



**Aplicaciones de la Bioimpresión 3D en la Regeneración de Estructuras de la Cavidad
Bucal. Scoping Review**

Duvan Stiven Garavito Garzón

10571711105

Mayra Alejandra Ibáñez Lozano

10571716599

Michelle Vergara Muriel

20571522888

Universidad Antonio Nariño

Programa de Odontología

Facultad de Odontología

Bogotá, Colombia

2021

**Aplicaciones de la Bioimpresión 3D en la Regeneración de Estructuras de la
Cavidad Bucal. Scoping Review**

**Duvan Stiven Garavito Garzón, Mayra Alejandra Ibáñez Lozano y Michelle
Vergara Muriel.**

Proyecto de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

Odontólogo

Director (a):

Ph.D., Camilo Andrés Alfonso Rodríguez.

Codirector (a):

Ph.D., Gretel González Colmenares.

Línea de Investigación:

Ingeniería Tisular

Grupo de Investigación:

Salud Oral

Universidad Antonio Nariño

Programa de Odontología

Facultad de Odontología

Bogotá, Colombia

2021

NOTA DE ACEPTACIÓN

El trabajo de grado titulado aplicaciones de la Bioimpresión
3D en el desarrollo de estructuras de la cavidad bucal,
cumple con los requisitos para optar al título de
Odontólogo.

Firma del Tutor

Firma Jurado

Firma Jurado

Bogotá, 25 -11 -2021.

Preliminares

Esta tesis se la dedicamos principalmente, a Dios y a nuestras familias, por siempre creer en nosotros, por el esfuerzo incondicional y demostrarnos que los sueños si se hacen realidad. Por ese amor infinito, por estar a nuestro lado hasta el fin y sin importar nada.

Nuestros padres son un ejemplo para nosotros y a ellos les debemos nuestro éxito.

Se la dedicamos también a nuestros docentes, quienes nunca desistieron de enseñarnos, depositaron su confianza y esperanza en nosotros.

Para ellos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes les debemos por su apoyo incondicional, gracias a ellos llegamos acá.

¡Y lograremos mucho más!

Agradecimientos

A Dios, por permitirnos llegar hasta este punto y darnos la sabiduría para poder sobrellevar los retos y obstáculos que se nos han presentado durante el camino.

A nuestros padres y hermanos, por su apoyo y amor incondicional en nuestro proceso de formación, por ser nuestra motivación día a día.

A la universidad Antonio Nariño, por brindarnos la oportunidad de formarnos como profesionales y por suministrarnos las instalaciones para cumplir con el objetivo de la tesis de grado.

Al Doctor Camilo Alfonso, nuestro director de tesis, que aportó sus conocimientos, su tiempo, dedicación y su profesionalismo, dirigiéndonos con éxito en este proyecto.

A la Dra. Gretel, por sus enseñanzas y motivación para no desfallecer y persistir en el proceso, quien nos ha brindado unas bases sólidas para el fundamento de la tesis de grado.

Por último, a todas las personas que hicieron parte de la elaboración de nuestro trabajo de grado ya que, gracias a sus conocimientos y dedicación, se logró la culminación de esta tesis de grado cumpliendo con el objetivo pactado.

Tabla de Contenido

Resumen.....	7
Palabras clave.....	7
Summary.....	8
Keywords.....	8
Introducción.....	9
1. Planteamiento del Problema.....	10
1.1 Pregunta de Investigación.....	11
2. Objetivo.....	12
2.1 Objetivo General.....	12
3. Justificación.....	13
4. Marco Teórico.....	15
4.1 Cavidad Bucal.....	15
4.1.1 Tejidos blandos orales.....	16
4.2 Ingeniería Tisular.....	17
4.2.1 Pilares de la Ingeniería de Tejidos.....	19
4.3 Células Madre de Origen Dental.....	23
4.3.1 Ligamento Periodontal.....	23
4.3.2 Pulpa Dental.....	23
4.3.3 Folículo Dental.....	23
4.3.4 Mucosa Oral.....	24
4.3.5 Glándulas.....	24
4.3.6 Papila Apical.....	25

4.4 Bioimpresión 3D.....	26
4.4.1 Impresión por inyección de tinta.....	29
4.4.2 Impresión por extrusión	30
4.4.3 Impresión asistida por luz	32
4.5 Biomateriales Utilizados en la Bioimpresión	33
4.5.1 Biotinta de hidrogel.....	34
4.5.2 Biotinta basada en Matriz extracelular descelularizada (dECM)	35
4.6 Usos de la Bioimpresión 3D	35
4.6.1 Cirugía Oral y Maxilofacial.....	35
4.6.2 Prostodoncia.....	36
4.6.3 Ortodoncia.....	37
4.6.4 Endodoncia	37
4.6.5 Periodoncia	38
5. Metodología.....	39
5.1 Tipo de estudio.....	39
5.2 Revisión	39
5.3 Criterios de elegibilidad.....	39
5.4 Descripción del procedimiento	39
5.4.1 Etapa uno	39
5.4.2 Etapa dos.....	40
5.4.3 Etapa tres.....	42
5.4.4 Etapa cuatro	42
5.5 Aspectos Éticos de la Investigación.....	47

6. Resultados.....	48
6.1 Técnica de Bioimpresión más Utilizado en la Generación de Tejidos	48
6.2 Tipos de Células para la Regeneración de Tejidos	50
6.3 Tejidos Bucodentales Regenerados	52
6.4 Biomateriales Empleados en la Regeneración de Estructuras Anatómicas	54
6.5 Países con Mayor Participación en Investigación.....	56
7. Discusión	58
8. Conclusiones.....	62
9. Referencias Bibliográficas.....	63

Lista de Figuras

Figura 1	<i>Fuentes de Células Madre Adultas en la Región Oral y Maxilofacial.....</i>	26
Figura 2	<i>Bioimpresora 3D</i>	27
Figura 3	<i>Técnicas de Bioimpresión.....</i>	33
Figura 4	<i>Diagrama PRISMA.....</i>	43
Figura 5	<i>Técnica de Bioimpresión más Utilizado</i>	49
Figura 6	<i>Tipos de Células más Empleadas</i>	51
Figura 7	<i>Tejidos de Cavidad Bucal más Regenerados</i>	53
Figura 8	<i>Biomateriales más Empleados</i>	55
Figura 9	<i>Países con Mayor Participación en la Investigación</i>	57

Lista de Tablas

Tabla 1 <i>Términos de Búsqueda</i>	41
Tabla 2 <i>Artículos Seleccionados</i>	44
Tabla 3 <i>Autores y Tipo de Bioimpresión Utilizada</i>	49
Tabla 4 <i>Autores y Tipos de Células Empleadas</i>	51
Tabla 5 <i>Autores y Tejidos de Cavidad Bucal Regenerados</i>	53
Tabla 6 <i>Autores y Materiales Utilizados</i>	55
Tabla 7 <i>Autores y Países con Participación en la Investigación</i>	57

Resumen

Objetivo: Revisar y sintetizar la literatura científica sobre Bioimpresión 3D en regeneración tisular de los tejidos de cavidad bucal.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio tipo Scoping Review, en el cual se desarrolló un mapeo por las bases de datos de ScienceDirect y PubMed, en el periodo comprendido entre 2015 a 2021, basados únicamente en estudios experimentales con la implementación de la Bioimpresión 3D en tejidos de cavidad bucal.

Resultados: De los 14 artículos revisados, la técnica que tuvo mayor uso fue la técnica de extrusión de tinta en la regeneración del complejo pulpodental a través GelMA como el biomaterial de primera elección en los estudios in vitro analizados.

Conclusiones: Las células madre de la Pulpa dental Humana, contienen características biológicas ideales para la regeneración de estructuras bucodentales, China ha sido el país líder en investigación con equipos interdisciplinarios de diversas especialidades y nacionalidades.

Palabras clave: Bioimpresión, Complejo Dentinopulpar, Dientes, Ligamento Periodontal, Mucosa Oral, Tejido Dental, Cartílago Cavidad Oral.

