	4.52	6
	19	2.71	4.68	12
Aimetti M y cols. 2018 (47)	11	3.3	1.8	6
	11	3.6	1.9	12
Ferrarotti F y cols 2018 (36)	15	3.7	1.1	6
	15	3.9	1.2	12
Iwata T y cols 2018 (49)	10	2.3	1.8	6
Sánchez N y cols. 2020 (42)	10	-	-	12
TOTAL media ponderada (mm) a los 6-12 meses		3.2	-	

9.4.3 Complicaciones y/o limitaciones

Trece estudios de la revisión reportaron informaciones sobre las complicaciones relacionadas con los procedimientos regenerativos. Pero solamente 7 de estos reportaron datos concretos y evaluables; 6 informaron datos relacionados con el procedimiento de RTG con Bio Oss® (37,41,43–45,48) y 1 con técnicas regenerativas con células madre dentales (49).

En cuanto a la técnica de RTG con Bio Oss[®], se informaron 61 complicaciones en 137 zonas injertadas (44.5%). Estas complicaciones cuantificables fueron todas debidas a la exposición temprana de la membrana, que se resolvió espontáneamente en 2-4 semanas (37,41,43–45,48).

En el grupo de RTG con RTG con Bio Oss[®], 3 estudios informaron de complicaciones leves relacionadas directamente con la técnica quirúrgica, pero ningún de estos precisó cifras evaluables. Estas complicaciones fueron: malestar, dolor postoperatorio, edema en la zona del defecto tratado, reacción inflamatoria leve, dificultad para hablar o comer (37–39). Otras complicaciones como infección de la zona del defecto, dehiscencia de la herida, volumen insuficiente del injerto o fracaso de la regeneración no fueron reportadas.

En el grupo de terapias regenerativas combinadas con células madre dentales, 5 de los 6 estudios informaron de complicaciones leves relacionadas directamente con la técnica quirúrgica. Las complicaciones en las fases iniciales de la cicatrización fueron: reacciones inflamatorias leves a nivel local, dolor leve-moderada, dolor intermitente, hipersensibilidad dental, dificultad al comer (35,42,46,47,49). Solo 1 estudio precisó cifras cuantificables; 6 pacientes sobre 10 experimentaron los signos o síntomas anteriores (49). Un estudio realizó pruebas bioquímicas, hematológicas y análisis de orina a las 2 semanas, 3 meses y 12 meses y no reportó cambios anormales en los valores obtenidos (35).

Trece de los 15 estudios informaron de las medidas postoperatorias para prevenir posibles complicaciones. Estas medidas consisten en una buena técnica de sutura de las heridas con hilos no reabsorbibles (retirada a las 2-3 semanas), la prescripción de analgésicos orales si dolor (Ibuprofeno o Paracetamol) y de un tratamiento con antibiótico sistémico durante 5-7 días, cambios en las medidas de higiene oral durante 4-6 semanas (enjuagues de clorhexidina al 0.12-0.2% dos veces al día, cuidado en el cepillado, uso de cepillo quirúrgicos) y revisiones periódicas de mantenimiento de una buena higiene oral durante el tiempo de seguimiento del estudio. (36–45,47–49).

Los resultados descriptivos sobre las complicaciones postoperatorias de los defectos regenerados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados descriptivos de las complicaciones recogida por los estudios.

Autores / año.	Complicaciones	No complicaciones	Número defectos regenerados
ESTUDIOS RTG / Bio Oss®			
Camargo y cols. 2000 (41)	6	16	22
Pietruska MD. 2001 (48)	5	7	12
Stavropoulos A y cols. 2003 (43)	18	12	30
Tonetti L y cols. 2004 (39)	-	-	-
Vouros I y cols. 2004 (44)	14	14	28
Stavropoulos A y cols. 2005 (45)	13	2	15
Kiany F y cols. 2015 (38)	-	-	-
Górski B y cols. 2019 (37)	3	12	15
	2	13	15
Liu K y cols. 2021 (40)	-	-	-
TOTAL	61	76	137
TOTAL media ponderada (%)	44.5%		
ESTUDIOS células madre dentales			
Aimetti M y cols. 2015 (46)	-	-	-
Chen F y cols. 2016 (35)	-	-	-
Aimetti M y cols. 2018 (47)	-	-	-
Ferrarotti F y cols 2018 (36)	-	-	-
Iwata T y cols 2018 (49)	6	4	10
Sánchez N y cols. 2020 (42)	-	-	-

En el apartado de Anexos se puede consultar las tablas completas correspondientes a cada una de las variables de estudio analizadas. Tabla 9: Revisión estudios clínicos sobre la ganancia del nivel de inserción clínica, obtenida con RTG y Bio Oss®. Tabla 10: Revisión estudios clínicos sobre la ganancia del nivel óseo obtenida con RTG y Bio Oss®. Tabla 11: Revisión estudios clínicos sobre las complicaciones postoperatorias de los defectos tratados con RTG y Bio Oss®. Tabla 12: Revisión estudios clínicos sobre la ganancia del nivel de inserción clínica, obtenida con procedimientos regenerativos con células madre dentales. Tabla 13: Revisión estudios clínicos sobre la ganancia del nivel óseo obtenida con procedimientos regenerativos con células madre dentales. Tabla 14: Revisión estudios

clínicos sobre las complicaciones postoperatorias de los defectos tratados con procedimientos regenerativos con células madre dentales.

10. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática proporciona información, basada en la evidencia científica, sobre el resultado de la regeneración periodontal mediante la técnica de Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss® en pacientes con defectos periodontales de una hasta tres paredes, comparada con técnicas regenerativas con células madre dentales autólogas. El objetivo de esta revisión fue de evaluar la ganancia del nivel de inserción clínica; y de forma secundaria analizar la ganancia ósea y las complicaciones postoperatorias de ambos procedimientos. La revisión comprendió un total de 15 artículos.

10.1 Ganancia del nivel de inserción clínica

El tratamiento de defectos intraóseos en pacientes periodontales es un problema clínico desafiante, por su alta prevalencia y la irreversibilidad del proceso de destrucción ósea. A lo largo de un tratamiento periodontal, la toma de decisión se realiza según unas medidas clínicas específicas: el nivel de inserción clínica, la profundidad de sondaje, la recesión gingival, la movilidad dental, la presencia de furcas, el índice de placa, el índice de sangrado así que el nivel óseo.

Los resultados de la presente revisión demuestran que, tanto la Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss® como las terapias regenerativas con células madre dentales, conllevan una mejora de los parámetros clínicos, con una ganancia del nivel de inserción clínica de 3.41 mm y 3.59 mm, respectivamente.

La RTG combinada con Bio Oss®, es una de las técnicas más utilizadas hoy en día. Aporta una mejoría de las medidas clínicas y resultados muy satisfactorios en la ganancia del nivel de inserción clínica. Los resultados obtenidos concuerdan con los resultados de Brodzikowska A y cols. (50), que obtuvo una ganancia del NIC de 4.54 (SD 1.1) mm después de 12 meses en 15 pacientes. Otro estudio randomizado controlado obtuvo un resultado de 3.5 (SD 1.8) mm después de 12 meses tras un procedimiento de RTG con Bio Oss®, frente a 2.5 (SD 1.4) mm para una cirugía a colgajo abierto sin la colocación de un injerto (51).

Además, estos resultados se pueden mantener en el tiempo hasta un periodo igual o superior a 5 años (52). Stavropoulos A y cols. realizó un estudio de seguimiento de otro estudio anterior incluido en nuestra revisión (43), en el cual afirmó que la ganancia del NIC después de 1 año pasa de ser de 2.5 (SD 2.5) mm (el xenoinjerto no está impregnado de antibiótico) y 4.1 (SD 1.8) mm (con antibiótico), a 2.3 (SD 2.1) mm y 4.1 (SD 1.6) mm, respectivamente al cabo de 6 años (53).

Un hallazgo interesante presente en dos estudios de nuestra revisión fue la observación de que la impregnación de Bio Oss® con 2 mg/ml de gentamicina antes de la implantación tendía a mejorar los resultados de la ganancia del NIC (43,45).

La investigación de Cieplik F y cols. (54), que se extiende sobre un periodo de 26 años después del tratamiento con RTG, enseñó que los pacientes diabéticos, los con poca higiene oral, los individuos con un historial de tabaquismo y los que no seguían un seguimiento de la terapia periodontal se asociaban con una peor supervivencia dental estadísticamente significativa. En contraste con estas observaciones, estos factores no parecieron influir en la ganancia del NIC en los estudios de nuestra revisión a corto plazo (39,43,45).

Los estudios incluidos en el grupo de procedimientos regenerativos con células madre dentales autólogas, con extracción previa de un diente, constituyen los primeros estudios clínicos realizados en humanos, para el tratamiento de defectos intraóseos. Sobre los tres ensayos clínicos controlados randomizados de este grupo, solo un estudio logró obtener mejores resultados al añadir microinjertos de células madre derivadas de la pulpa dental (CMPD) dentro de un andamio de colágeno, con una ganancia del nivel de inserción clínica de 4.5 (SD 1.9) mm versus 2.9 (SD 2.2) mm para el grupo control que recibió solo colágeno (36).

La pulpa dental proporciona suficiente tejido para la selección de células progenitoras sin un procedimiento previo de expansión del cultivo, lo que facilita la aplicación de la terapia periodontal basada en células. Aimetti M y cols. en dos series de casos, usaron un andamio de colágeno, material inerte e inactiva en la regeneración

periodontal y obtuvieron resultados de 5.0 (SD 1.2) mm (46) y 4.7 (SD 1.7) mm (47) a los 12 meses.

Sánchez N y cols (42) y Chen F y cols (35) implantaron células madre derivadas del ligamento periodontal (CMLP) en un xenoinjerto de origen bovino Bio Oss® y compararon los resultados con un grupo control en el cual los defectos fueron tratados solo con el xenoinjerto, pero no pudieron demostrar mejores resultados en el grupo de células madre. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, estos resultados fueron los primeros en demostrar que las intervenciones basadas en células son seguras para su uso dental humano en ensayos, aunque las terapias basadas en CMLP requieren una expansión ex vivo con suero animal para producir un número suficiente de células antes de su implantación (35).

La mejoría del nivel de inserción clínica es una herramienta clínica que permite tomar decisiones en el tratamiento y observar la evolución de la enfermedad periodontal. Sin embargo, los resultados deben interpretarse con precaución. La forma de medición es subjetiva, se realiza mediante una sonda periodontal calibrada y el resultado depende de la fuerza al sondaje, del biotipo gingival del individuo, del diámetro de la sonda y de la presencia de un biomaterial (41). Además, la naturaleza de la inserción clínica entre los tejidos neoformados y la superficie radicular del diente no se puede evaluar clínicamente. No es posible confirmar que realmente se haya producido regeneración periodontal en las zonas tratadas ya que no se puede presentar un análisis histológico por motivos éticos.

10.2 Ganancia ósea

Los parámetros radiográficos mostraron en ambos grupos una ganancia ósea tras la intervención quirúrgica, de 3.2 mm y 3.9 mm, para el grupo RTG con Bio Oss® y el grupo con células madre, respectivamente.

Los resultados de nuestra revisión concuerdan con los datos comunicados por otros autores, que demostraron una mejora similar de los parámetros radiográficos para

el grupo RTG con Bio Oss® . En efecto, la colocación de injertos en el lugar del defecto permite obtener resultados deseables en cuanto a la ganancia ósea, por sus capacidades biológicas y osteoconductoras. En la RTG, permite evitar el colapso de la membrana, favorecer el reclutamiento celular y promover la regeneración ósea (44,45).

Son necesarios más estudios histológicos para poder afirmar una verdadera regeneración periodontal, como demostraron Camelo M y cols. (55) y Nevins M y cols. (56) en sus estudios histológicos en los cuales demostraron que la colocación de Bio Oss® tuvo la capacidad de estimular la formación de nuevo hueso y cemento radicular. Sculan A y cols. (57), descubrió en 7 de 8 casos la formación de nuevo hueso, de cemento de tipo celular, de fibras colágenas insertadas perpendicularmente en el cemento recién formado en algunas zonas y la degradación total de la membrana tras un procedimiento de RTG con hueso particulado de origen bovino. Geistlich Bio-Oss® es un sustituto óseo natural con propiedades osteoconductoras; sin embargo, no existen pruebas sustanciales de que este producto conduzca a una regeneración ósea eficaz o predecible en defectos periodontales intraóseos.

Para el grupo con células madre dentales, en el estudio de Ferrarroti y cols. (36) cabe destacar que todas las zonas tratadas con CMPD con colágeno se rellenaron con tejido radiográfico similar al hueso, con un relleno óseo medio de 3.9 (SD 1.2) mm a los 12 meses, frente a solo 1.6 (SD 1.1) mm para el grupo control con colágeno. En dos series de casos, Aimetti y cols. también usaron CMPD implantadas en un andamio de colágeno y obtuvieron resultados similares (4.2 (SD 1.9) mm (46) y 3.6 (SD 1.9) mm (47)) a los 12 meses. Aunque no se pueden hacer afirmaciones definitivas sobre las propiedades tisulares conseguidas, los resultados descritos llevaron a los autores a plantear la hipótesis de que se produjo una regeneración ósea y/o periodontal.

Aunque la ganancia ósea puede ser aparente en una radiografía, es esencial ser cauteloso en la interpretación de estas imágenes, ya que no siempre indican una incorporación completa del injerto o biomaterial al hueso huésped. Una biopsia o estudio

histológico implica la extracción del diente para su posterior análisis, lo que no es posible desde un punto de vista ético en la clínica. Sin embargo, los cambios óseos radiográficos se han considerado un parámetro válido para demostrar clínicamente la eficacia de los procedimientos regenerativos (58).

10.3 Complicaciones postoperatorias

Los defectos periodontales intraóseos se trataron con éxito en ambos procedimientos. En cuanto al grupo de RTG con Bio Oss[®], todos los estudios de nuestra revisión incluyeron membranas de tipo reabsorbibles y la complicación más frecuente reportada fue la exposición temprana de esta (44.5%). En general, los resultados obtenidos no difieren de manera significativa según el tipo de membrana reabsorbible. La velocidad de degradación es un factor importante en el éxito de la RTG, debe ser la adecuada para que se produzca el efecto deseado y se sitúa generalmente entre 4 y 6 meses. Sin embargo, los cuidados adecuados antiinfecciosos pre y postoperatorios permiten controlar la infección de la posible membrana y obtener buenos resultados regenerativos.

Por lo general, las complicaciones fueron relacionadas todo el procedimiento quirúrgico. Las medidas pre y postoperatorias seguían el mismo protocolo en todos los estudios y ninguna complicación severa fue reportada.