Summary

Objective: To review and synthesize the scientific literature on 3D Bioprinting in tissue regeneration of oral cavity tissues.

Materials and methods: A Scoping Review type study was carried out, in which a mapping was developed using ScienceDirect and PubMed databases, in the period from 2015 to 2021. Our research was based solely on experimental studies with the implementation of 3D Bioprinting in tissues of oral cavity.

Results: Among the 14 articles reviewed, the most use technique was the ink extrusion technique in the regeneration of the pulp dentin complex through GelMA as the biomaterial of first choice in the in vitro studies analyzed.

Conclusions: Human dental pulp stem cells contain ideal biological characteristics for the regeneration of oral structures. China has been the leading country in research with interdisciplinary teams of various specialties and nationalities.

Keywords: Bioprinting, Dentin Complex Pulp, Tooth, Ligament Periodontal, Oral Mucosa, Dental Tissue, Cartilage Oral Cavity.

Introducción

La Bioimpresión tridimensional (3D) está creciendo a un ritmo cada vez más acelerado, se espera que la Bioimpresión 3D revolucione la industria de la salud en los próximos años. En Odontología, esta tecnología puede convertirse en una solución significativa, ya que, fomenta la búsqueda de soluciones innovadoras en la regeneración de tejidos bucodentales (Anderson et al., 2018).

Los tejidos blandos orales, son tejidos biológicos complejos que defienden a la cavidad bucal contra agentes patógenos, sustancias exógenas y traumas mecánicos. La pérdida de dientes, las enfermedades, los traumas o los trastornos congénitos provocan fallas en los tejidos blandos orales causando que requieran un tratamiento (Nesic et al., 2020). Esta revisión muestra la aplicación que ha tenido la Bioimpresión 3D, en el ámbito de la Odontología regenerativa.

En los últimos años, se ha evidenciado el crecimiento del uso de la impresión tridimensional (3D) (Athirasala et al., 2019). El número de publicaciones para la impresión 3D en general, en Medicina y en Odontología en particular aumentó durante los últimos 10 años, sin embargo, es mayor el número total de publicaciones sobre Bioimpresión 3D en Medicina que en Odontología (Oberoi et al., 2018).

En esta revisión tipo scoping review, se presenta una síntesis sobre los materiales de regeneración más empleados en la Bioimpresión 3D, el tipo de célula más utilizada, tipo de Bioimpresión, el país y el tejido de cavidad bucal más regenerado. Igualmente, se hace una discusión sobre los hallazgos encontrados y el estado de las publicaciones.

1. Planteamiento del Problema

Los tejidos de cavidad bucal se componen naturalmente de características 3D, que son encontradas en el cuerpo humano de forma geométrica, las cuales presentan funciones biológicas y mecánicas, (Athirasala et al., 2019). Los tejidos de cavidad bucal, cuentan con sistemas biológicos complejos, que protegen la cavidad bucal contra sustancias externas, patógenas y tensiones mecánicas (Nesic et al., 2020).

La ingeniería de tejidos y la Medicina regenerativa tienen el objetivo de desarrollar procedimientos y tecnologías para regenerar y reemplazar tejidos enfermos o faltantes, combinando principios y tecnologías tridimensionales mediados por andamios, como guía para la regeneración del tejido. Este método permite la fabricación de polímeros inteligentes y Biocompatibles que se pueden combinar con células y moléculas de señalización para regenerar una gran variedad de tejidos (Thattaruparambil Raveendran et al., 2019).

Recientemente, surge la técnica de la Bioimpresión 3D como una alternativa para la creación de órganos y tejidos artificiales con ventajas como; el control preciso de la distribución celular, la deposición celular de alta resolución, la escalabilidad y la rentabilidad. Gracias a esto el desarrollo y las aplicaciones de la Bioimpresión han aumentado considerablemente durante los últimos años (Mandrycky et al., 2016).

De esta manera, la impresión 3D tiene grandes ventajas, debido a su perfecta adaptabilidad a cualquier defecto tisular, así como imitar la compleja arquitectura y heterogeneidad del tejido, mediante el posicionamiento preciso de diferentes materiales y

tipos de células (Nesic et al., 2020). Mediante esta tecnología, se desarrollan tejidos artificiales basados en células que confirman la posibilidad de regeneración artificial de los tejidos circundantes, al igual que los dientes, incluyendo el hueso alveolar y el ligamento periodontal (Han et al., 2019).

Debido a esto, la Bioimpresión 3D logra proporcionar una herramienta única para superar estas dificultades. Este método puede producir construcciones celulares de forma libre en 3D utilizando múltiples tipos de células vivas, Biomoléculas y biomateriales (Han et al., 2019). Los objetos impresos en 3D se han empleado con éxito en el área de prostodoncia, ortodoncia, ortognática, endodoncia, cirugía oral y maxilofacial (Nesic et al., 2020).

La Bioimpresión 3D, da como resultado la fabricación de andamios sobre tejidos cargados de múltiples tipos de células similares a la composición biológica, con un potencial regenerativo (Thattaruparambil Raveendran et al., 2019). Sin embargo, en la actualidad la Bioimpresión cuenta con desafíos técnicos en cuanto a la deposición de células de alta resolución (Mandrycky et al., 2016).

La evidencia científica busca demostrar el funcionamiento de esta tecnología para la regeneración de tejidos en cavidad bucal. Por esta razón el grupo de investigación se plantea la siguiente pregunta de investigación:

1.1 Pregunta de Investigación

- ¿Cuál es el estado en la literatura científica sobre los trabajos experimentales de la Bioimpresión 3D aplicada a la regeneración tisular de los tejidos de cavidad bucal?

2. Objetivo

2.1 Objetivo General

Revisar y sintetizar la literatura científica (materiales empleados, tipo de Bioimpresión, células empleadas, y variables bibliométricas) sobre Bioimpresión 3D y su uso en la regeneración de los tejidos de cavidad bucal, durante el periodo de 2015-2021.

3. Justificación

Este estudio hace parte de la línea de investigación de Ingeniería Tisular, del grupo de Investigación en Salud Oral; esta línea ha estado trabajando en una revisión tipo Scoping Review con el fin de sintetizar la literatura científica existente sobre los usos de la Bioimpresión 3D para la regeneración tisular de los tejidos de cavidad bucal aplicadas a la Odontología.

Los sistemas y tecnologías que se utilizan en la Bioimpresión 3D, deben ser materiales biocompatibles para minimizar cualquier tipo de compromiso en la vitalidad celular (Gu et al., 2015). Por esta razón las impresoras de inyección de tinta son el tipo de impresora más utilizada en estas aplicaciones biológicas, ya que cumple con la deposición de células primarias o de células madre con una densidad uniforme, manteniendo así una alta viabilidad y función celular después de la impresión. Esta técnica ha sido utilizada ampliamente para imprimir células vivas y construcciones tridimensionales en la ingeniería de tejidos (Ma et al., 2019).

La pérdida de los tejidos por traumas, iatrogenias y caries, es uno de los principales problemas de salud mundial. Cuando esto sucede, conlleva a graves consecuencias físicas y psicológicas en los pacientes, por lo tanto, la reconstrucción de la zona afectada a nivel estético y funcional es un deseo de los pacientes afectados y un gran desafío para los profesionales de la salud oral (J. Liu et al., 2019). Gracias a esto se ha implementado la ingeniería tisular en el campo de la Odontología y la Biompresión 3D, con el fin de brindar Odontología Regenerativa.

La aplicación de la Bioimpresión 3D en la regeneración dental, es un campo completamente nuevo, en el que se presentan varios desafíos. Por ejemplo, el desarrollo de biomateriales adecuados para los componentes duros y blandos de los tejidos dentales y la optimización de los procesos de impresión para una mejor compatibilidad. Por esta razón, es importante demostrar el funcionamiento y uso de la Bioimpresión 3D aplicada a la regeneración de tejidos bucales.