10.4 Limitaciones del estudio

La presente revisión evidenció una falta de estudios clínicos comparativos randomizados en el grupo de técnicas regenerativas celulares ya que, de los 6 estudios incluidos en este grupo, únicamente 2 fueron controlados aleatorizados. Mientras que el grupo de RTG con Bio Oss[®], sobre 9 estudios, 7 fueron estudios controlados aleatorizados. La escasez de este tipo de diseño de estudio revela niveles bajos de evidencia según Richards D. (59). Lo que imposibilitó realizar un metanálisis que pudiera determinar si una

técnica era preferible. Por esta razón, los resultados aquí presentados deben interpretarse con cautela y se plantearon de manera descriptiva en cada grupo del estudio.

La falta de estudios en la literatura científica sobre la regeneración periodontal con células madre dentales también constituye un factor limitante de nuestra revisión. Sobre 15 artículos estudiados, solo 6 estudios entran en este grupo. Por esta razón, no pusimos clasificar este grupo por tipo de células madre dentales.

Otra limitación encontrada fue la variabilidad en el tiempo de seguimiento, así como la falta de datos acerca de la ganancia ósea y las complicaciones postoperatorias.

De igual manera, la forma de medir el defecto fue considerada como una de las limitaciones de la presente revisión ya que el método de medición de la ganancia ósea no fue similar en todos los estudios. Los métodos de medición de la ganancia ósea fueron realizados mediante radiografías periapicales, mediante tomografía computarizada o clínicamente tras una segunda intervención quirúrgica con una sonda periodontal calibrada o un calibrador. Esta falta de estandarización entre los métodos pudo explicar que el rango de milímetros de hueso fuera variable entre los autores. No obstante, los datos que se pudieron extraer de los artículos posibilitaron el cálculo de las medias de ganancia ósea final. Las medias calculadas no fueron aritméticas sino ponderadas para que cada una de las medias de los estudios contribuyera al resultado final en función del número de zonas injertadas intervenidas. Ello es imprescindible puesto que le confiere al resultado una mayor precisión.

Por supuesto, es difícil sacar conclusiones definitivas de estudios que utilizan diseños experimentales tan complejos, porque no está claro cómo los diferentes componentes afectan los resultados del tratamiento. Se debe tener precaución al comparar datos e interpretar datos de diferentes estudios que utilizan modalidades de tratamiento combinado, sobre todo en el grupo de células madre dentales.

10.5 Futuras líneas de investigación

Hoy en día, existen divergencias en el conocimiento completo de los mecanismos de la regeneración periodontal y sigue siendo un desafío clínico. Por otra parte, los efectos terapéuticos y la mayor disponibilidad de nuevas técnicas más eficaces prometen mayores posibilidades en el tratamiento de la destrucción tisular por periodontitis.

La Ingeniería tisular con células madre es una nueva y prometedora vía terapéutica que puede permitir la regeneración periodontal. Aunque aún quedan muchas cuestiones por resolver sobre la liberación celular, la inmunogenicidad celular, el uso de células autólogas o alogénicas, el control de los destinos celulares in vitro e in vivo y la rentabilidad, antes de que las terapias con células madre se conviertan en algo habitual, los clínicos deben seguir de cerca el progreso de estas tecnologías. Los datos obtenidos en los estudios muestran que los tratamientos autólogos basados en células madre para defectos periodontales intraóseos es seguro; sin embargo, se recomiendan ensayos clínicos más rigurosos para evaluar la eficacia de esta terapia e identificar materiales de andamiaje más adecuados para definir procedimientos de dosificación celular seguros y eficaces basados en ensayos controlados randomizados. Estudios anteriores han demostrado que la matriz ósea alogénica puede volver a generar hueso nuevo, cemento nuevo y un nuevo ligamento periodontal. Los biomateriales de origen humano podrían ser la primera opción como andamio para las células madre en futuros ensayos clínicos (60).

Para el momento, este tipo de terapia no es económicamente viable ni competitiva con las terapias actuales. La periodontitis no ha sido una prioridad en la investigación médica regenerativa basada en células madre debido a su naturaleza no mortal. Sin embargo, se está observando un creciente interés en el desarrollo de terapias regenerativas para abordar esta enfermedad y mejorar la salud periodontal de los pacientes.



11. CONCLUSIONES

Conclusión general

1. Tanto las técnicas regenerativas con células madre dentales autólogas como la técnica de Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss® para la regeneración de defectos periodontales permite obtener ganancias del nivel de inserción clínica, pero el grupo Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss® demostró una evidencia científica más sólida.

Conclusiones secundarias

1. Tanto las técnicas regenerativas con células madre dentales autólogas como la técnica de Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss® para la regeneración de defectos periodontales permite obtener resultados satisfactorios de ganancia ósea.
2. Las complicaciones relacionadas con ambos procedimientos, excluyendo las alteraciones relacionadas con intervenciones quirúrgicas en general, fueron principalmente la exposición temprana de la membrana para el grupo de Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss®.



12. BIBLIOGRAFÍA

1. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. Vol. 71, International Dental Journal. Elsevier Inc.; 2021. p. 462–76.
2. Bosshardt DD, Stadlinger B, Terheyden H. Cell-to-cell communication - periodontal regeneration. Clin Oral Implants Res. 2015 Mar 1;26(3):229–39.
3. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. Aust Dent J. 2014;59(SUPPL. 1):117–30.
4. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. J Cell Sci. 2003 May 1;116(9):1647–8.
5. Cho ML, Garant PR. Ultrastructural evidence of directed cell migration during initial cementoblast differentiation in root formation Cho M-I and Garant PR: Ultrastructural evidence of directed cell migration during initial cementohlast differentiation in root formation. Journal of Periodonlal Research. 1988.
6. Li J, Parada C, Chai Y. Cellular and molecular mechanisms of tooth root development. Vol. 144, Development (Cambridge). Company of Biologists Ltd; 2017. p. 374–84.
7. Andrei M, Dinischiotu A, Didilescu AC, Ionita D, Demetrescu I. Periodontal materials and cell biology for guided tissue and bone regeneration. Vol. 216, Annals of Anatomy. Elsevier GmbH; 2018. p. 164–9.
8. de Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. Vol. 52, Journal of Periodontal Research. Blackwell Munksgaard; 2017. p. 965–74.
9. Susin C, Fiorini T, Lee J, de Stefano JA, Dickinson DP, Wikesj UME. Wound healing following surgical and regenerative periodontal therapy. 2015.
10. Bottino MC, Thomas V. Membranes for Periodontal Regeneration-A Materials Perspective. Front Oral Biol. 2015;17:90–100.

-
11. Bottino MC, Pankajakshan D, Nör JE. Advanced Scaffolds for Dental Pulp and Periodontal Regeneration. Vol. 61, Dental Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 689–711.
 12. Esposito M. Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects (Review) [Internet]. 2011. Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
 13. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. Vol. 43, Journal of Clinical Periodontology. Blackwell Munksgaard; 2016. p. 668–83.
 14. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. Vol. 43, Journal of Clinical Periodontology. Blackwell Munksgaard; 2016. p. 668–83.
 15. Masaeli R, Zandsalimi K, Lotfi Z, Tayebi L. Using Enamel Matrix Derivative to Improve Treatment Efficacy in Periodontal Furcation Defects. Vol. 27, Journal of Prosthodontics. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 733–6.
 16. Liu J, Ruan J, Weir MD, Ren K, Schneider A, Wang P, et al. Periodontal bone-ligament-cementum regeneration via scaffolds and stem cells. Vol. 8, Cells. MDPI; 2019.
 17. Shue L, Yufeng Z, Momy U. Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers. Vol. 2, Biomatter. 2012. p. 271–7.
 18. Seciu AM, Craciunescu O, Stanciuc AM, Zarnescu O. Tailored Biomaterials for Therapeutic Strategies Applied in Periodontal Tissue Engineering. Vol. 28, Stem Cells and Development. Mary Ann Liebert Inc.; 2019. p. 963–73.
 19. Tatullo M, Marrelli M, Paduano F. The regenerative medicine in oral and maxillofacial surgery: The most important innovations in the clinical application of mesenchymal stem cells. Vol. 12, International Journal of Medical Sciences. Ivyspring International Publisher; 2015. p. 72–7.

-
20. Wang X, Chen J, Tian W. Strategies of cell and cell-free therapies for periodontal regeneration: the state of the art. Vol. 13, Stem Cell Research and Therapy. BioMed Central Ltd; 2022.
 21. Yang JW, Shin YY, Seo Y, Kim HS. Therapeutic functions of stem cells from oral cavity: An update. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–24.
 22. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. Vol. 33, Biomaterials. 2012. p. 6320–44.
 23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, PLoS Medicine. 2009.
 24. Feng F, Akiyama K, Liu Y, Yamaza T, Wang TM, Chen JH, et al. Utility of PDL progenitors for in vivo tissue regeneration: a report of 3 cases.
 25. Shalini HS, Vandana KL. Direct application of autologous periodontal ligament stem cell niche in treatment of periodontal osseous defects: A randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2018;22(6):503–5012.
 26. Irokawa D, Takeuchi T, Noda K, Goto H, Egawa M, Tomita S, et al. Clinical outcome of periodontal regenerative therapy using collagen membrane and deproteinized bovine bone mineral: a 2.5-year follow-up study. *BMC Res Notes*. 2017 Feb 17;10(1).
 27. Sowmya NK TKAMD. Clinical evaluation of regenerative potential of type I collagen membrane along with xenogenic bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects assessed with surgical re-entry and radiographic linear and densitometric analysis. *J Indian Soc Periodontol*. 2010 Jan;14(1):23–9.
 28. Liñares A, Cortellini P, Lang NP, Suvan J, Tonetti MS. Guided tissue regeneration/deproteinized bovine bone mineral or papilla preservation flaps alone for treatment of intrabony defects. II: Radiographic predictors and outcomes. *J Clin Periodontol*. 2006;33(5):351–8.

-
29. Sculean A, Stavropoulos A, Windisch P, Keglevich T, Karring T, Gera I. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with a bovine-derived xenograft and guided tissue regeneration. *Clin Oral Investig*. 2004;8(2):70–4.
 30. D’Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. *Eur Cell Mater*. 2009;18:75–83.
 31. Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Ledesma-Martínez E, Alcauter-Zavala A, Mendoza-Núñez VM. Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. *Journal of International Medical Research*. 2018 Jul 1;46(7):2983–93.
 32. Vandana KL, Desai R, Dalvi PJ. Autologous stem cell application in periodontal regeneration technique (SAI-PRT) using PDLSCs directly from an extracted tooth…an insight. *Int J Stem Cells*. 2015;8(2):235–7.
 33. Dorj O, Lee WF, Salamanca E, Pan YH, Wu YF, Hsu YS, et al. Guided tissue regeneration treatment yields better results in class ii furcations in the mandible than in the maxilla: A retrospective study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 2;18(14).
 34. Taheri M, Molla R, Radvar M, Sohrabi K, Najafi MH. An evaluation of bovine derived xenograft with and without a bioabsorbable collagen membrane in the treatment of mandibular Class II furcation defects. *Aust Dent J*. 2009 Sep;54(3):220–7.
 35. Chen FM, Gao LN, Tian BM, Zhang XY, Zhang YJ, Dong GY, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: A randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Feb 19;7(1).
 36. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2018 Jul 1;45(7):841–50.
 37. Górski B, Jalowski S, Górski R, Zaremba M. Treatment of intrabony defects with modified perforated membranes in aggressive periodontitis: subtraction

-
- radiography outcomes, prognostic variables, and patient morbidity. *Clin Oral Investig*. 2019 Jul 1;23(7):3005–20.
38. Kiany F, Moloudi F. Amnion Membrane as a Novel Barrier in the Treatment of Intrabony Defects: A Controlled Clinical Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015 May;30(3):639–47.
 39. Tonetti L, Np S, Je AP, Dubravec D, Rasperini G, Rossi R, et al. Clinical outcomes following treatment of human intrabony defects with GTR/bone replacement material or access flap alone A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2004;31:770–6.
 40. Liu K, Huang Z, Chen Z, Han B, Ouyang X. Treatment of periodontal intrabony defects using bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration with/without platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2021 Nov 1;92(11):1546–53.
 41. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Nedic M, Vasilic N, Wolinsky LE, et al. A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous. *J Clin Periodontol*. 2000;27:889–96.
 42. Sánchez N, Fierravanti L, Núñez J, Vignoletti F, González-Zamora M, Santamaría S, et al. Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020 Nov 1;47(11):1391–402.
 43. Stavropoulos A, Karring ES, Kostopoulos L, Karring T. Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: a randomized controlled clinical study. 2003.
 44. Vouros I AEKA. Guided tissue regeneration in intrabony periodontal defects following treatment with two bioabsorbable membranes in combination with bovine bone mineral graft A clinical and radiographic study. *J Clin Periodontol*. 2004;908–17.

-
45. Stavropoulos A, Karring T. Five-year results of guided tissue regeneration in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss) in the treatment of intrabony periodontal defects: A case series report. *Clin Oral Investig*. 2005 Dec;9(4):63–9.
 46. Aimetti M, Ferrarotti F, Mariani GM, Cricenti L, Romano F. Use of Dental Pulp Stem Cells/Collagen Sponge Biocomplex in the Treatment of Non-Contained Intrabony Defects: A Case Series. *Clin Adv Periodontics*. 2015 May;5(2):104–9.
 47. Aimetti M, Ferrarotti F, Gamba M, Giraudi M, Romano F. Regenerative Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2018 Jan;38(1):51–8.
 48. Pietruska MD. A comparative study on the use of Bio-Oss and enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal bone defects. *Eur J Oral Sci*. 2001;178–81.
 49. Iwata T, Yamato M, Washio K, Yoshida T, Tsumanuma Y, Yamada A, et al. Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets – A safety and efficacy study in ten patients. *Regen Ther*. 2018 Dec 1;9:38–44.
 50. Brodzikowska A, Górski B, Szerszeń M, Sanz M. Efficacy of Guided Tissue Regeneration Using Frozen Radiation-Sterilized Allogenic Bone Graft as Bone Replacement Graft Compared with Deproteinized Bovine Bone Mineral in the Treatment of Periodontal Intra-Bony Defects: Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2023 Feb 1;12(4).
 51. Liñares A, Cortellini P, Lang NP, Suvan J, Tonetti MS. Guided tissue regeneration/deproteinized bovine bone mineral or papilla preservation flaps alone for treatment of intrabony defects. II: Radiographic predictors and outcomes. *J Clin Periodontol*. 2006;33(5):351–8.
 52. Sculean A, Schwarz F, Chiantella GC, Donos N, Arweiler NB, Brex M, et al. Five-year results of a prospective, randomized, controlled study evaluating treatment of intra-bony defects with a natural bone mineral and GTR. *J Clin Periodontol*. 2007 Jan;34(1):72–7.