4. Marco Teórico

4.1 Cavity Bucal

Se define como cavidad bucal al espacio rodeado frontal y lateralmente por los dientes, donde se alberga la lengua. Esta cavidad, contiene un espacio que está delimitado por los dientes, labios y mejillas denominado vestíbulo (Gil et al., 2002). La cavidad oral se encuentra recubierta de mucosa manteniendo la humedad gracias a la saliva producida por las glándulas salivares. La mucosa bucal contiene receptores sensoriales cuya función es percibir la temperatura y el tacto (Laine & Smoker, 1996).

En la superficie lingual se encuentran los receptores para el sentido del gusto. En la pared anterior de la cavidad bucal, se localizan los labios, que son formaciones de músculo y mucosas situadas en la parte anterior de la cavidad bucal (Rigby & Taylor, 2013).

Posteriormente, se ubica el paladar blando, que es una formación fibromuscular recubierta por mucosa en sus dos caras, anterior y posterior, se prolonga hacia atrás, al paladar duro. En las paredes laterales se encuentran las mejillas, que se constituyen de tres planos, cutáneo, muscular y mucoso (Laine & Smoker, 1996). En la pared superior, se sitúa el paladar duro que se forma por una parte ósea en sus dos tercios anteriores. El piso de la boca se constituye por el músculo milohioideo que se encuentra insertado desde la mandíbula al hueso hioides. Por último, los músculos milohioideos que se encuentran por línea media por un rafe compuesto por tejido fibroso (Hollins, 2013).

Dentro de la cavidad oral se localiza el conducto parotídeo, conocido como el conducto de Stenon, este es un conducto excretor de la glándula parótida. Por debajo del cuerpo de la mandíbula y por detrás del músculo milohioideo, se encuentra la glándula

submandibular situada en la línea media, la cual conduce la saliva a través del conducto submandibular, conocido como el conducto de Wharton (Miletich, 2010).

La glándula sublingual es una de las menores glándulas salivales; se sitúa en el piso de la boca debajo de la mucosa bucal, entre la lengua y la cara medial del cuerpo de la mandíbula, secreta saliva a la cavidad oral a través del conducto de Bartolino y emergen de la parte medial de la glándula otros conductos más pequeños o cortos, conocidos como los conductos sublinguales menores (Gil et al., 2002).

La vascularización de la cavidad oral, proviene de las arterias auriculares anterior y posterior, la arteria facial transversa y directamente de la arteria carótida externa. En cuanto a su inervación consta del nervio auricular mayor, nervio timpánico del glossofaríngeo y el ramo auriculo temporal del nervio trigémino, también ramos del nervio facial (Laine & Smoker, 1996).

4.1.1 Tejidos blandos orales

Los tejidos blandos orales son sistemas biológicos complejos, que defienden la cavidad bucal contra sustancias exógenas, organismos patógenos y tensiones mecánicas. La pérdida de dientes, las enfermedades, los traumatismos o los trastornos congénitos provocan múltiples defectos de los tejidos blandos orales, por lo cual, se requiere un tratamiento adecuado. Al determinar el tipo de tratamiento, se deben respetar consideraciones especiales para que la masticación, el habla y la estética se puedan restaurar y mantener de manera adecuada (Nesic et al., 2020).

En la Odontología restauradora, la remodelación y reabsorción del hueso alveolar tras la exodoncia de algún diente representa un problema importante, ya que, si no

se cuenta con una calidad y cantidad de hueso suficiente para la colocación de implantes, estos fracasarán, así como su rehabilitación (Bates & Kampa, 2013). Los tejidos blandos son importantes para garantizar la satisfacción final en los resultados de rehabilitación, cuanto más hueso se necesite aumentar, también se intensificarán los tratamientos de aumento de tejidos, como la mucosa oral y las encías, la cantidad limitada de tejido autólogo que se puede recolectar y el dolor al momento de extraerlo han impulsado el desarrollo de diversas alternativas (Goktas et al., 2011).

La ingeniería de tejidos y la Medicina regenerativa son especialidades interdisciplinarias, con el objetivo de desarrollar procedimientos y tecnologías para regenerar y reemplazar tejidos enfermos o faltantes. En la actualidad, los avances en las ciencias en los biomateriales y las tecnologías de producción, permiten la fabricación de polímeros inteligentes e incompatibles que se pueden combinar con células y moléculas de señalización para regenerar una gran variedad de tejidos, como la mucosa oral y la encía (Zafar et al., 2015).

4.2 Ingeniería Tisular

La ingeniería de tejidos es un campo interdisciplinario que aplica los principios de la ingeniería y las ciencias de la vida hacia el desarrollo de sustitutos biológicos que podrían restaurar, mantener o mejorar las funciones de órganos y tejidos. El concepto de ingeniería de tejidos se basa en el uso de células madre progenitoras, andamios y factores de crecimiento para regenerar tejidos biológicos funcionales (Baum & Mooney, 2000).

Los andamios deben implementarse con una elección adecuada de células y moléculas de señalización para iniciar la formación de un nuevo tejido dental que se pueda unir con los tejidos circundantes (Lv et al., 2014).

La ingeniería tisular surge como una disciplina altamente multidisciplinar, la cual requiere de la colaboración de médicos, ingenieros, biólogos, farmacéuticos y químicos, entre otros, y un gran esfuerzo económico, para que, al identificar una necesidad clínica nueva, se pueda desarrollar un producto de uso clínico que la solucione (Rosa et al., 2012).

Hoy en día los científicos que trabajan en sobre la ingeniería tisular tratan de fabricar prácticamente cualquier tejido humano. Los órganos y los tejidos tienen la capacidad de convertirse en productos para la ingeniería de tejidos, estos pueden incluir el cartílago, el hueso, las válvulas cardíacas, el propio corazón entero, los nervios, los músculos, estructuras dentales, la vejiga o el hígado. Se suelen emplear materiales porosos que sirven para proporcionar el soporte necesario para que las células se adhieran, proliferen y mantengan sus funciones específicas, es decir, su fenotipo (Zafar et al., 2015).

En algunos casos se emplean materiales autólogos, es decir, extraídos del propio paciente, procesados de manera controlada y precisa, y reimplantados en la misma persona. Al utilizar las propias células del paciente para colonizar el material; éstas se extraen con un procedimiento lo mínimamente invasivo posible, para ser procesadas de manera controlada y segura, con el fin de convertirlas en andamios e incorporarlas nuevamente al paciente. Cómo ayuda en este proceso se pueden emplear moléculas químicas, entre las que se encuentran los factores de crecimiento, que, en el cuerpo, son responsables de que las células no especializadas encargadas de reparar los tejidos, las células madre, “decidan”

desplazarse de una zona a otra del cuerpo o dedicarse a un “trabajo” especializado u otro (Keila & Raul, 2019).

La Ingeniería tisular y la Medicina regenerativa son términos del campo de la biomedicina que transforman estos fundamentos para ser empleados de manera práctica. Son varios los enigmas en cuanto a generación de nuevos tejidos y órganos que actualmente han sido resueltos científicamente, pero aún es algo desconocido sobre el tipo de impacto que pueda tener a futuro. Por ello, la importancia es que sus inicios y los trabajos que se desprendan a futuro se logren entender un poco hacia dónde se encamina la ingeniería de tejidos (Bossù et al., 2014).

4.2.1 Pilares de la Ingeniería de Tejidos

Para tener una mejor comprensión de la ingeniería de tejidos, dentro de esta se encuentran tres pilares fundamentales que la conforman actualmente (Ahmed et al., 2020).

4.2.1.1 Células Madre. Es una célula progenitora, autorenovable, capaz de regenerar uno o más tipos celulares diferenciados. Es decir; una célula madre es aquella que posee las mismas características fenotípicas de una célula normal indiferenciada, que tiene capacidad de realizar divisiones mitóticas o bien de continuar la vía de diferenciación para la que está programada (autorrenovarse) y así, producir uno o más tejidos maduros, funcionales y absolutamente diferenciados en función de su grado de multipotencialidad (H. Liu et al., 2015).