-
53. Stavropoulos A, Karring T. Guided tissue regeneration combined with a deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss ®) in the treatment of intrabony periodontal defects: 6-year results from a randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2010 Feb;37(2):200–10.
 54. Cieplik F, Ihlenfeld I, Hiller KA, Pummer A, Schmalz G, Buchalla W, et al. Tooth survival and clinical outcomes up to 26 years after guided tissue regeneration therapy in deep intra-bony defects: Follow-up investigation of three randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*. 2020 Jul 1;47(7):863–74.
 55. Camelo M, Nevins M, Schenk R, Simion M, Rasperini G, Lynch S, et al. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1998;18(4):321–31.
 56. Nevins ML, Camelo M, Lynch SE, Schenk RK, Nevins M. Evaluation of periodontal regeneration following grafting intrabony defects with bio-oss collagen: a human histologic report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003;23(1):9–17.
 57. Sculean A, Stavropoulos A, Windisch P, Kogej T, Karring T, Gera I. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with a bovine-derived xenograft and guided tissue regeneration. *Clin Oral Investig*. 2004;8(2):70–4.
 58. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. Periodontal Regeneration of Human Infrabony Defects. II. Re-Entry Procedures and Bone Measures.
 59. Richards D. GRADING--levels of evidence. *Evid Based Dent* . 2009;10(1):24–5.
 60. Chen FM, Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. Vol. 53, *Progress in Polymer Science*. Elsevier Ltd; 2016. p. 86–168.



13. ANEXOS

Tabla 2: resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Número de artículos	Fecha de búsqueda
Pumed	(((chronic periodontitis[MeSH Terms]) OR (intrabony defect)) OR (periodontal defect)) AND (((guided tissue regeneration, periodontal[MeSH Terms]) OR (GTR)) AND (((xenogenic graft) OR (bovine bone mineral)) OR ("Bio Oss")) OR (xenograft)) OR (((mesenchymal stem cell) OR (dental follicle stem cell)) OR (periodontal ligament stem cell)) OR (dental pulp stem cell))) AND (((CAL gain) OR (clinical attachment level)) OR (bone gain)) OR (defect fill))	180	07.02.23
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ((chronic AND periodontitis) OR (intrabony AND defect) OR (periodontal AND defect)) AND TITLE-ABS-KEY ((guided AND tissue AND regeneration) OR (gtr) AND (xenogenic AND graft) OR (bovine AND bone AND mineral) OR ("Bio Oss") OR (xenograft)) OR (mesenchymal AND stem AND cell) OR (dental AND follicle AND stem AND cell) OR (periodontal AND ligament AND stem AND cell) OR (dental AND pulp AND stem AND cell))) AND TITLE-ABS-KEY ((cal AND gain) OR (clinical AND attachment AND level) OR (bone AND gain) OR (defect AND fill))) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))	187	07.02.23
Web of Science	(chronic periodontitis) OR (intrabony defect) OR (periodontal defect) (All Fields) AND ((guided tissue regeneration) OR (GTR)) AND ((xenogenic graft) OR (bovine bone mineral) OR ("Bio Oss") OR (xenograft)) OR ((mesenchymal stem cell) OR (dental follicle stem cell) OR (periodontal ligament stem cell) OR (dental pulp stem cell)) (All Fields) AND (CAL gain) OR (clinical attachment	246	07.02.23

level) OR (bone gain) OR (defect fill) (All Fields)
and English (Languages)

Tabla 3: Registro de la forma de medición de la variable principal (nivel de inserción clínica)

	Nivel de inserción clínica	Método medición
Camargo P y cols. (2000) (41)	Clínicamente con sonda periodontal de Marquis + férula oclusal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preoperatorio 2. Reentrada a los 6 meses postoperatorio <p>Mide el nivel de inserción clínica relativo, usando el extremo más apical de una férula oclusal como referencia hasta el fondo de la bolsa periodontal. La férula sirve para la reproducibilidad de los datos y de referencia clínica.</p> <p>Medición en dos caras del defecto interproximal: lingual y bucal. Media de los valores.</p>
Pietruska MD (2001) (48)	Clínicamente con sonda periodontal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 12 meses <p>Mide el nivel de inserción clínica: distancia entre la LAC hasta el fondo más apical del defecto, en 6 puntos: mesiobucal, bucal, distobucal, mediolingual, lingual y distolingual. Elección del punto más profundo para el análisis.</p>
Stavropoulos A y cols. (2003) (43)	Clínicamente con sonda periodontal (Hu Friedy® LL 20)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 12 meses <p>Mide el nivel de inserción clínica: distancia entre la LAC hasta el fondo más apical del defecto. Medición en dos caras del defecto interproximal: lingual y bucal. Elección del defecto más profundo para al análisis.</p>
Tonetti L y cols. (2004) (39)	Clínicamente con sonda periodontal (Brodontic®)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 12 meses <p>Mide el nivel de inserción clínica: distancia entre la LAC hasta el fondo más apical del defecto. Elección de un único defecto (el más profundo) de cada paciente para al análisis.</p>

Vouros I y cols. (2004) (44)	Clínicamente con sonda periodontal de Michigan	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 12 meses
		Mide el nivel de inserción clínica: distancia entre la LAC hasta el fondo más apical del defecto, en 6 puntos: mesiobucal, bucal, distobucal, mediolingual, lingual y distolingual. Elección del punto más profundo para el análisis.
Stavropoulos A y cols. (2005) (45)	Clínicamente con sonda periodontal (Hu Friedy® LL 20)	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 12 meses 3. Postoperatorio a los 5 años
		Mide el nivel de inserción clínica: distancia entre la LAC hasta el fondo más apical del defecto. Medición en dos caras del defecto interproximal: lingual y bucal. Elección del defecto más profundo para al análisis.
Aimetti M y cols. (2015) (46)	Clínicamente con sonda periodontal	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 6 meses 3. Postoperatorio a los 12 meses Mide el nivel de inserción clínica: distancia entre la LAC hasta el fondo más apical del defecto.
Kiany F y cols. (2015) (38)	Clínicamente con sonda periodontal Williams + férula-guía (reproducibilidad de los datos)	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 6 meses
		Mide el nivel de inserción clínica de la LAC hasta el fondo del defecto periodontal, en dos caras: lingual y bucal. Media de los valores.
Chen F y cols. (2016) (35)	Clínicamente con sonda periodontal + férula-guía (reproducibilidad de los datos)	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 3 meses
		Mide el nivel de inserción clínica de la LAC hasta el fondo del surco gingival, en 6 puntos: mesiobucal, bucal, distobucal, mediolingual, lingual y distolingual. Media de los valores.
Aimetti M y cols (2018) (47)	Clínicamente con sonda periodontal + férula-guía (reproducibilidad de los datos)	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 6 meses 3. Postoperatorio a los 12 meses
		Mide el nivel de inserción clínica: distancia entre la LAC hasta el fondo más apical del defecto. Recoge solo la medida del defecto más profundo.

Ferrarotti F y cols (2018) (36)	Clínicamente con sonda periodontal (PCP 15/11.5, Hu-Friedy)	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 6 meses 3. Postoperatorio a los 12 meses
		Mide el nivel de inserción clínica de la LAC hasta el fondo de la bolsa periodontal.
Iwata T y cols. (2018) (49)	Clínicamente con sonda periodontal	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 3 meses 3. Postoperatorio a los 6 meses
		Mide el nivel de inserción clínica: distancia entre la LAC hasta el fondo más apical del defecto, en 2 puntos. Elección de la medida más profunda para el análisis.
Górski B y cols. (2019) (37)	Clínicamente con sonda periodontal (UNC, 15 mm, Hu-Friedy)	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 12 meses
		Mide el nivel de inserción clínica de la LAC hasta el fondo de la bolsa periodontal, en 6 puntos: mesiobucal, bucal, distobucal, mesiolingual, lingual y distolingual. Media de los valores.
Sánchez N y cols. (2020) (42)	Clínicamente con sonda periodontal computarizada (Florida) + férula-guía	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 12 meses
		Mide el nivel de inserción clínica de la LAC hasta el fondo de la bolsa periodontal, en 6 puntos: mesiobucal, bucal, distobucal, mesiolingual, lingual y distolingual. Media de los valores.
Liu K y cols. (2021) (40)	Clínicamente con sonda periodontal	1. Preoperatorio 2. Postoperatorio a los 12 meses
		Mide el nivel de inserción clínica de la LAC hasta el fondo de la bolsa periodontal, 2 caras: lingual y bucal. Media de los valores.

RTG= Regeneración Tisular Guiada. DCA=desbridamiento a colgajo abierto. LAC= línea amelo-cementaria.

Tabla 8: Evaluación del sesgo con la escala MOGA para series de casos

Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies	Stavropoulos A (2005) (45)	Aimetti M (2015) (46)	Aimetti M (2018) (47)
Item	RTG/Bio-Oss®	CMPD	CMPD
<i>Title</i>			
1- Was the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated?	Si	Si	Si
<i>Study design</i>			
2- Was the study conducted prospectively?	Si	Si	Si
3- Were the cases collected in more than one centre?	No	No	No
4- Were patients recruited consecutively?	No	Si	Si
<i>Study population</i>			
5- Were the characteristics of the patients included in the study described?	Si	Si	Si
6- Were the eligibility criteria (i.e. inclusion and exclusion criteria) for entry into the study clearly stated?	Si	No	Si
7- Did patients enter the study at a similar point in the disease?	Si	Si	Si
<i>Intervention and co-intervention</i>			
8- Was the intervention of interest clearly described?	Si	No	Si
<i>Outcome measures</i>			
9- Were relevant outcome measures established a priori?	Si	Si	SI
10- Were outcome assessors blinded to the intervention that patients received?	No	No	Si

11- Were the relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods?	Si	Si	Si
12- Were the relevant outcome measures made before and after the intervention?	Si	Si	Si
<i>Statistical analysis</i>			
13- Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	Si	No claro	Si
<i>Results and conclusions</i>			
14- Was follow-up long enough for important events and outcomes to occur?	Si	Si	Si
15- Were losses to follow-up reported?	Si	No	No
16- Did the study provided estimates of random variability in the data analysis of relevant outcomes?	Si	No	No
17- Were the adverse events reported?	Si	No	No
18- Were the conclusions of the study supported by the results?	Si	Si	Si

Tabla 9: Revisión estudios clínicos sobre la ganancia del nivel de inserción clínica, obtenida con RTG y Bio Oss®.

Autores (año)	Tipo de estudio	Número de pacientes	Número de defectos	Tipo de defecto	Tipo de membrana	Nivel de inserción clínico inicial (mm)	Nivel de inserción clínico final (mm)	Ganancia del nivel de inserción (mm)	Tiempo de seguimiento (meses)
Camargo y cols. (2000) (41)	ECA	22	n=22	2P (n=16) 3P (n=6)	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	-	-	3.25±1.11	6
Pietruska MD. (2001) (48)	P no aleatorizado	12	n=12	2P (n=9) 3P (n=3)	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	9.3±1.32	5.8±1.16	3.5±2.48	12
Stavropoulos A y cols. (2003) (43)	ECA	30	n=15	1 y/o 2P	Reabsorbible PLA/PGA (Resolut XT®)	Sin ATB: 9.8±0.2	7.30±0.3	2.5±1.0	12
			n=15			Con ATB: 10.1±0.	6.3±0.3	3.8±0.5	
Tonetti L y cols. (2004) (39)	ECA	62	n=62	1P (n=14) 2P (n=31) 3P (n=17)	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	9.7±1.8	-	3.3±1.7	12
Vouros I y cols. (2004) (44)	ECA	22	n=14	1-3P	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	10.38±1.77	5.98±1.71	4.39±2.25	12
			n=14		Reabsorbible PLA/PGA (Atrisorb®)	9.60±1.21	5.88±1.14	3.71±1.36	
Stavropoulos A y cols. (2005) (45)	SC	15	n=15	1P (n=4) 2P (n=11)	Reabsorbible PLA/PGA (Resolut XT®)	Con ATB 10.1±1.5	6.3±1.8	3.8±1.9	12
			n=11				6.2±1.7	4.1±1.6	60
Kiany F y cols. (2015) (38)	ECA (« split-mouth »)	10	n=10	1-3P	Bio Gide®	9.2±1.687	6.9±1.197	2.3±1.337	6
			n=10		Membrana amniótica	8.9±2.424	5.9±1.969	3.00±1.764	
Górski B y cols. (2019) (37)	ECA (« split mouth »)	15	n=15	1P (n=3) 2P (n=4) 3P (n=8)	Bio Gide®	8.5± 1.8	4.3± 1.9	4.3± 1.3	12
			n=15	1P (n=2) 2P (n=4) 3P (n=9)	Bio Gide® modificada/perforada	8.7± 1.6	4.0± 1.6	4.7± 2.1	
Liu K y cols. (2021) (40)	ECA (« split mouth »)	14	n=14	-	Reabsorbible Colágena	B: 4.8 ± 1.4 L: 5.5 ± 1.4	B: 2.0 ± 0.9 L: 2.6 ± 0.6	2.85 ± 3.05	6
							B: 2.1 ± 1.1 L: 2.1 ± 0.7	3.05 ± 3.26	12
							B: 2.1 ± 1.1 L: 2.0 ± 0.8	3.1 ± 2.97	24

ECA: estudio controlado aleatorizado. P: estudio prospectivo. SC: serie de casos. 1-2-3P: defecto periodontal con 1-2-3 paredes. ATB: antibiótico. PLA/PGA: copolímero de ácidos polilácticos/poliglicólico.

Tabla 10: Revisión estudios clínicos sobre la ganancia ósea obtenida con RTG y Bio Oss®.