La mayoría de los tejidos adultos tienen poblaciones específicas propias de células madre, las cuales permiten su renovación periódica o su regeneración cuando se produce algún daño tisular. Algunas células madre adultas tienen la capacidad de diferenciarse en

más de un tipo celular como las células madre mesenquimales y las células madre hematopoyéticas; por otro lado, en otras se cree que son iniciadoras directas de las células del tejido en el que se hallen, como las células madre de la piel o las células madre germinales. Es común que en documentos especializados se les defina como ‘stem cells’ en inglés, donde stem significa tronco, traducándose como “células troncales” (Keila & Raul, 2019).

Las células madre poseen 2 características muy importantes que se distinguen mediante otro tipo de células. La primera característica de estas células es que no son especializadas que se renuevan ilimitadamente. Y la segunda es que, bajo algunas condiciones, se indican a que se conviertan en células que cumplen funciones especiales tales como células musculares cardíacas o células β pancreáticas (Gimeno et al., 2011).

Las características fundamentales de una célula madre es que son indiferenciadas y no tiene ninguna estructura de tejido específico que le permita realizar funciones especializadas, su principal función es la de replicación. Estas pueden dividirse y de renovarse por períodos largos de tiempo, son capaces de replicarse casi en forma indefinida. Se ha evidenciado que una población pequeña de células madre incubadas por periodos largos de tiempo, en un laboratorio son capaces de producir millones de células, estos por medio de división mitótica. Si el resultado de esta división, da como resultado a células hijas indiferenciadas, tales como la célula madre inicial, estas serán capaces de auto renovarse a largo plazo al igual que las células madre de la cual se originaron (Honda et al., 2010).

Las células madre son indiferenciadas. Las células madre adultas por su parte, generan tejidos similares a los tejidos circundantes del órgano en el cual residen. Una célula madre adulta de sangre situada en la médula genera muchos tipos de células de la sangre, como lo son los glóbulos rojos (o endoteliales de los vasos sanguíneos), glóbulos blancos (monocitos, linfocitos y polimorfonucleares) e incluyendo las plaquetas (Bates & Kampa, 2013).

Estas se clasifican de tres maneras: En primer lugar, según la capacidad de repoblación tisular in vivo, que depende según su periodo de corto, mediano o largo de regeneración. Segundo, según su potencial de diferenciación de acuerdo al tipo de donde estas se originan, existen 4 tipos de estas células madre. La primera de estas son las células totipotentes su potencial es generar un embrión completo. Las pluripotentes que son utilizadas para describir las células madre que pueden dar origen a progenitores que forman cualquiera de las tres capas germinales embrionarias: mesodermo, endodermo, ectodermo, y las multipotentes son aquellas que pueden dar origen a precursores relacionados solamente con una de las tres capas embrionarias (Kadar et al., 2009).

Las unipotentes son las células que solo pueden generar células diferenciadas a lo largo de una sola línea celular. Por último, según el tejido de origen de las células madre, estas se pueden obtener del embrión o de un organismo adulto, se clasifican en: Células madre embrionarias y de células madre adultas, las cuales se diferencian en el número y su alta capacidad de diferenciación (Egusa et al., 2012).

4.2.1.2 Moléculas de señalización. Las moléculas de señalización son ideales para iniciar la formación de un nuevo tejido dental que pueda homogeneizar con los demás

tejidos circundantes. La regulación de estas moléculas podría ayudar a generar precursores del linaje de ameloblastos que se asemejen a las células madre / progenitoras epiteliales odontogénicas, que se podrían implementar en enfoques de regeneración del esmalte. De manera similar a la formación de esmalte y dentina, las citocinas o moléculas de señalización participan en la regeneración pulpar a través de su capacidad para movilizar células endógenas y regular la proliferación y diferenciación de las células madre / progenitoras (Ahmed et al., 2020).

Se han utilizado y añadido moléculas de señalización a los andamios para la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células madre / progenitoras, con funciones potencialmente importantes en la señalización durante la regeneración pulpar. Varios estudios sugirieron que muchas citocinas y factores de crecimiento estaban involucrados en la promoción de la quimiotaxis, la proliferación y la diferenciación de las células madre / progenitoras dentro del conducto radicular, lo que conduce a la generación de nuevos tejidos (Müller & Schier, 2011).

4.2.1.3 Matrices. Principalmente, se encargan de proporcionar la integración celular y cumplen todos los requerimientos que necesita la célula, ayuda a: Proporcionar un soporte estructural y entorno físico para las células que residen en ese tejido puedan unirse, crecer, migrar y responder a las señales, favorecen a los tejidos, sus propiedades estructurales y mecánicas, tales como: Esa rigidez y elasticidad que se asocia con las funciones del tejido. También pueden proporcionar activamente señales bioactivas a las células residentes para la regulación de sus actividades. Estas matrices, también actúan como reservorio de factores de crecimiento y potencian sus bioactividades (Ahmed et al., 2020).

4.3 Células Madre de Origen Dental

Hay diversos tipos de células madre de origen dental, como se puede observar en la figura 1, que tienen una multidiferenciación y que, gracias a esto, pueden formar células de carácter osteo odontogénico, adipogénico y neurogénico. No obstante, presentan una preferencia por el desarrollo odontogénico (Kadar et al., 2009).

4.3.1 Ligamento Periodontal

Son células multipotentes que, al cultivarlas en las condiciones adecuadas, muestran unas características osteogénicas, adipogénicas y condrogénicas. Estas células tienen la capacidad para regenerar tejidos similares al cemento y al ligamento periodontal (Keila & Raul, 2019).

4.3.2 Pulpa Dental

Las células madre de tejido pulpar (dental pulp stem cells) son conocidas por tener la gran capacidad de diferenciación y una óptima interacción con biomateriales. Fundamentalmente se han empleado las células que provienen de terceros molares y piezas supernumerarias, estas presentan la ventaja de un fácil acceso (tan sólo es necesaria la exodoncia de la pieza dentaria). Por todo esto, se presenta que son ideales en la regeneración tisular (Han et al., 2019).

4.3.3 Folículo Dental

Las DFPCs fueron descubiertas por primera vez por Morszeck y colaboradores en el año 2005, al trasplantar estas células por vía subcutánea a ratones inmunocomprometidos se observó formación de tejido fibroso similar al ligamento periodontal o rígido similar al cemento hay que anotar que no se formó dentina ni hueso. El folículo dental es un tejido

ectomesenquimal que rodea al órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación y es considerado desde hace años como un tejido multipotente, por su capacidad diferenciarse y formar diferentes tejidos como lo son: ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar (Zhou et al., 2019).

4.3.4 Mucosa Oral

La mucosa oral está compuesta por epitelio escamoso estratificado y tejido conectivo subyacente que consiste en la lámina propia, que es una zona de tejido bien vascularizado, y la submucosa, que puede contener glándulas salivales menores, tejido adiposo, haces neurovasculares y tejidos linfáticos según el sitio. Hasta la fecha, se han identificado dos tipos diferentes de células madre adultas humanas en la mucosa oral. Uno son las células madre / progenitoras del epitelio oral, que son una subpoblación de queratinocitos orales pequeños. Se han identificado otras células madre en la mucosa oral en la lámina propia de la encía, que se adhiere directamente al periostio del hueso subyacente sin submucosa interpuesta (Egusa et al., 2012).

4.3.5 Glándulas

Diversos estudios esperan que las células madre de la glándula salival adulta, sean útiles para la terapia de trasplante autólogo en el contexto de glándulas salivales modificadas por ingeniería tisular o terapia celular directa. Las glándulas salivales se originan en el endodermo y están formadas por células epiteliales acinares y ductales con función exocrina. Después de la ligadura del conducto de la glándula salival, las células acinares sufren apoptosis y posteriormente prolifera el epitelio del conducto. Aunque los estudios in vivo han sugerido la existencia de células madre de las glándulas salivales,

todavía no se ha identificado una sola célula madre que da lugar a todos los tipos de células epiteliales dentro de la glándula (Miletich, 2010).

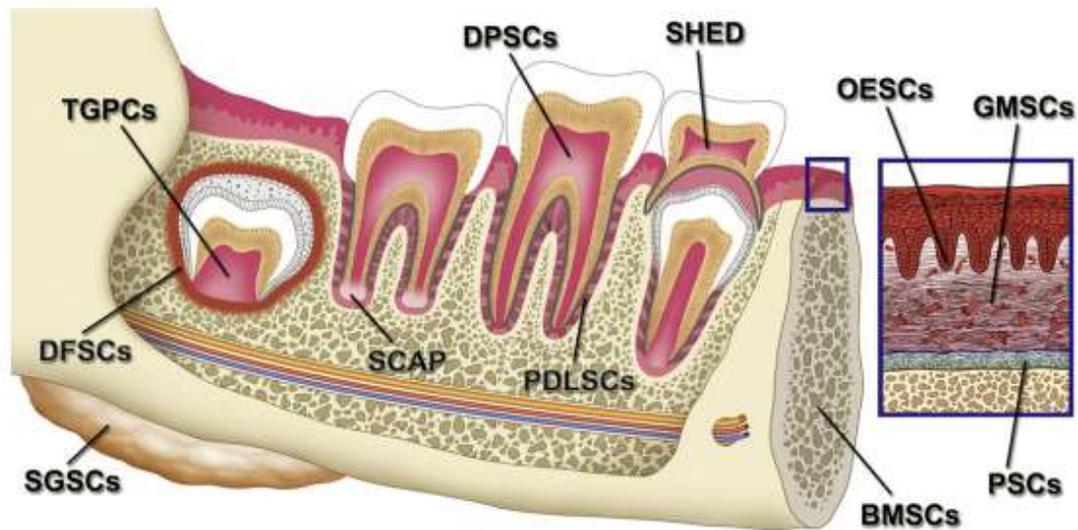
4.3.6 Papila Apical

Las células de la papila apical son un tipo de célula madre dental esencial para el desarrollo del complejo dentina-pulpa dental, el hueso alveolar y la raíz del diente. Estas cuentan con una capacidad proliferativa notablemente mayor y una mayor capacidad para la regeneración de la dentina, a comparación de las células de la pulpa dental (Ma et al., 2019). La dentina y la pulpa dental surgen de la papila dental, que se forman durante el desarrollo embrionario y participan en las actividades de los dientes juntos como el complejo dentina-pulpa (Ma et al., 2019). En estudios experimentales de trasplante subcutáneo y con una matriz adecuada como la hidroxiapatita, se ha obtenido un complejo dentinopulpar típico (Sonoyama et al., 2008).

Con el paso de los años se han ido demostrando la viabilidad de células madre humanas de la papila apical (SCAP) encapsuladas en diversos bioenlaces desarrollados. Estas células son más representativas de los tipos de células que se utilizarían para aplicaciones clínicas, especialmente para la pulpa dental (Ma et al., 2019).

Figura 1

Fuentes de Células Madre Adultas en la Región Oral y Maxilofacial



Nota. BMSC: Células Madre derivadas de la médula ósea a partir del hueso orofacial; DPSC: dentado células madre pulpare; SHED: células madre de dientes caducifolios exfoliados humanos; PDLSC: células madre del ligamento periodontal; DFSC: células madre de folículos dentales; TGPC: diente células progenitoras germinales; SCAP: células madre de la papila apical; OESC: células madre/progenitoras epiteliales orales; CMGM: Células Madre derivadas de la encía, PSC: células madre derivadas del periostio; SGSC: células madre derivadas de glándulas salivales. Tomada de (Egusa et al., 2012).

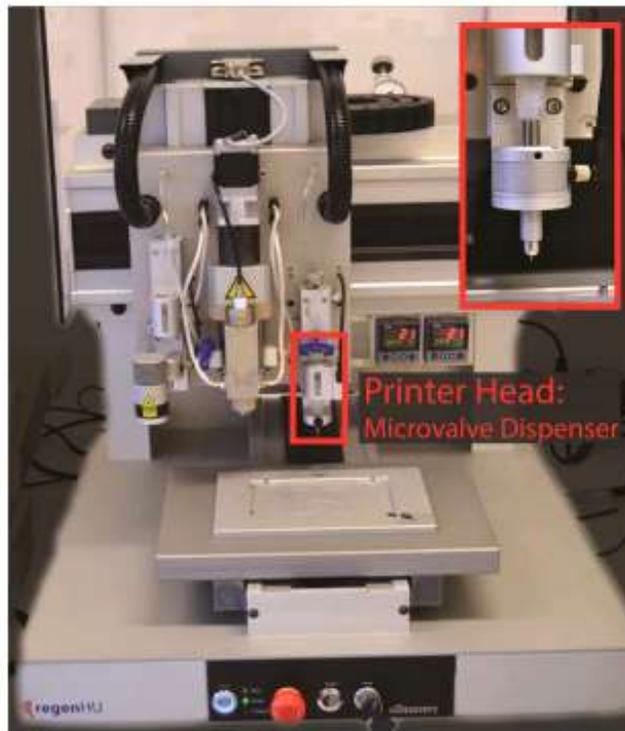
4.4 Bioimpresión 3D

Una impresora 3D es un dispositivo capaz de generar un objeto sólido tridimensional mediante la adición de material. Los métodos de producción tradicionales son sustractivos, es decir, generan formas a partir de la eliminación de exceso de material. La impresión tridimensional es un método que se deriva fundamentalmente de la tecnología de fabricación aditiva (Gu et al., 2015), en el que los objetos se fabrican agregando materiales capa por capa para representar una estructura volumétrica 3D en principio (Ma et al., 2019). Las impresoras se basan en modelos 3D para definir qué se va a imprimir. Un modelo no es sino la representación digital de lo que vamos a imprimir mediante algún

software de modelado (Gómez, 2000). En la figura 2, se puede evidenciar una Bioimpresora 3D.

Figura 2

Bioimpresora 3D



Nota. Ejemplo de una Bioimpresora 3D. Tomada de (Markstedt et al., 2015). El bio-printing o bio-impresión es una técnica que se centra en la identificación de estructuras y elementos que componen tejidos específicos y, con base en ello, en la creación de un diseño que pueda generar tejidos de laboratorio a través de bioimpresoras especializadas (Gómez, 2000).

La Bioimpresora3D se está utilizando en la Medicina regenerativa para combatir la necesidad de tejidos y órganos adecuados en trasplantes. En comparación con la impresión no biológica, Bioimpresora 3D implica complejidades adicionales, tales como la elección de materiales, tipos de células, factores de crecimiento y

diferenciación, y desafíos técnicos relacionados con la sensibilidad de las células vivas y la construcción de tejidos(Gómez, 2000).

Este método puede producir construcciones celulares de forma libre en 3D utilizando múltiples tipos de células vivas, biomoléculas y biomateriales. No solo permite la regeneración de tejidos compuestos similares a los dientes, sino que también puede controlar con precisión la forma del tejido regenerado utilizando datos de imágenes médicas del paciente (Han et al., 2019).

En principio, los objetos se fabrican agregando materiales capa por capa, por lo que se obtiene una estructura volumétrica 3D. Las estructuras impresas están diseñadas utilizando software de diseño asistido por computadora (CAD) o a partir de imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada (TC), resonancia magnética o rayos X.

Tradicionalmente, la impresión 3D se ha utilizado principalmente para fabricar andamios constituidos por tintas sintéticas (es decir, hidrogeles poliméricos, cerámicas sinterizadas de calcio y fosfato, metales inertes), que luego se siembran con células vivas y se prueban in vivo después de la implantación. Más recientemente, sin embargo, la impresión directa de células vivas, biomateriales cargados de células y agregados de células sin armazón también se ha estudiado cada vez más con un nivel de complejidad mucho mayor (Gu et al., 2015).