Autores (año)	Nº defectos	Tipo de defecto	Tipo de membrana	Método medición	Ganancia ósea	Tiempo de seguimiento (meses)
Camargo y cols. (2000) (41)	n=22	2P (n=16) 3P (n=6)	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	Sonda periodontal (segunda intervención quirúrgica)	NO 3.74±0.82 mm	6
Pietruska MD. (2001) (48)	n=12	2P (n=9) 3P (n=3)	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	Radiografía periapical	NO 2.3 ± 1.6mm	12
Stavropoulos A y cols. (2003) (43)	n=13	1 y/o 2P	Reabsorbible PLA/PGA (Resolut XT®)	Radiografía periapical	NO sin ATB 2.8±0.7 mm o 26.9%	12
	n=10				NO con ATB 4.7±0.4 mm o 45.2%	
Tonetti L y cols. (2004) (39)	n=62	1P (n=14) 2P (n=31) 3P (n=17)	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	-	-	12
Vouros I y cols. (2004) (44)	n=14	1-3P	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	Radiografía periapical	23.68 ±11.93 %	12
	n=14		Reabsorbible PLA/PGA (Atrisorb®)		20.01 ±13.32 %	
Stavropoulos A y cols. (2005) (45)	n=10	1P (n=4) 2P (n=11)	Reabsorbible PLA/PGA (Resolut XT®)	Radiografía periapical	NO: 4.7±2.0	12
	n=8				NO 4.9±2.7	60
Kiany F y cols. (2015) (38)	n=10	1-3P	Bio Gide®	Sonda periodontal (anestesia)	NO 3.5 ± 1.354	6
	n=10		Membrana amniótica		NO 3.9 ± 2.025	
Górski B y cols. (2019) (37)	n=30	1P (n=3) 2P (n=4) 3P (n=8)	n=15 (Bio Gide®)	Radiografía periapical	NO 4.4 ± 1.8 Densidad 82.5%	12
		1P (n=2) 2P (n=4) 3P (n=9)	n=15 (Bio Gide® modificada/perforada)		NO 5.1 ± 1.3 Densidad 88.9%	
Liu K y cols. (2021) (40)	n=14	-	Reabsorbible Colágena	Radiografía periapical	PBD: 24.6% (26.7 hasta 2.1) NO: 35.3 % (44.7 hasta 9.4)	6
					PBD: 25.1% (26.7 hasta 1.6) NO: 34.8 % (44.7 hasta 9.9)	12

ECA: estudio controlado aleatorizado. P: estudio prospectivo. SC: serie de casos. 1-2-3P: defecto periodontal con 1-2-3 paredes. ATB: antibiótico. PLA/PGA: copolímero de ácidos polilácticos/poliglicólico. NO: nivel óseo (distancia línea amelocementaria-base defecto óseo). PBD: profundidad base del defecto (distancia cresta alveolar-base defecto óseo).

Tabla 11: Revisión estudios clínicos sobre las complicaciones obtenidas con RTG y Bio Oss®.

Autores (año)	Número de defectos	Tipo de defecto	Tipo de membrana	Complicaciones / limitaciones	Tratamiento complicaciones	Tiempo de seguimiento (meses)
Camargo y cols. (2000) (41)	n=22	2P (n=16) 3P (n=6)	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	Exposición temprana de la membrana a los 7 días (6:22).	Recubrimiento espontáneo a los 14 días.	6
Pietruska MD. (2001) (48)	n=12	2P (n=9) 3P (n=3)	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	Exposición temprana de la membrana a los 7 días (5:12).	-	12
Stavropoulos A y cols. (2003) (43)	n=30	1 y/o 2P	Reabsorbible PLA/PGA (Resolut XT®)	Exposición temprana de la membrana (61,4%), sin signos de inflamación y exposición de papila interdental. Integración Bio-Oss en tejidos neo-formados.	Recubrimiento espontáneo a los 14 días.	12
Tonetti L y cols. (2004) (39)	n=62	1-3P	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	Dolor post-operatorio, edema.	-	12
Vouros I y cols. (2004) (44)	n=14	1-3P	Reabsorbible Colágena (Bio Gide®)	Exposición de la membrana (6:14).		12
	n=14		Reabsorbible PLA/PGA	Exposición de la membrana (8:14).		
Stavropoulos A y cols. (2005) (45)	n=15	1P (n=4) 2P (n=11)	Reabsorbible PLA/PGA (Resolut XT®)	Exposición temprana de la membrana (13:15), sin signos de inflamación y exposición de papila interdental. Integración Bio-Oss en tejidos neo-formados.	Recubrimiento espontáneo a los 2 semanas.	12
Kiany F y cols. (2015) (38)	n=20	1-3P	Bio Gide®	Reacciones inflamatorias locales leves.		6
			Membrana amniótica			
Górski B y cols. (2019) (37)	n=15	1P (n=3) 2P (n=4) 3P (n=8)	Bio Gide®	Exposición de la membrana a los 2-3 semanas (2:15). Malestar (11:15), dolor (11:15), edema leve (10:15) , dificultad para comer (11:15), dificultad para hablar (8:15), interferencias con vida diaria (8:15), interferencias en vida laboral (7:15)	Analgésicos Solución de clorhexidina al 0.2% clorhexidina (revisiones), aplicación diaria de gel de clorhexidina al 1% hasta completa reepitelización.	12
	n=15	1P (n=2) 2P (n=4) 3P (n=9)	Bio Gide® modificada/perforada	Exposición de la membrana a los 2-3 semanas (3:15) Malestar (12:15), dolor (12:15), edema leve (11:15) , dificultad para comer (10:15), dificultad para hablar (9:15), interferencias con vida diaria (8:15), interferencias en vida laboral (7:15)		
Liu K y cols. (2021) (40)	n=14	-	Reabsorbible Colágena	-	-	6-12-24

Tabla 12: Revisión estudios clínicos sobre la ganancia del nivel de inserción clínica obtenida con procedimientos de regeneración periodontal combinados con células madre dentales.

Autores (año)	Tipo de estudio	Nº individuos	Nº de defectos	Tipo de defecto	Intervención	Nivel de inserción clínico inicial (mm)	Nivel de inserción clínico final (mm)	Ganancia del nivel de inserción (mm)	Tiempo de seguimiento (meses)
Aimetti M y cols (2015) (46)	SC	4	n=4	1-2P	CMPD autólogas + esponja colágeno	11±0.8	6.3±1.7	4.7±1.45	6
							6.0±1.4	5.0±1.2	12
Chen F y cols. (2016) (35)	ECA	20	n=20	2-3P	CMLP autólogas + injerto óseo Bio Oss® + RTG	5.15 ± 1.52	4.42 ± 1.19	0.73 ± 2.71.	3
Aimetti M y cols (2018) (47)	SC	11	n=11	1-3P	CMPD autólogas + apósito colágeno	10.7±1.9	6.4±1.0	4.3±1.4	6
							6.0±1.2	4.7±1.7	12
Ferrarotti F y cols (2018) (36)	ECA	15	n=15	1P (44.2%) 2P (27%) 3P (28.8%)	CMPD autólogas + apósito colágeno	10.0 ± 1.6	5.4 ± 1.2	4.6 ± 1.4	6
							5.5 ± 1.1	4.5 ± 1.9	12
Iwata T y cols. (2018) (49)	PC no aleatorizado	10	n=10	1P (n=30%) 2P (n=50%) 3P (n=10%) C (n=10%)	Láminas de CMLP autólogas + Beta fosfato tricálcico	-	-	2.5 ± 1.8	3
								2.5 ± 2.6	6
Sánchez N y cols. (2020) (42)	ECA	10	n=10	1P (n=3) 2P (n=7)	CMLP autólogas + Bio Oss Collagen®	10.6±2.2	8.44±2.35	2.44±1.87	12

ECA: estudio controlado aleatorizado. PC: estudio prospectivo controlado. SC: serie de casos. 1-2-3P: defecto periodontal con 1-2-3 paredes. RTG: Regeneración Tisular Guiada. CMPD: células madre derivadas de la pulpa dental. CMLP: células madre derivadas del ligamento periodontal.

Tabla 13: Revisión estudios clínicos sobre la ganancia ósea obtenida con procedimientos de regeneración periodontal combinados con células madre dentales.

Autores (año)	Tipo de estudio	Número individuos	Número de defectos	Tipo de defecto	Intervención	Método medición	Ganancia ósea	Tiempo de seguimiento (meses)
Aimetti M y cols (2015) (46)	SC	4	n=4	1-2P	CMPD autólogas + esponja colágeno	Radiografía periapical	NO 3.4±1.9	6
							NO 4.2±1.9	12
Chen F y cols. (2016) (35)	ECA	30	n=20	2-3P	CMLP autólogas + injerto óseo Bio Oss® + RTG	Radiografía periapical	NO 2.31 ± 4.38	3
			n=16				NO 2.59 ± 4.52	6
			n=19				NO 2.71 ± 4.68.	12
Aimetti M y cols (2018) (47)	SC	11	n=11	1-3P	CMPD autólogas + apósito colágeno	Radiografía periapical	NO 3.3±1.8	6
							NO 3.6±1.9	12
Ferrarotti F y cols (2018) (36)	ECA	15	n=15	1P (44.2%)	CMPD autólogas + apósito colágeno	Radiografía periapical	NO 3.7 ± 1.1	6
				2P (27%)			NO 3.9 ± 1.2	12
Iwata T y cols. (2018) (49)	PC no aleatorizado	10	n=10	3P (28.8%)	Láminas de CMLP autólogas + Beta fosfato tricálcico	TC	NO 2.3 ± 1.8 mm	6
				1P (n=33%)				
Sánchez N y cols. (2020) (42)	ECA	10	n=10	2P (n=10%)	CMLP autólogas + colágeno Bio Oss Collagen®	-	-	12
				1P (n=3)				

ECA: estudio controlado aleatorizado. PC: estudio prospectivo controlado. SC: serie de casos. 1-2-3P: defecto periodontal con 1-2-3 paredes. RTG: Regeneración Tisular Guiada. CMPD: células madre derivadas de la pulpa dental. CMLP: células madre derivadas del ligamento periodontal. NO: nivel óseo (distancia línea amelocementaria-base defecto óseo).

Tabla 14: Revisión estudios clínicos sobre la ganancia ósea obtenida con procedimientos de regeneración periodontal combinados con células madre dentales.

Autores (año)	Tipo de estudio	Nº individuos	Nº de defectos	Tipo de defecto	Intervención	Método	Complicaciones y/o limitaciones	Tratamiento complicaciones	Tiempo de seguimiento (meses)
Aimetti M y cols (2015) (46)	SC	4	n=4	1-2P	CMPD autólogas + esponja colágeno	Clínicamente	Inflamación mínima tejidos blandos		12
Chen F y cols. (2016) (35)	ECA	30	n=20	2-3P	CMLP autólogas + injerto óseo Bio Oss® + RTG	Clínicamente	Dolor moderada. Inflamación moderada de los tejidos blandos en la fase inicial de la cicatrización.	-	12
Aimetti M y cols (2018) (47)	SC	11	n=11	1-3P	CMPD autólogas + apósito colágeno	Clínicamente	Inflamación moderada de los tejidos blandos en la fase inicial de la cicatrización.		12
Ferrarotti F y cols (2018) (36)	ECA	15	n=15	1-3P	CMPD autólogas + apósito colágeno		-	-	12
Iwata T y cols. (2018) (49)	PC no aleatorizado	10	n=10	1-3P	Láminas de CMLP autólogas + Beta fosfato tricálcico	Clínicamente	Hiperpselafesia leve o moderada (2:10). Dolor espontáneo leve a 1 semana (2:10). Dolor al comer leve o severa (2:10). Dolor (calambre) leve, moderada o severa (3:10)	-	6
Sánchez N y cols. (2020) (42)	ECA	10	n=10	1-2P	CMLP autólogas + colágeno Bio Oss Collagen®	Cuestionario OHIP-14 (2sem.-12meses.)	dolor leve-moderado e hinchazón (1 semana) hipersensibilidad leve de la dentina (semanas después)	Anti-inflamatorios	12

ECA: estudio controlado aleatorizado. PC: estudio prospectivo controlado. SC: serie de casos. 1-2-3P: defecto periodontal con 1-2-3 paredes. RTG: Regeneración Tissular Guiada. CMPD: células madre derivadas de la pulpa dental. CMLP: células madre derivadas del ligamento periodontal.

Guía PRISMA

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	9
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	27-28
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	30
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	33-34
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	34
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	34-38
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	35-36
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	36-37
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	38
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	36-37
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	37-38
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	38
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	35-38
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	35-38
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	35-38
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	40-42
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	41-42
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	76-77
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	43-45 / 73-74
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	76-81
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	45-52
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	54-60
	23b	ArgUMENTE las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	55-58
	23c	ArgUMENTE las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	55-58
	23d	ArgUMENTE las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

**SUCCESS OF TISSUE REGENERATION WITH DENTAL STEM CELL THERAPIES VERSUS
GUIDED TISSUE REGENERATION WITH BIO OSS® IN PERIODONTAL DEFECTS: A
SYSTEMATIC REVIEW**

**Running title: Success of tissue regeneration with dental stem cells therapies vs GTR
and Bio Oss® in periodontal defects.**

Authors:

Lara Décamps¹, Carlos Rafael Pineda Villacorta²

¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Professor in Implantology and Advanced Oral Surgery (Master's degree) and Surgical Medical Pathology, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Corresponding and reprints author

Carlos Rafael Pineda Villacorta

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

carlosrafael.pineda@universidadeuropea.es

Abstract

Introduction: As periodontitis is an high prevalence disease, traditional periodontal regeneration therapies make use of different techniques and their combinations to control the infections and reconstruct the structure and function of periodontal tissues. The Guided Tissue Regeneration combined with bone grafts, is one of the techniques commonly used considered as the “gold standard” but has limited regeneration capacities. Stem cell-based tissue engineering has achieved a favorable result in regenerating periodontal tissues in animal studies. In fact, implantation of mesenchymal stem cells from the oral cavity could provide a real and complete periodontal regeneration.

Aims: To evaluate the clinical attachment level (CAL) gain and bone gain or defect fill of the GTR with Bio Oss® compared to dental stem cells therapies; as well as to study postoperative complications.

Material and Methods: An electronic search was performed in the PubMed, Scopus, and Web Of Science databases on periodontal regeneration with RTG and Bio Oss or regeneration therapies using mesenchymal stem cells until January 2023.

Results: Of 614 potentially eligible papers, 15 complied with the inclusion criteria: 9 studies on RTG and Bio Oss, 6 on regeneration therapies with dental stem cells. In the GTR + Bio Oss® group, the mean clinical attachment level gain was 3.41 mm, the bone level gain was 3.9 mm and the complication rate was 44.5%. For the GTR group, the mean clinical attachment level gain was 3.59 mm, the bone level gain was 3.2 mm, and the complication could not have been evaluated.

Discussion: Despite the limitations, both of the techniques seems to achieve greater clinical attachment level gain and bone gain, as well as fewer complications, but stem cell-based therapies need more clinical studies in humans.

Key words: *periodontal regeneration, Guided Tissue Regeneration, xenograft, mesenchymal stem cells.*

Introduction

In today's population, the prevalence of patients presenting with periodontal disease continues to progress and the need for treatment is increasing. Periodontitis is the most advanced form of infection that causes progressive destruction of the periodontal tissues supporting the teeth, which can compromise the patient's life, oral function and aesthetics, posing a real health problem and challenge for dentists (1,2). Conventional and initial therapies can stop periodontal disease but have limited potential for regeneration. Periodontal regeneration aims to achieve complete restoration of all components of the periodontium (3). With current advances in tissue engineering, which uses combinations of cells, biomaterials and/or growth factors, the authors provided novel treatments that also use cell and gene therapy to enhance periodontal tissue reconstruction and biomechanical integration (3). Conventional regenerative therapies include Guided Tissue Regeneration, considered the "gold standard" (placement of a membrane-barrier within the periodontal defect). Other techniques include the placement of bone grafts or other biomaterials (Emdogain®). These techniques can be combined to improve the results. In recent decades, much progress has been made in the understanding, extraction and use of human stem cells. Several different populations have been isolated from dental tissues (4–6). They are undifferentiated cells that have a high capacity for proliferation and differentiation into specialised cells when stimulated by external and internal signals and are easily accessible, making them an attractive source for tissue regeneration (3,7). The aim of the present review was to systematically review the following question: In patients with periodontal defects who had undergone periodontal regenerative therapy, does tissue regeneration with dental stem cells result in greater clinical attachment level gain and/or greater bone gain of periodontal tissues than Bio-Oss® Guided Tissue Regeneration? For this purpose, firstly, measurements of clinical attachment level gain were evaluated, and secondly, bone gain. Finally, we will look at the complications related to both procedures.