Todo el proceso de la tecnología de fabricación aditiva se puede dividir básicamente en cuatro pasos: (1) crear un modelo digital 3D diseñado con un software o utilizar escaneos intraorales o datos de tomografía computarizada. (2) procesamiento y corte del

modelo 3D en muchas capas bidimensionales. (3) imprimir el producto final en 3D capa por capa. (4) posprocesamiento del objeto impreso (Oberoi et al., 2018).

Así, la Bioimpresión permite funciones como interacciones celulares específicas, propiedades mecánicas anisotrópicas y la distribución no uniforme de los factores de crecimiento (Ma et al., 2019). La mayoría de los sistemas actuales se dividen en tres categorías según los tipos de aspersores: impresión por inyección de tinta, impresión por extrusión e impresión asistida por luz.

4.4.1 Impresión por inyección de tinta.

En las impresoras 3D de inyección de tinta, los volúmenes de tintas líquidas o de baja viscosidad, como los hidrogeles o lodos celulares se entregan a ubicaciones predefinidas mediante diversos procedimientos de expulsión (Gu et al., 2015), una corriente de fluido controlado se rompe en pequeñas gotas cuando pasa a través de un pequeño orificio en el cabezal de impresión y se distribuye en ubicaciones predefinidas aplicando diversos pulsos de presión, incluidos acústicos, térmicos, o fuerzas electromagnéticas (Ma et al., 2019).

Para las impresoras térmicas de inyección de tinta, el riesgo de exponer células y materiales a estrés térmico y mecánico, baja direccionalidad de gota, tamaño de gota no uniforme, obstrucción frecuente de la boquilla y encapsulación celular poco confiable plantea desventajas considerables para el uso de estas impresoras en Bioimpresión 3D.

Por el contrario, los métodos de generación de gotas acústicas producen un impulso mecánico que se aplica mediante un cambio rápido en la forma de un cristal piezoeléctrico detrás del cabezal de impresión (Gu et al., 2015), las impresoras acústicas de inyección de

tinta podrían evitar la exposición de las células a factores estresantes de calor y presión, reduciendo así la posible pérdida de viabilidad y función celular (Ma et al., 2019).

Además, las bioimpresoras de inyección de tinta electromagnéticas producen un desplazamiento mecánico accionado electrostáticamente adyacente a una cámara llena de fluido, la cual controla la expulsión de gotas (Gu et al., 2015), las bioimpresoras de inyección de tinta electromagnéticas están asociadas con algunas preocupaciones con respecto a las frecuencias de 15 a 25 kHz y su potencial para inducir daño de la membrana celular y lisis.

Las impresoras 3D de inyección de tinta se han utilizado ampliamente para imprimir células vivas y construcciones de ingeniería de tejidos. Aunque la mayoría de las impresoras de inyección de tinta son compatibles con una alta viabilidad celular, las tensiones de cizallamiento causadas por su extrusión a través de pequeños orificios del cabezal de impresión pueden ser un factor limitante. También se han informado preocupaciones relativas a la viscosidad del material asociada con obstrucciones frecuentes.

Por lo tanto, las células deben distribuirse de manera homogénea en tintas de baja viscosidad o en forma de lechada líquida para evitar variaciones en la calidad de impresión (Gu et al., 2015). El enfoque de inyección de tinta facilitó la deposición de células primarias o tipos de células madre con densidad uniforme y mantuvo una alta viabilidad y función celular después de la impresión (Ma et al., 2019).

4.4.2 Impresión por extrusión

Las impresiones basadas en extrusión utilizan una extrusora mecánica para depositar continuamente los materiales vía la extrusora o el escenario en movimiento. Este

sistema generalmente consta de un sistema y una plataforma de manejo y dispensación de materiales con control de temperatura (Ma et al., 2019). El modelado de deposición fundida (FDM) y la escritura con tinta directa (DIW) son impresiones basadas en extrusión (Gu et al., 2015).

La FDM es altamente reproducible, con una velocidad relativamente moderada, lo que permite controlar las principales características físicas del andamio resultante, como las propiedades mecánicas, la porosidad y la forma de los poros (Gu et al., 2015). En FDM, los termoplásticos sintéticos y sus compuestos se extruyen con la forma del filamento a temperaturas elevadas (140-250 ° C) en estado fundido y se depositan sobre un sustrato. La alta temperatura elimina la FDM como una opción para la Bioimpresión. Aun así, el sistema FDM ha mostrado un gran potencial en la construcción de andamios de regeneración periodontal multifase (Ma et al., 2019).

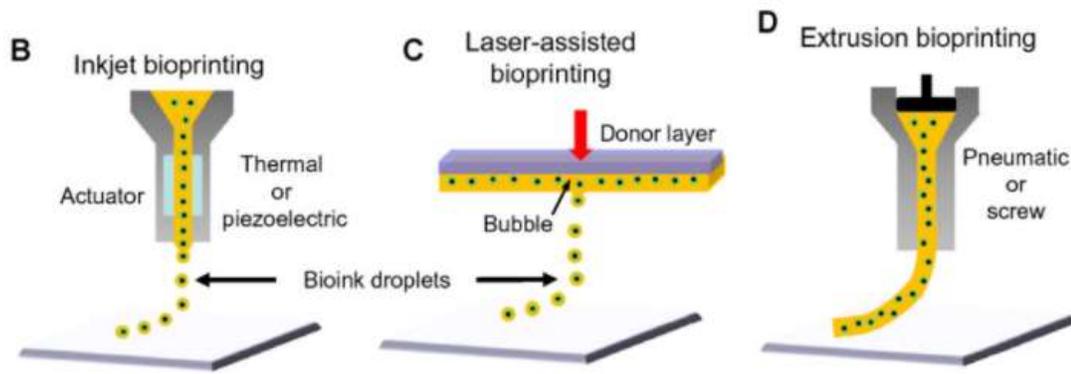
En la DIW, los sistemas de dispensación neumáticos y mecánicos (pistón o tornillo) se utilizan para extruir materiales biológicos en DIW. Los sistemas de dispensación mecánicos proporcionan un control directo sobre el flujo de material y controlan las estructuras espaciales, lo que beneficia la dispensación de hidrogeles con viscosidades más altas (Mandrycky et al., 2016). DIW permite la extrusión de suspensiones y agregados de células para generar construcciones cargadas de células en 3D. En comparación con el sistema FDM, los materiales fluyen a temperaturas fisiológicamente adecuadas (35-40 ° C) y se reticulan a temperatura ambiente, mostrando una mejor compatibilidad celular con la condición suave (Ma et al., 2019).

Las impresoras de microextrusión muestran una resolución, velocidad, capacidad de control espacial y más flexibilidad considerablemente mejor en el material que pueden imprimir. Además, unas pocas impresoras con varios cabezales de impresión podrían facilitar la dispensación en serie de varios materiales al mismo tiempo (Ma et al., 2019). Sin embargo, la viabilidad de las células impresas mediante la Bioimpresión posterior a la extrusión es menor que la de la Bioimpresión basada en chorro de tinta; las tasas de supervivencia celular están en el rango de 40-86%, y la tasa disminuye con el aumento de la presión de extrusión y el aumento del calibre de la boquilla (Anderson et al., 2018).

4.4.3 Impresión asistida por luz

La impresión 3D asistida por luz se basa principalmente en la polimerización por luz del biomaterial, hay dos subgrupos de sistemas de impresión asistidos por luz, como las impresoras láser (Ma et al., 2019).

4.4.3.1 Impresoras láser. Constituyen básicamente 3 componentes: una fuente de láser pulsado, un portaobjetos de vidrio transparente o "cinta" (generalmente recubierto con una capa absorbente de metal) cubierto con una capa de células y biomateriales de diversas viscosidades, como polímeros y soluciones de células densas, y un sustrato receptor (Gu et al., 2015).

Figura 3*Técnicas de Bioimpresión*

*Nota. (B) Las impresoras de inyección de tinta expulsan pequeñas gotas de células e hidrogel secuencialmente para acumular tejidos. (C) Las bioimpresoras láser utilizan un láser para vaporizar una región en la capa donante (superior) formando una burbuja que impulsa un bioinyector suspendido para que caiga sobre el sustrato. (D) Las bioimpresoras de extrusión utilizan fuerza neumática o manual para extruir continuamente una celda líquida. Adaptada de *Bioprinting process, techniques, and applications*, de Christian Mandrycky et al., 2016 (Mandrycky et al., 2016).*

4.5 Biomateriales Utilizados en la Bioimpresión

La Bioimpresión implica el uso de un biotinta para atrapar las células, que luego se extruye a través de una punta dispensadora para depositar hebras en lugares definidos. Por lo tanto, las propiedades reológicas de la biotinta son parámetros clave para lograr la impresión espacialmente definida y reproducible de andamios cargados de células. Como tal, el biotinta debe ser un fluido tixotrópico (adelgazamiento por cizallamiento) que permita que los materiales fluyan bajo tensión de cizallamiento y recuperen una naturaleza más viscosa y, en última instancia, sólida una vez extruidos (Thattaruparambil Raveendran et al., 2019).

Por lo tanto, un biotinta ideal debe poseer un comportamiento de flujo apropiado para facilitar el proceso de fabricación, tener una alta afinidad celular y debe poder retener

su forma de forma espontánea o hasta la reticulación química (Thattaruparambil Raveendran et al., 2019).

Actualmente, los bioenlaces más utilizados para la impresión de tejidos y órganos son los hidrogeles cargados de células y las soluciones basadas en matriz extracelular descelularizada (dECM) (Ma et al., 2019).

4.5.1 Biotinta de hidrogel

Los hidrogeles cargados de células son particularmente atractivos debido a sus propiedades biocompatibles y su capacidad para recapitular el microambiente celular. Los hidrogeles utilizados para la impresión requieren una viscosidad, capacidad de impresión y capacidad de moldeo adecuadas. Se han aplicado varios hidrogeles en Biofabricación 3D, como fibrina, colágeno, alginato e hidrogeles de Gelatina Metacrilato (GelMA) (Ma et al., 2019), mientras que solo se utilizaron alginato e hidrogeles GelMA en la impresión 3D de tejidos dentales.

4.5.1.1 Hidrogeles GelMA. El metacrilato de gelatina (GelMA) es un hidrogel a base de gelatina derivado de la reacción de la gelatina con anhídrido metacrílico, reemplazando los grupos amino presentes en las cadenas laterales de la gelatina con grupos metacrilófilo (Abbass et al., 2020). GelMA puede apoyar la adhesión, proliferación, migración y organización celular, además de ser relativamente económico GelMA se caracteriza por ser térmicamente estable y puede conservar sus propiedades físicas a la temperatura corporal (Abbass et al., 2020).

4.5.1.2 Hidrogeles de alginato. Los hidrogeles de alginato se reticulan con iones de calcio inmediatamente antes de que la tinta salga del cabezal de impresión o justo después de las extrusiones (Ma et al., 2019).

4.5.1.3 Hidrogel derivado de dentina. Se ha demostrado que la matriz de dentina dental libera varias proteínas importantes e induce la odontogénesis en las células madre dentales (Gu et al., 2015).

4.5.2 Biotinta basada en Matriz extracelular descelularizada (dECM)

La biotinta basado en dECM disuelve la descelularización pulverizada de tejidos en una solución tampón compatible con las células. Esta biotinta permite las interacciones de célula a célula y la capacidad de diferenciación para promover la funcionalidad para la regeneración de tejidos (Ma et al., 2019).

4.6 Usos de la Bioimpresión 3D

4.6.1 Cirugía Oral y Maxilofacial

La Bioimpresión 3D, se utilizó en modelos anatómicos craneofaciales los cuales fueron la primera aplicación, basada en el diseño asistido por computadora y la fabricación asistida por computadora (CAD / CAM) en cirugía oral y maxilofacial. Al adaptar un modelo ortopédico hecho a medida de una fresadora, Brix y Lambrecht fueron los primeros en fabricar modelos anatómicos de cráneo basados en datos de TC en 1987 (Oberoi et al., 2018).

Bill y colaboradores, utilizaron un modelo impreso en 3D para la planificación preoperatoria de la cirugía, donde se utilizó un trasplante de hueso alogénico. Lo que hizo posible la planificación y realización completa de la reconstrucción quirúrgica de defectos

maxilomandibulares a través de técnicas virtuales tridimensionales con carga protésica inmediata según el diagnóstico, el operador realiza una planificación quirúrgica personalizada para cada caso utilizando software 3D (Chawla & Islamia, 2017). Esto ayuda al cirujano oral, con una situación intraoperatoria con el fin de preparar los instrumentos y procedimientos necesarios (Ip et al., 2016).

4.6.2 Prostodoncia

Los principales usos en este campo, ha sido la generación de cerámicas, ya que con la introducción del escaneo intraoral y la impresión 3D, la fabricación de prótesis se ha convertido en un procedimiento más confortable para el paciente y amigable con el odontólogo. Los informes de casos publicados indican que es factible fabricar con éxito prótesis parcial removibles para pacientes con apertura bucal reducida o contracturas labiales.

Las prótesis fijas y removibles fabricadas a través de impresión 3D son clínicamente aceptables y tienen propiedades físicas mejores que las prótesis fabricadas convencionalmente. Los estudios han demostrado que la impresión 3D puede emplearse con éxito para prótesis de implantes de metal mediante fusión selectiva por láser y fusión por haz de electrones, esta tecnología de vanguardia se puede emplear para reducir el trabajo de un técnico dental y proporcionar una estructura más precisa en comparación con la estructura convencional. Las coronas de metal y las restauraciones provisionales de resina han mostrado una precisión y un ajuste marginal mucho mejor con respecto a las restauraciones fresadas (Gan et al., 2018).

4.6.3 Ortodoncia

Hasta la fecha, la impresión 3D en ortodoncia se utiliza para la creación de alineadores de ortodoncia para corregir dientes desalineados. Estos alineadores pueden ser retirados en cualquier momento por el paciente, y en la mayoría de los casos solo se usan de noche (Chawla & Islamia, 2017). Se describió la posibilidad de un método de herramientas rápidas para la producción de férulas reguladoras removibles hechas a medida, llamadas alineadores. Estos alineadores de ortodoncia se pueden utilizar en pacientes con una ligera mala posición de los dientes o después de un tratamiento de ortodoncia fijo.

Usando un software de computadora, los dientes se colocan digitalmente en la posición deseada. Después de presentar el modelo 3D, se crea el molde de fundición específico del paciente. El molde se imprime mediante el método de estereolitografía donde el producto se construye capa por capa durante el proceso de impresión 3D, sin embargo se desconocen avances clínicos sobre esta técnica (Martorelli et al., 2013).

4.6.4 Endodoncia

En este campo se aplica la Bioimpresión 3D, en la apicectomía guiada y la preparación de la cavidad de acceso endodóntico. Los estudios publicados han demostrado la eficacia y las ventajas de la preparación de la cavidad de acceso guiado sobre la convencional (Chawla & Islamia, 2017). Las guías impresas en 3D pueden ser una ayuda útil para ahorrar tiempo en casos de conductos calcificados y periodontitis apical, ya que se ha demostrado el papel potencial de la impresión 3D mediante la creación de modelos dentales fabricados de forma aditiva con estructuras internas del conducto radicular que se

pueden utilizar como base para imprimir una guía para el tratamiento endodóntico de casos complejos (Byun et al., 2015).