Material and Methods

This systematic review complies with the PRISMA statement (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (8).

- Focus question:

The focus question was established according to the PICO structured question:

P (population): Patients with one, two or three walls periodontal defects who had a periodontal regeneration therapy.

I (intervention): Guided Bone Regeneration (particulate bone with membrane-barrier) with Bio Oss®

C (comparison): Stem cell therapy with dental mesenchymal stem cells.

O (outcomes):

- o O1: Clinical attachment level gain.
- o O2: Bone gain.
- o O3: Postoperative complications related to the periodontal regeneration procedure.

- Eligibility criteria:

The inclusion criteria were:

- Study design: randomized clinical trials, prospective and retrospective cohort studies, case series, studies on humans, ≥ 4 patients; publication in English or Spanish or French, up to January 2023.
- Patient: patients with vertical one-wall to three-walls defects treated with periodontal regeneration therapy.
- Intervention: Guided Tissue Regeneration with Bio Oss® procedure or through a stem cells delivered regeneration therapy, with a minimum follow-up of 3 months after regeneration procedure.
- Outcomes: Studies that include data related to the clinical attachment level gain as the main variable and bone gain as secondary variable. The third variable was postoperative complications related to each group.

The exclusion criteria were reviews, case report, letters or comments to the editor, expert reports, in vitro and animal experimental studies. Also excluded, studies in which furcation defects, periapical lesions, peri-implantitis defects were regenerated, alveolar preservation or GTR simultaneous to implant placement were performed, as well as other regeneration procedures not described as included were performed. No restrictions were imposed according to the year of publication. Authors were contacted for clarification of missing information when necessary.

- Information sources and data search:

An automatized electronic and manual literature searches were conducted in three major electronic databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: “periodontitis”, “intrabony defects”, “guided tissue regeneration, periodontal”, “GTR”, “bovine bone mineral”, “Bio Oss”, “xenogenic graft”, “mesenchymal stem cells”, “dental pulp stem cells”, “dental follicle stem cells”, “periodontal ligament stem cells”, “bone regeneration”, “bone gain”, “clinical attachment gain”, “CAL gain”, “defect fill”. Keywords were combined with a combination of the controlled terms (MeSH for Pubmed) to obtain the best search results.

To identify any eligible studies that the initial search might have missed, the search was completed with a review of the references provided in the bibliography of each study. On the other hand, a manual search of scientific articles from the following oral surgery and implantology journals was carried out: Journal of Periodontology y Journal of Clinical Periodontology.

- Search strategy:

A selection process was carried out in three stages. Study selection was carried out by two reviewers (LD, RP). In the first stage, titles were screened to eliminate irrelevant publications. In the second stage, abstracts were filtered according to the type of study, type of graft, type of intervention, number of patients, and outcome variables. Studies without sufficient information or with unstructured abstracts to determine their exclusion were considered for full text evaluation. The third phase consisted of a full reading of each text using a predetermined data extraction form to confirm study eligibility upon the predetermined inclusion and exclusion criteria. Disagreements between reviewers, at each of the phases, were resolved by discussion and, when necessary, a third reviewer was consulted.

- Extraction data:

The following information was extracted from the studies and arranged in tables according to the type of procedure (RTG and Bio Oss® or dental stem cell therapy): authors with the year of publication, type of study, number of patients, number of periodontal defects, type of defect (one, two and/or three-walls), type of membrane (RTG and Bio Oss® group), type of mesenchymal stem cell (stem cell therapy group), total clinical attachment gain (mm), bone gain (mm and/or %), follow-up (months),

postoperative complications related to the periodontal regeneration procedure (number, type of complication and its evolution or treatment).

- Quality and risk of bias assessment:

Two reviewers (LD, RP) independently evaluated the methodological quality of the included studies. Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>) guidelines were used to evaluate the quality of randomized controlled clinical trials; publications were considered "low risk of bias" when they met all criteria, "high risk of bias" when one or more criteria were not met and therefore the study is considered to present a possible bias that weakens the reliability of the results and "uncertain bias" (due to lack of information). The Newcastle-Ottawa scale (9) was used to measure the quality of non-randomized observational studies; it was considered "low risk of bias" in the case of a star score > 6 and "high risk of bias" for a score ≤ 6. Case series studies were evaluated using the MOGA scale.

- Data synthesis:

With the aim of summarizing and comparing studies, average data on main variables were grouped for each study group. As the average data found in the analyzed studies came from different samples, weighted arithmetic mean was calculated to obtain feasible outcomes. A meta-analysis was not able to be performed due to the lack of randomized studies comparing both procedures.

Results:

- Study selection:

A total of 614 articles were obtained from the initial search process: Medline-PubMed (n=180), SCOPUS (n=187) and the Web of Science (n=246). In addition, 1 title was obtained through manual searching (references list and primary sources). Of these publications, 27 were identified as potentially eligible articles through screening by titles and abstracts. The full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 15 articles met the inclusion criteria and were finally included in this systematic review (Fig. 1).

- Study characteristics:

Of the 15 articles included in this review, 9 articles described regeneration procedure using Guided Tissue Regeneration with Bio Oss® (10–18), 6 described periodontal

regeneration based on a dental stem cells therapy (19–24). Finally, 10 articles were randomized controlled (11–17,22–24), 2 were prospective studies (10,21) and 3 were case series (19,20). In randomized studies, the patient was the random assignment unit. A total of 303 defects in 272 patients were treated: 233 defects treated with the GTR/Bio Oss® technique, 70 treated with autologous dental stem cells. (Table 1).

- Risk of bias:

For randomized studies, a high risk of bias was considered in all 6 studies, a medium risk in 2 studies and low risk in 2 studies (Fig 2). For nonrandomized observational studies, the risk of bias was considered low in 2 studies (Fig 3 and 4). For case series studies, a high risk of bias was considered by the nature of the study type. Notification bias was the item with the highest risk of bias.

- Synthesis of results:

Clinical attachment gain:

In relation to Bio-Oss® Guided Tissue Regeneration procedures, all 9 studies provided information on final attachment level gain (10–18). The reported results range from 2.3 mm (SD1.337) (15) to 4.39 (SD 2.25) (11) with a weighted mean of 3.41 mm.

As for the tissue regeneration group with dental stem cells, as far as the clinical attachment level gain is concerned, the studies performed showed results ranging from 2.44 (SD 1.87) (22) to 5.0 (SD 1.2) (20), with a weighted mean of 3.59 mm. Calculation of the weighted mean for both groups was performed for results obtained at 6 months to 12 months (Table 2).

Bone gain:

Eleven studies in the present research evaluated the bone gain of regenerative procedures (10,12,14,15,17–21,23,24)). In the Bio Oss® combined GTR group, bone gain ranged from 2.3 (SD 1.6) mm (10) to 5.1 (SD 1.3) mm (17), with a weighted mean of 3.9 mm, after a mean follow-up period of 6 to 12 months. The study with the longest follow-up time was Stavropoulos A et al (18), with a bone gain of 4.9 (SD 2.7) mm at 60 months (5 years). In studies comparing two different types of membranes with Bio Oss® GTR therapy, there were no results with significant differences (11,15,17) In the tissue regeneration group with dental stem cells, bone gain ranged from 2.3 (SD 1.8) mm (21)

to 4.2 (SD 1.9) mm (20), with a weighted mean of 3.2 mm, after a mean follow-up period of 6 to 12 months (table 3).

Complications and/or limitations

Thirteen studies in the review reported information on complications related to regenerative procedures. But only 7 of these reported concrete and evaluable data; 6 reported data related to the Bio Oss® GTR procedure (10–12,14,17,18) and 1 to regenerative techniques with dental stem cells (21).

Regarding the Bio Oss® GTR technique, 61 complications were reported in 137 grafted sites (44.5%). These measurable complications were all due to early membrane exposure, which resolved spontaneously within 2-4 weeks (10–12,14,17,18) Three studies reported minor complications directly related to the surgical technique, but none of these reported measurable figures. These complications were: discomfort, postoperative pain, oedema around the treated defect, mild inflammatory reaction, difficulty in speaking or eating (15–17).

Discussion

The lack of randomised studies comparing the two techniques made it impossible to perform a meta-analysis, so the results were shown descriptively.

Clinical attachment level gain

The results of the present review demonstrate that both Bio Oss® Guided Tissue Regeneration and regenerative therapies with dental stem cells lead to improved clinical parameters in terms of clinical attachment level gain. The results of Bio Oss®-combined GTR are consistent with the randomised controlled study obtained a result of 3.5 (SD 1.8) mm after 12 months following a Bio Oss® GTR procedure, compared to 2.5 (SD 1.4) mm for open flap surgery without graft placement (25). Furthermore, these results can be maintained over time for a period of 5 years or more (26). The studies included in the group of regenerative procedures using autologous dental stem cells, with prior extraction of a patient's tooth, are the first human clinical studies for the treatment of intraosseous defects. Both those using dental pulp-derived and periodontal ligament-derived stem cells achieved an improvement in the level of clinical attachment, but further randomised controlled clinical studies in humans are needed to attribute this

benefit solely to the use of this type of cell. Improvement of clinical attachment level is a clinical tool that should be interpreted with caution.

Bone gain

Radiographic parameters showed in both groups a bone gain after surgery of 3.2 mm and 3.9 mm for the Bio Oss® RTG group and the stem cell group, respectively. Although no definitive statements can be made about the tissue properties achieved, the results described led the authors to hypothesise that bone and/or periodontal regeneration occurred. Although bone gain may be apparent on an X-ray, it is essential to be cautious in the interpretation of these images, as they do not always indicate complete incorporation of the graft or biomaterial into the host bone. A biopsy or histological study implies the removal of the tooth for further analysis, which is not ethically possible in the clinic.

Postoperative complications

Intraosseous periodontal defects were successfully treated in both procedures. Regarding the Bio Oss® GTR group, all studies in our review included resorbable type membranes and the most frequently reported complication was early exposure of the membrane (44.5%). Complications were generally related to the surgical procedure. Pre- and postoperative measures followed the same protocol in all studies and no severe complications were reported.

Despite the limitations, both techniques offer a gain in clinical attachment level and a bone gain in the regeneration of intraosseous defects. However, the Bio Oss® Guided Tissue Regeneration group demonstrated stronger scientific evidence. For regenerative therapies combined with dental stem cells, more rigorous clinical trials are recommended to evaluate the efficacy of this therapy and to identify more suitable scaffold materials.

References

1. Bosshardt DD, Stadlinger B, Terheyden H. Cell-to-cell communication - periodontal regeneration. Clin Oral Implants Res. 2015 Mar 1;26(3):229–39.

2. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. Vol. 71, International Dental Journal. Elsevier Inc.; 2021. p. 462–76.
3. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. Aust Dent J. 2014;59(SUPPL. 1):117–30.
4. Tatullo M, Marrelli M, Paduano F. The regenerative medicine in oral and maxillofacial surgery: The most important innovations in the clinical application of mesenchymal stem cells. Vol. 12, International Journal of Medical Sciences. Ivyspring International Publisher; 2015. p. 72–7.
5. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. Vol. 33, Biomaterials. 2012. p. 6320–44.
6. Yang JW, Shin YY, Seo Y, Kim HS. Therapeutic functions of stem cells from oral cavity: An update. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–24.
7. Wang X, Chen J, Tian W. Strategies of cell and cell-free therapies for periodontal regeneration: the state of the art. Vol. 13, Stem Cell Research and Therapy. BioMed Central Ltd; 2022.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, PLoS Medicine. 2009.
9. Andreas S. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol. 2010;25(9):603–5.
10. Pietruska MD. A comparative study on the use of Bio-Oss and enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal bone defects. Eur J Oral Sci. 2001;178–81.
11. Vouros I AEKA. Guided tissue regeneration in intrabony periodontal defects following treatment with two bioabsorbable membranes in combination with bovine bone mineral graft A clinical and radiographic study. J Clin Periodontol. 2004;908–17.

12. Stavropoulos A, Karring ES, Kostopoulos L, Karring T. Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: a randomized controlled clinical study. 2003.
13. Liu K, Huang Z, Chen Z, Han B, Ouyang X. Treatment of periodontal intrabony defects using bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration with/without platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2021 Nov 1;92(11):1546–53.
14. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Nedic M, Vasilic N, Wolinsky LE, et al. A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous. *J Clin Periodontol*. 2000;27:889–96.
15. Kiany F, Moloudi F. Amnion Membrane as a Novel Barrier in the Treatment of Intrabony Defects: A Controlled Clinical Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015 May;30(3):639–47.
16. Tonetti L, Np S, Je AP, Dubravec D, Rasperini G, Rossi R, et al. Clinical outcomes following treatment of human intrabony defects with GTR/bone replacement material or access flap alone A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2004;31:770–6.
17. Górski B, Jalowski S, Górski R, Zaremba M. Treatment of intrabony defects with modified perforated membranes in aggressive periodontitis: subtraction radiography outcomes, prognostic variables, and patient morbidity. *Clin Oral Investig*. 2019 Jul 1;23(7):3005–20.
18. Stavropoulos A, Karring T. Five-year results of guided tissue regeneration in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss) in the treatment of intrabony periodontal defects: A case series report. *Clin Oral Investig*. 2005 Dec;9(4):63–9.
19. Aimetti M, Ferrarotti F, Gamba M, Giraudi M, Romano F. Regenerative Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2018 Jan;38(1):51–8.
20. Aimetti M, Ferrarotti F, Mariani GM, Cricenti L, Romano F. Use of Dental Pulp Stem Cells/Collagen Sponge Biocomplex in the Treatment of Non-Contained Intrabony Defects: A Case Series. *Clin Adv Periodontics*. 2015 May;5(2):104–9.

21. Iwata T, Yamato M, Washio K, Yoshida T, Tsumanuma Y, Yamada A, et al. Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets – A safety and efficacy study in ten patients. *Regen Ther*. 2018 Dec 1;9:38–44.
22. Sánchez N, Fierravanti L, Núñez J, Vignoletti F, González-Zamora M, Santamaría S, et al. Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020 Nov 1;47(11):1391–402.
23. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2018 Jul 1;45(7):841–50.
24. Chen FM, Gao LN, Tian BM, Zhang XY, Zhang YJ, Dong GY, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: A randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Feb 19;7(1).
25. Liñares A, Cortellini P, Lang NP, Suvan J, Tonetti MS. Guided tissue regeneration/deproteinized bovine bone mineral or papilla preservation flaps alone for treatment of intrabony defects. II: Radiographic predictors and outcomes. *J Clin Periodontol*. 2006;33(5):351–8.
26. Sculean A, Schwarz F, Chiantella GC, Donos N, Arweiler NB, Brex M, et al. Five-year results of a prospective, randomized, controlled study evaluating treatment of intra-bony defects with a natural bone mineral and GTR. *J Clin Periodontol*. 2007 Jan;34(1):72–7.

Funding: None declared.

Conflict of interest: None declared.

Table 1: Characteristics of the included studies

Guided Tissue Regeneration with Bio Oss®

Authors (years)	Type of study	Nº of patients	Nº of defects	Type of defect	Type of membrana-barrier	Follow up (month)
Camargo y cols. (2000) (14)	RS	22	n=22	2-3W	Bio Gide®	6
Pietruska MD. (2001) (10)	NR	12	n=12	2-3P	Bio Gide®	12
Stavropoulos A y cols. (2003) (12)	RS	30	n=30	1 y/o 2W	PLA/PGA	12
Tonetti L y cols. (2004) (16)	RS	62	n=62	1-3W	Bio Gide®	12
Vouros I y cols. (2004) (11)	RS	22	n=14 n=14	1-3W	Bio Gide® PLA/PGA	12
Stavropoulos A y cols. (2005) (18)	CS	15	n=15 n=11	1-2W	PLA/PGA	12 60
Kiany F y cols. (2015) (15)	RS	10	n=10 n=10	1-3W	Bio Gide® Amniotic	6
Górski B y cols. (2019) (25) (17)	RS	15	n=15 n=15	1-3W 1-3W	Bio Gide® Bio Gide® modified	12
Liu K y cols. (2021) (13)	RS	14	n=14	-	Reabsorbible Collagen	6 12 24

Stem cell based periodontal therapies

Authors (year)	Type of study	Nº of patients	Nº of defect	Type of defect	Intervention	Follow up (month)
Aimetti M y cols (2015) (20)	CS	4	n=4	1-2W	DPSCs + collagen	6 12
Chen F y cols. (2016) (24)	RS	30	n=20	2-3W	PLSCs + Bio Oss® + GTR	3
Aimetti M y cols (2018) (19)	CS	11	n=11	1-3W	DPSCs + collagen	6 12
Ferrarotti F y cols (2018) (23)	RS	15	n=15	1-3W	DPSCs + collagen	6 12
	C, NR	10	n=10	1-3W		3

Iwata T y cols. (2018) (21)					PLSCs + beta-tricalcium phosphate	6
Sánchez N y cols. (2020) (21)	RS	10	n=10	1-2W	PLSCs + collagen	12

RS: randomized study. NR: no randomized study. OS: observation study. R: Retrospective. P: prospective. CS: case series. GTR: Guided Tissue Regeneration: DPSCs: dental Pulp stem cells. PLSCs: periodontal ligament stem cells. 1-2-3W: 1,2 or 3 walls periodontal defects. PLA/PGA: polylactic acid/polyglycolic acid.

Table 2: Descriptive outcomes of the clinical attachment gain

Guided Tissue Regeneration with Bio Oss®					
Authors (year)	Nº of defects	Type of membrane-barrier	Clinical attachment gain		Follow up (months)
			Mean (mm)	SD	
Camargo y cols. (2000) (14)	n=22	Bio Gide®	3.25	1.11	6
Pietruska MD. (2001) (10)	n=12	Bio Gide®	3.5	2.48	12
Stavropoulos A y cols. (2003) (12)	n=15	PLA/PGA (with ATB)	2.5	1.0	12
	n=15	(without ATB)	3.08	0.5	
Tonetti L y cols. (2004)(16)	n=62	Bio Gide®	3.3	1.7	12
Vouros I y cols. (2004) (11)	n=14	Bio Gide®	4.39	2.25	12
	n=14	PLA/PGA	3.71	1.36	
Stavropoulos A y cols. (2005) (18)	n=15	PLA/PGA	3.8	1.9	12
	n=11		4.1	1.6	60
Kiany F y cols. (2015) (15)	n=10	Bio Gide®	2.3	1.34	6
	n=10	Amniotic	3.00	1.76	
Górski B y cols. (2019) (17)	n=15	Bio Gide®	4.3	1.3	12
	n=15	Bio Gide® modified	4.7	2.1	
Liu K y cols. (2021) (13)	n=14	Reabsorbible collagen	2.85	3.05	6
			3.05	3.26	12
			3.1	2.97	24
Total weighted arithmetic mean			At 6 -12 months : 3.41 mm		
			At > 12 months : 3.54 mm (24-60 monts)		

Stem cell based periodontal therapies					
Authors (year)	Nº of defects	Intervention	Clinical attachment gain		Follow up (months)
			Mean (mm)	SD	
Aimetti M y cols (2015) (20)	n=4	DPSCs + collagen	4.7	1.45	6
			5.0	1.2	12
Chen F y cols. (2016) (24)	n=20	PLSCs + Bio Oss® + GTR	0.73	2.71	3
Aimetti M y cols (2018) (19)	n=11	DPSCs + collagen	4.3	1.4	6
			4.7	1.7	12
Ferrarotti F y cols (2018)(23)	n=15	DPSCs + collagen	4.6	1.4	6
			4.5	1.9	12
Iwata T y cols. (2018)(21)	n=10	PLSCs + beta-tricalcium phosphate	2.5	2.6	6
Sánchez N y cols. (2020) (22)	n=10	PLSCs + collagen	2.44	1.87	12

Total weighted
arithmetic mean

At 6 -12 months : **3.59 mm**

GTR: Guided Tissue Regeneration. ATB: Antibiotic. DPSCs: dental Pulp stem cells. PLSCs: periodontal ligament stem cells. PLA/PGA: polylactic acid/polyglycolic acid.

Table 3: Descriptive outcomes of the bone gain

<i>Authors (year)</i>	Nº of defects	Type of barrier-membrana	Bone gain		Follow up (months)
			Mean (mm)	SD	
Camargo y cols. (2000) (14)	n=22	Bio Gide®	3.74	0.82	6
Pietruska MD. (2001) (10)	n=12	Bio Gide®	2.3	1.6	12
Stavropoulos A y cols. (2003) (12)	n=13	PLA/PGA (with ATB)	2.8	0.7	12
	n=10	(without ATB)	4.7	0.4	
Tonetti L y cols. (2004)(16)	n=62	Bio Gide®	-	-	12
Vouros I y cols. (2004) (11)	n=14	Bio Gide®	-	-	-
	n=14	PLA/PGA	-	-	-
Stavropoulos A y cols. (2005) (18)	n=10	PLA/PGA	4.7	2.0	12
	n=8		4.9	2.7	60
Kiany F y cols. (2015) (15)	n=10	Bio Gide®	3.5	1.35	6
	n=10	Amniotic	3.9	2.2	
Górski B y cols. (2019) (17)	n=15	Bio Gide®	4.4	1.8	12
	n=15	Bio Gide® modified	5.1	1.3	
Liu K y cols. (2021) (13)	n=14	Collagen	-	-	-
Total weighted arithmetic mean			At 6 -12 months : 3.9 mm		

<i>Autores (año)</i>	Nº of defects	Intervention	Bone gain		Follow up (months)
			Mean (mm)	SD	
Aimetti M y cols (2015) (20)	n=4	DPSCs + collagen	3.4	1.9	6
			4.2	1.9	12
Chen F y cols. (2016) (24)	n=20	PLSCs + Bio Oss® + GTR	2.31	4.38	3
			2.59	4.52	6
			2.71	4.68	12
Aimetti M y cols (2018) (19)	n=11	DPSCs + collagen	3.3	1.8	6
			3.6	1.9	12
Ferrarotti F y cols (2018)(23)	n=15	DPSCs + collagen	3.7	1.1	6
			3.9	1.2	12

Iwata T y cols. (2018)(21)	n=10	PLSCs + beta-tricalcium phosphate	2.3	1.8	6
Sánchez N y cols. (2020) (22)	n=10	PLSCs + collagen	-	-	-
Total weighted arithmetic mean			At 6 -12 months : 3.2 mm		

GTR: Guided Tissue Regeneration. ATB: Antibiotic. DPSCs: dental Pulp stem cells. PLSCs: periodontal ligament stem cells. PLA/PGA: polylactic acid/polyglycolic acid.

**ÉXITO DE LA REGENERACIÓN TISULAR CON CÉLULAS MADRE DENTALES VERSUS
REGENERACIÓN TISULAR CON BIO-OSS® EN DEFECTOS PERIODONTALES: UNA
REVISIÓN SISTÉMICA.”**

**Running title: Éxito de la regeneración tisular con células madre dentales vs. RTG con
Bio Oss® en defectos periodontales.**

Autores:

Lara Décamps¹, Carlos Rafael Pineda Villacorta²

*¹ Estudiante de 5º año de grado de Odontología en la Universidad Europea de Valencia,
Valencia, España.*

*² Profesor en Implantología y Cirugía Oral Avanzada (Máster) y Patología Médico
Quirúrgica, Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.*

Correspondancia

Carlos Rafael Pineda Villacorta

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

carlosrafael.pineda@universidadeuropea.es

Resumen

Introducción: Las terapias tradicionales de regeneración periodontal utilizan diferentes técnicas y sus combinaciones para controlar las infecciones y reconstruir la estructura y función de los tejidos periodontales. La Regeneración Tisular Guiada, combinada con injertos óseos, es una de las técnicas más utilizadas, considerada como el "patrón oro", pero sus capacidades de regeneración son limitadas. La ingeniería tisular basada en células madre ha logrado un resultado favorable en la regeneración de los tejidos periodontales en estudios sobre animales. De hecho, la implantación de células madre mesenquimales provenientes de la cavidad oral podría proporcionar una regeneración periodontal real y completa.

Objetivos: Evaluar la ganancia del nivel de inserción clínica, evaluar la ganancia ósea o relleno del defecto intraóseo con la RTG con Bio Oss® respecto a terapias regenerativas con células madre dentales; así como estudiar las complicaciones postoperatorios.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre la regeneración periodontal con RTG con Bio Oss® o terapias regenerativas con células madre dentales hasta enero de 2023.

Resultados: De 214 artículos potencialmente elegibles, 15 cumplieron con los criterios de inclusión: 9 estudios sobre la RTG con Bio Oss® y 6 sobre terapias celulares con células madre dentales. En el grupo de RTG con Bio Oss®, la media de ganancia del nivel de inserción clínico fue 3.41 mm, la ganancia ósea fue 3.9 mm y la tasa de complicaciones del 44.5%. Para el grupo de terapias celulares, la media de ganancia del nivel de inserción clínico fue 3.59 mm, la ganancia ósea fue 3.2 mm y la tasa de complicaciones no pudo ser evaluada.

Discusión: A pesar de las limitaciones, ambas técnicas parecen conseguir una mayor ganancia del nivel de inserción clínica y ósea, así como menos complicaciones, pero las terapias basadas en células madre necesitan más estudios clínicos en humanos.

Key words: *regeneración periodontal, Regeneración Tisular Guiada, xenoinjerto, células madre mesenquimales.*

Introducción

En la población actual, la prevalencia de los pacientes que presentan enfermedades periodontales sigue progresando y la necesidad de tratamiento es cada vez mayor. La periodontitis es la forma más avanzada de infección que causa la destrucción progresiva de los tejidos periodontales que soportan los dientes, lo que puede comprometer la vida del paciente, su función oral y su estética, lo que supone un real problema de salud y un reto para los odontólogos (1,2). Las terapias convencionales e iniciales detienen la enfermedad periodontal, pero tienen un potencial limitado en la regeneración. La regeneración periodontal tiene por objetivo de llegar a la completa restauración de todos los componentes del periodonto (3). Con los avances actuales de la Ingeniería tisular, que utiliza combinaciones de células, biomateriales y/o factores de crecimiento, los autores proporcionaron tratamientos novedosos que utilizan también la terapia celular y génica para mejorar la reconstrucción del tejido periodontal y su integración biomecánica (3). Las terapias regenerativas convencionales incluyen la Regeneración Tisular Guiada, considerada como el “patrón de oro” (colocación de una membrana-barrera dentro del defecto periodontal). Otras técnicas incluyen la colocación de injertos óseos u otros biomateriales (Emdogain®). Son técnicas que se pueden combinar para mejorar los resultados. En las últimas décadas se ha avanzado mucho en el conocimiento, extracción y utilización de células madre humanas. Varias poblaciones distintas se han aislado de los tejidos dentales (4–6). Son células indiferenciadas que tienen una alta capacidad de proliferación y de diferenciación en células especializadas cuando están estimuladas por señales externos e internos y son fáciles de acceso; lo que hacen de ellas una fuente atractiva para la regeneración tisular (3,7). El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta: ¿En los pacientes que presentan defectos periodontales en los que se les hubiera realizado una terapia regenerativa periodontal, la regeneración tisular con células madre dentales obtiene una mayor ganancia del nivel de inserción clínica y/o mayor ganancia ósea de los tejidos periodontales que la Regeneración Tisular Guiada con Bio-Oss®? Para ello se evaluaron, en primer lugar, las mediciones de ganancia del nivel de inserción clínica, y en segundo

lugar, la ganancia ósea. Por último, observaremos las complicaciones relacionadas con ambos procedimientos.

Material y métodos

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (8).

- Pregunta PICO:

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

P (población): Pacientes sanos con defectos periodontales intraóseos a los que se les hubiera realizado un procedimiento regeneración periodontal.

I (intervención): Regeneración periodontal utilizando células madre de origen dental.

C (comparación): Regeneración periodontal utilizando la Regeneración Tisular Guiada combinada con Bio-Oss®.

O (resultados):

- O1: Ganancia de nivel de inserción clínica (NIC);
- O2: Ganancia ósea;
- O3: Complicaciones y/o limitaciones relacionadas con la terapia regenerativa.

- Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión fueron:

- Tipo de Estudio: Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios clínicos prospectivos y retrospectivos, serie de casos; estudios sobre individuos humanos; Publicaciones en inglés, español o francés; Publicados hasta enero de 2023.
- Tipo de Paciente: Individuos sanos (sin enfermedad sistémica que pueden influir en los resultados de la terapia regenerativa) con enfermedad periodontal, incluyendo pérdida ósea y defectos intraóseos de una hasta tres paredes.
- Tipo de Intervención: Procedimiento de regeneración periodontal con terapia regenerativa combinada con células madre de origen dental; Número de defectos periodontales tratados ≥ 4 ; Seguimiento mínimo de 3 meses tras la cirugía; Estudios que detallan los métodos experimentales (técnica quirúrgica, origen de las células madre dentales).

- Tipo de Control: Procedimiento de Regeneración Tisular Guiada combinada con Bio Oss®; Número de defectos periodontales tratados ≥ 4 ; Seguimiento mínimo de 3 meses tras la cirugía; Estudios que detallan los métodos experimentales (técnica quirúrgica).
- Tipo de Variables de Resultados: Estudios que proporcionaran datos relacionados con la efectividad de la regeneración de los tejidos periodontales: la ganancia del nivel de inserción clínica, la ganancia ósea y/o la regeneración de todos los tejidos periodontales y sobre las limitaciones y/o complicaciones postoperatorias relacionadas con el procedimiento de regeneración según la técnica.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios que realizaron otros procedimientos quirúrgicos de regeneración (regeneración de lesiones periapicales, técnicas de preservación del alvéolo y de aumento de la cresta alveolar, técnica “sandwich”), estudios con defectos de furcas o defectos óseos severos (atrofia maxilar), estudios que incluyen pacientes con trastornos sistémicos (Diabetes Mellitus), estudios que utilizan células madres extraorales, estudios que no utilizan nuestras variables (estudios únicamente histológicos).

- Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “periodontitis”, “intraony defects”, “guided tissue regeneration, periodontal”, “GTR”, “bovine bone mineral”, “Bio Oss”, “xenogenic graf”, “mesenchymal stem cells”, “dental pulp stem cells”, “dental follicle stem cells”, “periodontal ligament stem cells, “bone regeneration”, “bone gain”, “clinical attachment gain”, “CAL gain”, “defect fill”.

Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en

la bibliografía de cada uno de los estudios. Una búsqueda manual fue también realizada en las bibliografías de todos los artículos a texto completo revisados, en revisiones sistemáticas anteriores y en las siguientes revistas de sitios web oficiales: Journal of Periodontology y Journal of Clinical Periodontology.

- **Proceso de selección de los estudios:**

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. Dos revisores (LD y RP) realizó la evaluación de la elegibilidad de forma independiente y estandarizada a ciegas. Tras la eliminación de los duplicados, se realizó una revisión de los títulos con el objeto de eliminar las publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según: el tipo de estudio, el tipo de intervención, los tamaños de las muestras y los resultados y sus variables. Por último, se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios. Los desacuerdos entre los revisores, en cada una de las fases, se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado (EF).

- **Extracción de datos:**

La siguiente información fue dispuesta en una hoja de extracción de los datos y se dispuso en una tabla. Un revisor (LD) extrajeron de forma independiente los datos de los estudios incluidos. Para cada estudio incluido, se extrajo información sobre: las características del estudio (autores y año de publicación), el tipo de estudio (randomizado controlado, estudio prospectivo controlado o no controlado, serie de casos), el tamaño de la muestra (número de individuos), el número de defectos (si el estudio lo precisa), el tipo del defecto óseo (si el estudio lo precisa), el tipo de procedimiento y características (si se trata de RTG, precisar el tipo de membrana), el tipo de célula madre dental (origen), la ganancia del nivel de inserción clínica final (en milímetros), la ganancia ósea de tejidos periodontales radiográficamente o clínicamente (en milímetros y/o porcentaje), las complicaciones postoperatorias relacionadas con el procedimiento de RTG o terapia con células madre dentales (número, tipo de

complicación y evolución o tratamiento de la misma), el tiempo de seguimiento tras la cirugía (en meses).

- Valoración de la calidad:

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (LD) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo). Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (9) ; se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6. Los estudios de series de casos se evaluaron mediante la escala MOGA.

- Síntesis de datos:

Con el objetivo de resumir y comparar estudios, se agruparon los datos medios de las principales variables para cada grupo de estudio. Dado que los datos medios encontrados en los estudios analizados procedían de muestras diferentes, se calculó la media ponderada para obtener resultados factibles. No se pudo realizar un metanálisis debido a la falta de estudios aleatorios que comparen ambos procedimientos. Resultados:

- Selección de estudios:

Se obtuvieron un total de 614 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=180), SCOPUS (n=187) y la Web of Science (n=246). Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 27 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 15 artículos

cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión (Fig. 1).

- **Análisis de las características de los estudios revisados:**

De los 15 artículos incluidos en la presente revisión, 9 artículos describían la regeneración periodontal con la técnica RTG con Bio Oss® (10–18) y 6 con procedimientos utilizando células madre dentales (19–24). 10 artículos fueron controlados aleatorizados (11–17,22–24), 2 fueron estudios prospectivos (10,21) y 3 serie de casos (19,20). En los estudios randomizados, el paciente fue la unidad de asignación al azar. Se trataron un total de 272 pacientes y 303 defectos periodontales: 70 defectos en 70 individuos con técnicas regenerativas periodontales con células madre dentales y 233 defectos en 202 humanos con la técnica de Regeneración Tisular Guiada combinada con Bio Oss® con membranas reabsorbibles (Tabla 1).

- **Evaluación de la calidad metodológica**

De Para los estudios randomizados, 6 fueron considerado de alto riesgo de sesgo, 2 de riesgo de sesgo incierto y 2 de bajo riesgo de sesgo (Fig. 2). Para los estudios observaciones no randomizados, 2 fueron considerados de bajo riesgo de sesgo (Fig. 3 y 4). Para los estudios de series de casos un alto riesgo de sesgo fue considerado por la propia naturaleza del tipo de estudio. El sesgo de notificación fue el ítem de mayor riesgo de sesgo.

- **Síntesis de los resultados:**

Ganancia del nivel de inserción clínica

En relación con los procedimientos de Regeneración Tisular Guiada con Bio-Oss®, los 9 estudios proporcionaron información sobre la ganancia del nivel de inserción final (10–18). Los resultados reportados oscilan entre 2.3 mm (SD1.337) (15) y 4.39 (SD 2.25)(11) y siendo la media ponderada de **3.41** mm.

En cuanto al grupo de regeneración tisular con células madre dentales, por lo que concierne a la ganancia del nivel de inserción clínica, los estudios realizados mostraron resultados oscilando entre 2.44 (SD 1.87) (22) y 5.0 (SD 1.2) (20), siendo la media

ponderada de **3.59** mm. El cálculo de la media ponderada para ambos grupos fue realizado para los resultados obtenidos a los 6 meses hasta los 12 meses (Tabla 2).

Ganancia ósea

Once estudios del presente trabajo de investigación evaluaron la ganancia ósea de los procedimientos regenerativos (10,12,14,15,17–21,23,24). En el grupo de RTG combinada con Bio Oss®, la ganancia ósea osciló entre 2.3 (SD 1.6) mm (10) y 5.1 (SD 1.3) mm (17), siendo la media ponderada de **3.9 mm**, tras un periodo medio de seguimiento de 6 hasta 12 meses. El estudio que registró el mayor tiempo seguimiento fue el de Stavropoulos A y cols. (18), con una ganancia ósea de 4.9 (SD 2.7) mm a los 60 meses (5 años). En los estudios que compararon dos diferentes tipos de membrana con la terapia de RTG con Bio Oss®, no hubieron resultados con diferencias significativas (11,15,17). En el grupo de regeneración tisular con células madre dentales, la ganancia ósea osciló entre 2.3 (SD 1.8) mm (21) y 4.2 (SD 1.9) mm (20), siendo la media ponderada de **3.2 mm**, tras un periodo medio de seguimiento de 6 hasta 12 meses (Tabla 3).

Complicaciones y/o limitaciones

Trece estudios de la revisión reportaron informaciones sobre las complicaciones relacionadas con los procedimientos regenerativos. Pero solamente 7 de estos reportaron datos concretos y evaluables; 6 informaron datos relacionados con el procedimiento de RTG con Bio Oss® (10–12,14,17,18) y 1 con técnicas regenerativas con células madre dentales (21).

En cuanto a la técnica de RTG con Bio Oss®, se informaron 61 complicaciones en 137 zonas injertadas (44.5%). Estas complicaciones cuantificables fueron todas debidas a la exposición temprana de la membrana, que se resolvió espontáneamente en 2-4 semanas (10–12,14,17,18). 3 estudios informaron de complicaciones leves relacionadas directamente con la técnica quirúrgica, pero ningún de estos precisó cifras evaluables. Estas complicaciones fueron: malestar, dolor postoperatorio, edema en la zona del defecto tratado, reacción inflamatoria leve, dificultad para hablar o comer (15–17).

En el grupo de terapias regenerativas combinadas con células madre dentales, 5 de los 6 estudios informaron de complicaciones leves relacionadas directamente con la técnica quirúrgica (19–22,24).

Discusión

La falta de estudios aleatorios que comparen ambas técnicas hizo imposible realizar un metaanálisis, por lo que los resultados se mostraron de forma descriptiva

Ganancia del nivel de inserción clínica

Los resultados de la presente revisión demuestran que, tanto la Regeneración Tissular Guiada con Bio Oss® como las terapias regenerativas con células madre dentales, conllevan una mejora de los parámetros clínicos en cuanto a la ganancia del nivel de inserción clínica. Los resultados de la RTG combinada con Bio Oss® concuerdan con el estudio randomizado controlado obtuvo un resultado de 3.5 (SD 1.8) mm después de 12 meses tras un procedimiento de RTG con Bio Oss®, frente a 2.5 (SD 1.4) mm para una cirugía a colgajo abierto sin la colocación de un injerto (25). Además, estos resultados se pueden mantener en el tiempo hasta un periodo igual o superior a 5 años (26). Los estudios incluidos en el grupo de procedimientos regenerativos con células madre dentales autólogas, con extracción previa de un diente del paciente, constituyen los primeros estudios clínicos realizados en humanos, para el tratamiento de defectos intraóseos. Tanto los que utilizaban células madre derivadas de la pulpa dental como las derivadas del ligamento periodontal lograron una mejoría del nivel de inserción clínica, pero hace falta más estudios clínicos controlados aleatorios en humanos para atribuir este beneficio únicamente al uso de este tipo celular. La mejoría del nivel de inserción clínica es una herramienta clínica que debe interpretarse con precaución.

Ganancia ósea

Los parámetros radiográficos mostraron en ambos grupos una ganancia ósea tras la intervención quirúrgica, de 3.2 mm y 3.9 mm, para el grupo RTG con Bio Oss® y el grupo con células madre, respectivamente. Aunque no se pueden hacer afirmaciones definitivas sobre las propiedades tisulares conseguidas, los resultados descritos llevaron a los autores a plantear la hipótesis de que se produjo una regeneración ósea y/o periodontal. Aunque la ganancia ósea puede ser aparente en una radiografía, es esencial ser cauteloso en la interpretación de estas imágenes, ya que no siempre indican una

incorporación completa del injerto o biomaterial al hueso huésped. Una biopsia o estudio histológico implica la extracción del diente para su posterior análisis, lo que no es posible desde un punto de vista ético en la clínica.

Complicaciones postoperatorias

Los defectos periodontales intraóseos se trataron con éxito en ambos procedimientos. En cuanto al grupo de RTG con Bio Oss®, todos los estudios de nuestra revisión incluyeron membranas de tipo reabsorbibles y la complicación más frecuente reportada fue la exposición temprana de esta (44.5%). Por lo general, las complicaciones fueron relacionadas con el procedimiento quirúrgico. Las medidas pre y postoperatorias seguían el mismo protocolo en todos los estudios y ninguna complicación severa fue reportada.

A pesar de las limitaciones, ambas técnicas ofrecen una ganancia del nivel de inserción clínica y una ganancia ósea en la regeneración de los defectos intraóseos. Sin embargo, el grupo Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss® demostró una evidencia científica más sólida. Para las terapias regenerativas combinadas con células madre dentales, se recomiendan ensayos clínicos más rigurosos para evaluar la eficacia de esta terapia e identificar materiales de andamiaje más adecuados.

Bibliografía

1. Bosshardt DD, Stadlinger B, Terheyden H. Cell-to-cell communication - periodontal regeneration. Clin Oral Implants Res. 2015 Mar 1;26(3):229–39.
2. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. Vol. 71, International Dental Journal. Elsevier Inc.; 2021. p. 462–76.
3. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. Aust Dent J. 2014;59(SUPPL. 1):117–30.
4. Tatullo M, Marrelli M, Paduano F. The regenerative medicine in oral and maxillofacial surgery: The most important innovations in the clinical application of mesenchymal stem cells. Vol. 12, International Journal of Medical Sciences. Ivyspring International Publisher; 2015. p. 72–7.
5. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. Vol. 33, Biomaterials. 2012. p. 6320–44.

6. Yang JW, Shin YY, Seo Y, Kim HS. Therapeutic functions of stem cells from oral cavity: An update. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–24.
7. Wang X, Chen J, Tian W. Strategies of cell and cell-free therapies for periodontal regeneration: the state of the art. Vol. 13, Stem Cell Research and Therapy. BioMed Central Ltd; 2022.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, PLoS Medicine. 2009.
9. Andreas S. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603–5.
10. Pietruska MD. A comparative study on the use of Bio-Oss and enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal bone defects. *Eur J Oral Sci.* 2001;178–81.
11. Vouros I AEKA. Guided tissue regeneration in intrabony periodontal defects following treatment with two bioabsorbable membranes in combination with bovine bone mineral graft A clinical and radiographic study. *J Clin Periodontol.* 2004;908–17.
12. Stavropoulos A, Karring ES, Kostopoulos L, Karring T. Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: a randomized controlled clinical study. 2003.
13. Liu K, Huang Z, Chen Z, Han B, Ouyang X. Treatment of periodontal intrabony defects using bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration with/without platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2021 Nov 1;92(11):1546–53.
14. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Nedic M, Vasilic N, Wolinsky LE, et al. A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous. *J Clin Periodontol.* 2000;27:889–96.
15. Kiany F, Moloudi F. Amnion Membrane as a Novel Barrier in the Treatment of Intrabony Defects: A Controlled Clinical Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015 May;30(3):639–47.

16. Tonetti L, Np S, Je AP, Dubravec D, Rasperini G, Rossi R, et al. Clinical outcomes following treatment of human intrabony defects with GTR/bone replacement material or access flap alone A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2004;31:770–6.
17. Górski B, Jalowski S, Górski R, Zaremba M. Treatment of intrabony defects with modified perforated membranes in aggressive periodontitis: subtraction radiography outcomes, prognostic variables, and patient morbidity. *Clin Oral Investig*. 2019 Jul 1;23(7):3005–20.
18. Stavropoulos A, Karring T. Five-year results of guided tissue regeneration in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss) in the treatment of intrabony periodontal defects: A case series report. *Clin Oral Investig*. 2005 Dec;9(4):63–9.
19. Aimetti M, Ferrarotti F, Gamba M, Giraudi M, Romano F. Regenerative Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2018 Jan;38(1):51–8.
20. Aimetti M, Ferrarotti F, Mariani GM, Cricenti L, Romano F. Use of Dental Pulp Stem Cells/Collagen Sponge Biocomplex in the Treatment of Non-Contained Intrabony Defects: A Case Series. *Clin Adv Periodontics*. 2015 May;5(2):104–9.
21. Iwata T, Yamato M, Washio K, Yoshida T, Tsumanuma Y, Yamada A, et al. Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets – A safety and efficacy study in ten patients. *Regen Ther*. 2018 Dec 1;9:38–44.
22. Sánchez N, Fierravanti L, Núñez J, Vignoletti F, González-Zamora M, Santamaría S, et al. Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020 Nov 1;47(11):1391–402.
23. Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2018 Jul 1;45(7):841–50.

24. Chen FM, Gao LN, Tian BM, Zhang XY, Zhang YJ, Dong GY, et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: A randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2016 Feb 19;7(1).
25. Liñares A, Cortellini P, Lang NP, Suvan J, Tonetti MS. Guided tissue regeneration/deproteinized bovine bone mineral or papilla preservation flaps alone for treatment of intrabony defects. II: Radiographic predictors and outcomes. *J Clin Periodontol.* 2006;33(5):351–8.
26. Sculean A, Schwarz F, Chiantella GC, Donos N, Arweiler NB, Brex M, et al. Five-year results of a prospective, randomized, controlled study evaluating treatment of intra-bony defects with a natural bone mineral and GTR. *J Clin Periodontol.* 2007 Jan;34(1):72–7.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

Tabla 1: características de los estudios incluidos.

Regeneración Tissular Guiada con Bio Oss®

<i>Autores (año)</i>	Tipo de estudio	Número de individuos	Número de defectos	Tipo de defecto	Tipo de membrana	Tiempo de seguimiento (meses)
Camargo y cols. (2000) (14)	ECA	22	n=22	2-3P	Bio Gide®	6
Pietruska MD. (2001) (10)	P no aleatorizado	12	n=12	2-3P	Bio Gide®	12
Stavropoulos A y cols. (2003) (12)	ECA	30	n=30	1 y/o 2P	PLA/PGA	12
Tonetti L y cols. (2004) (16)	ECA	62	n=62	1-3P	Bio Gide®	12
Vouros I y cols. (2004) (11)	ECA	22	n=14 n=14	1-3P	Bio Gide® PLA/PGA	12
Stavropoulos A y cols. (2005) (18)	SC	15	n=15 n=11	1-2P	PLA/PGA	12 60
Kiany F y cols. (2015) (15)	ECA	10	n=10 n=10	1-3P	Bio Gide® Amniótica	6
Górski B y cols. (2019) (25)	ECA	15	n=15 n=15	1-3P 1-3P	Bio Gide® Bio Gide®	12
Liu K y cols. (2021) (13)	ECA	14	n=14	-	Reabsorbible Colágena	6 12 24

Regeneración periodontal con células madre dentales

<i>Autores (año)</i>	Tipo de estudio	Nº individuos	Nº de defectos	Tipo de defecto	Intervención	Tiempo de seguimiento (meses)
Aimetti M y cols. (2015) (20)	SC	4	n=4	1-2P	CMPD autólogas + esponja colágeno	6 12
Chen F y cols. (2016) (24)	ECA	30	n=20	2-3P	CMLP autólogas + Bio Oss® + RTG	3
Aimetti M y cols. (2018) (19)	SC	11	n=11	1-3P	CMPD autólogas + apósito colágeno	6 12
Ferrarotti F y cols. (2018) (23)	ECA	15	n=15	1-3P	CMPD autólogas + apósito colágeno	6 12
Iwata T y cols. (2018) (21)	PC no aleatorizado	10	n=10	1-3P	Láminas de CMLP autólogas + Beta fosfato tricálcico	3 6
Sánchez N y cols. (2020) (21)	ECA	10	n=10	1-2P	CMLP autólogas + Bio Oss Collagen®	12

ECA: estudio controlado aleatorizado. PC: prospectivo controlado. P: prospectivo. 1-3P: defectos periodontales de una hasta tres paredes. PLA/PGA: membrana de ácido poliglicólico y el ácido poliláctico. CMPD: células madre derivadas de la pulpa dental. CMLP: células madre derivadas del ligamento periodontal. RTG: Regeneración Tisular Guiada.

Tabla 2: Resultados descriptivos de la ganancia del nivel de inserción clínica.

Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss®					
Autores (año)	Número de defectos tratados	Tipo de membrana	Ganancia del nivel de inserción clínica		Tiempo de seguimiento (meses)
			Media (mm)	SD	
Camargo y cols. (2000) (14)	n=22	Bio Gide®	3.25	1.11	6
Pietruska MD. (2001) (10)	n=12	Bio Gide®	3.5	2.48	12
Stavropoulos A y cols. (2003) (12)	n=15	PLA/PGA (sin ATB)	2.5	1.0	12
	n=15	(con ATB)	3.08	0.5	
Tonetti L y cols. (2004)(16)	n=62	Bio Gide®	3.3	1.7	12
Vouros I y cols. (2004) (11)	n=14	Bio Gide®	4.39	2.25	12
	n=14	PLA/PGA	3.71	1.36	
Stavropoulos A y cols. (2005) (18)	n=15	PLA/PGA	3.8	1.9	12
	n=11		4.1	1.6	60
Kiany F y cols. (2015) (15)	n=10	Bio Gide®	2.3	1.34	6
	n=10	Amniótica	3.00	1.76	
Górski B y cols. (2019) (17)	n=15	Bio Gide®	4.3	1.3	12
	n=15	Bio Gide® modificada/perforada	4.7	2.1	
Liu K y cols. (2021) (13)	n=14	Reabsorbible	2.85	3.05	6
		Colágena	3.05	3.26	12
			3.1	2.97	24
Total media ponderada			A los 6 -12 meses : 3.41 mm		
			A los > 12 meses : 3.54 mm (24-60 meses)		

Regeneración periodontal con células madre dentales					
Autores (año)	Número de defectos tratados	Intervención	Ganancia del nivel de inserción clínica		Tiempo de seguimiento (meses)
			Media (mm)	SD	
Aimetti M y cols (2015) (20)	n=4	CMPD autólogas + esponja colágeno	4.7	1.45	6
			5.0	1.2	12
Chen F y cols. (2016) (24)	n=20	CMLP autólogas + Bio Oss® + RTG	0.73	2.71	3
Aimetti M y cols (2018) (19)	n=11	CMPD autólogas + apósito colágeno	4.3	1.4	6
			4.7	1.7	12
Ferrarotti F y cols (2018)(23)	n=15	CMPD autólogas + apósito colágeno	4.6	1.4	6
			4.5	1.9	12
Iwata T y cols. (2018)(21)	n=10	Láminas de CMLP autólogas + Beta fosfato tricálcico	2.5	2.6	6
Sánchez N y cols. (2020) (22)	n=10	CMLP autólogas + Bio Oss Collagen®	2.44	1.87	12
Total media ponderada			A los 6 -12 meses : 3.59 mm		

ATB: Antibiótico. PLA/PGA: membrana de ácido poliglicólico y el ácido poliláctico. CMPD: células madre derivadas de la pulpa dental. CMLP: células madre derivadas del ligamento periodontal.

Tabla 3: Resultados descriptivos de la ganancia ósea.

Regeneración Tisular Guiada con Bio Oss®					
Autores (año)	Número de defectos tratados	Tipo de membrana	Ganancia ósea		Tiempo de seguimiento (meses)
			Media (mm)	SD	
Camargo y cols. (2000) (14)	n=22	Bio Gide®	3.74	0.82	6
Pietruska MD. (2001) (10)	n=12	Bio Gide®	2.3	1.6	12
Stavropoulos A y cols. (2003) (12)	n=13	PLA/PGA (sin ATB)	2.8	0.7	12
	n=10	(con ATB)	4.7	0.4	
Tonetti L y cols. (2004)(16)	n=62	Bio Gide®	-	-	12
Vouros I y cols. (2004) (11)	n=14	Bio Gide®	-	-	-
	n=14	PLA/PGA	-	-	
Stavropoulos A y cols. (2005) (18)	n=10	PLA/PGA	4.7	2.0	12
	n=8		4.9	2.7	60
Kiany F y cols. (2015) (15)	n=10	Bio Gide®	3.5	1.35	6
	n=10	Amniótica	3.9	2.2	
Górski B y cols. (2019) (17)	n=15	Bio Gide®	4.4	1.8	12
	n=15	Bio Gide®	5.1	1.3	
Liu K y cols. (2021) (13)	n=14	Reabsorbible	-	-	-
		Colágena			
Total media ponderada		A los 6 -12 meses :	3.9 mm		

Regeneración periodontal con células madre dentales					
Autores (año)	Número de defectos tratados	Intervención	Ganancia ósea		Tiempo de seguimiento (meses)
			Media (mm)	SD	
Aimetti M y cols (2015) (20)	n=4	CMPD autólogas + esponja colágeno	3.4	1.9	6
			4.2	1.9	12
Chen F y cols. (2016) (24)	n=20	CMLP autólogas + Bio Oss® + RTG	2.31	4.38	3
			2.59	4.52	6
			2.71	4.68	12
Aimetti M y cols (2018) (19)	n=11	CMPD autólogas + apósito colágeno	3.3	1.8	6
			3.6	1.9	12
Ferrarotti F y cols (2018)(23)	n=15	CMPD autólogas + apósito colágeno	3.7	1.1	6
			3.9	1.2	12
Iwata T y cols. (2018)(21)	n=10	Láminas de CMLP autólogas + Beta fosfato tricálcico	2.3	1.8	6
Sánchez N y cols. (2020) (22)	n=10	CMLP autólogas + Bio Oss Collagen®	-	-	-

Fig 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

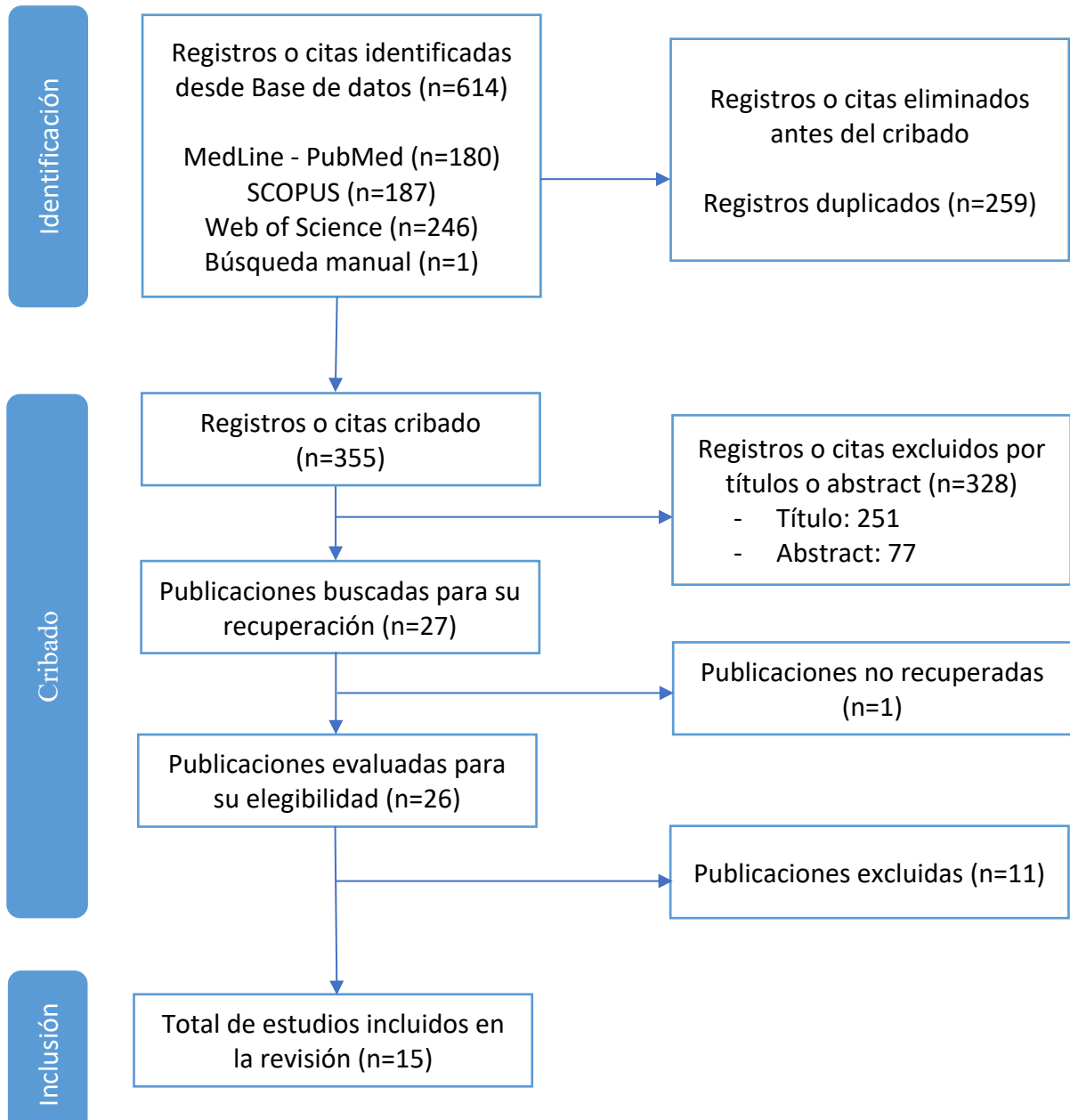


Fig 2. Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento participantes y personal (sesgo detección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo notificación)	Otros sesgos
Camargo P y cols.	+	?	+	+	+	?	-
Stavropoulos y cols.	+	+	+	+	?	+	?
Tonetti L y cols.	+	+	?	?	+	-	-
Kiany F y cols.	+	+	+	+	+	+	?
Chen F y cols.	+	+	+	+	?	?	?
Ferrarotti F y cols	+	+	+	+	+	?	?
Górski B y cols.	+	+	+	+	+	+	?
Sánchez N y cols.	-	+	+	?	?	-	?
Liu K y cols.	+	+	+	+	?	?	?
Vouros I y cols.	+	+	+	+	+	?	?

Fig 3. Medición del riesgo de sesgo de los estudios no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudio observacional con grupo control no randomizado.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Pietruska MD y cols. (10)	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	9

Fig 4. Medición del riesgo de sesgo de los estudios no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudio observacional cohorte sin grupo control.

Iwatta T y cols. (21)	.	Representatividad cohorte
.	.	Selección cohorte no expuesta
☆	☆	Comprobación exposición
☆	☆	Demostración no presencia variable
☆	☆	Comparabilidad (factor más importante)
☆	☆	Comparabilidad (cualquier otra variable)
☆	☆	Medición resultados
☆	☆	Suficiente seguimiento
☆	☆	Tasa de abandonos
7		Total