4.6.5 Periodoncia

Su principal uso se ha dado en las cirugías estéticas gingivales en la zona anterior de la cavidad oral, ya que a través de la Bioimpresión 3D, se imprimen guías quirúrgicas específicas para el paciente y se utilizan para procedimientos de gingivectomía y diseño de sonrisas. Estas plantillas son conocidas por su exactitud, personalización y precisión, mediante el uso de productos individualizados, se pueden crear ventajas sobre los métodos convencionales en el área de la regeneración del tejido periodontal y las cirugías, implementado estas herramientas 3D (Li et al., 2017).

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio

Revisión narrativa. Scoping Review.

5.2 Revisión

Artículos publicados en las bases de datos PubMed y ScienceDirect en el periodo de 2015-2021.

5.3 Criterios de elegibilidad

- Artículos experimentales
- Artículos que traten sobre Bioimpresión 3D para la regeneración tisular aplicada a la Odontología.
- Literatura científica escrita en cualquier idioma.

5.4 Descripción del procedimiento

Para el desarrollo de este scoping review se siguió la metodología propuesta por Gómez y Suárez, 2020.

5.4.1 Etapa uno

Preguntas de investigación y objetivos de la revisión

El propósito principal de esta revisión tipo Scoping Review fue identificar, mapear, evaluar y sintetizar la literatura científica existente sobre la Bioimpresión 3D para la regeneración tisular aplicada a la Odontología. Para lograr este propósito, las siguientes preguntas de investigación guiaron este estudio.

- ¿Cuál es la técnica de Bioimpresión más utilizada en la generación de tejidos de cavidad bucal?
- ¿Qué tipo de células son las más empleadas en los protocolos de regeneración de los tejidos de cavidad bucal?
- ¿Qué tipo de estructura anatómica de cavidad bucal ha sido el más estudiado en protocolos de regeneración según el estado de la literatura científica?
- ¿Cuáles han sido los biomateriales empleados en la regeneración de estructuras anatómicas de los tejidos de cavidad bucal?
- ¿Qué País ha realizado la mayor cantidad de estudios experimentales in vitro en la regeneración de tejidos de cavidad bucal?

5.4.2 Etapa dos

Identificación de estudios

- Se inició el proceso con la búsqueda electrónica de publicaciones científicas en dos bases de datos, PubMed y ScienceDirect.
- Se realizó la búsqueda incluyendo los términos MeSH y palabras claves como lo son: Bioimpresión 3D, regeneración tisular, Odontología, impresión 3D, Odontología regenerativa, cavidad bucal y se utilizó esta palabra, con el operador booleano; (AND) para formar las ecuaciones de búsqueda, como lo son:

Tabla 1*Términos de Búsqueda*

Ecuaciones de Búsqueda	Número de registros examinados		Número de artículos disponibles a texto completo	
	Science-Direct	PubMed	Science-Direct	PubMed
Bioprinting AND Dentin complex pulp	6	2	4	2
Bioprinting AND Tooth	29	12	5	5
Bioprinting AND Ligament periodontal	19	6	5	3
Bioprinting AND Cartilage oral cavity	9	1	0	0
Bioprinting AND Oral mucosa	13	0	0	0
Bioprinting AND Dental tissue	98	27	6	11
		233		60

5.4.3 Etapa tres

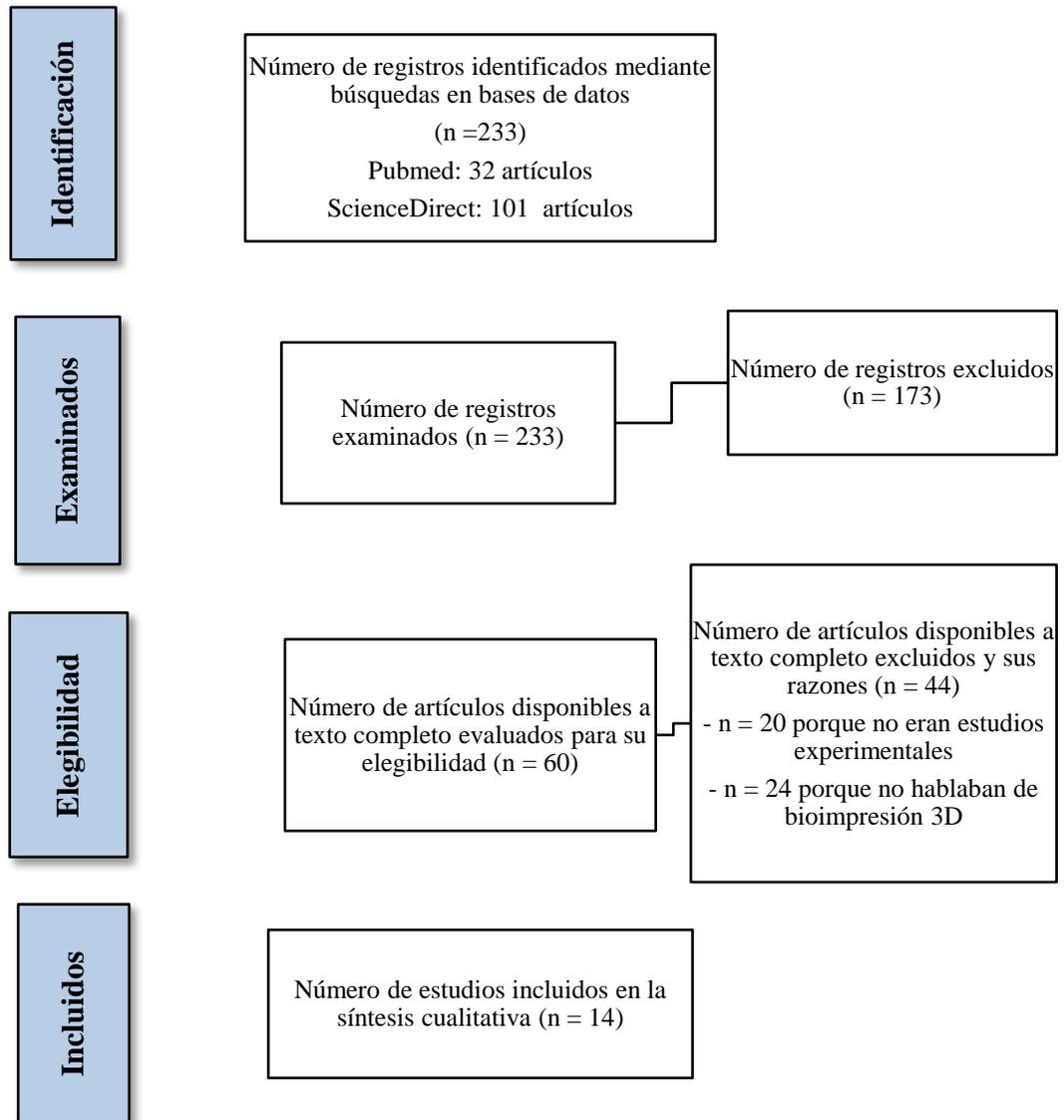
Selección de estudios

Se hizo un escrutinio con la búsqueda inicial revisando el título y el abstract en función de los criterios de inclusión, se tuvo en cuenta estudios relacionados con la Bioimpresión 3D para la regeneración. Se leyeron a texto completo los artículos y se seleccionaron los estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Esto se realizó de forma independiente por tres investigadores y los desacuerdos que surgieron, se resolvieron mediante la discusión mutua.

5.4.4 Etapa cuatro

Extracción de datos

- Los datos de los estudios seleccionados se extrajeron en una plantilla adaptada del instrumento de extracción de datos del Joanna Briggs Institute (Tufanaru et al., 2019). Posteriormente, se hizo la descripción de los resultados obtenidos utilizando las directrices de PRISMA, mediante el diagrama de flujo para la revisión tipo Scoping Review adaptada (Moher et al., 2009). Ver figura 4

Figura 4*Diagrama PRISMA*

Nota. Adaptada de Gaming to succeed in college: Protocol for a scoping review of quantitative studies on the design and use of serious games for enhancing teaching and learning in higher education, de Liberati et al., 2009 (Moher et al., 2009).

Tabla 2

Artículos Seleccionados

AUTOR	NOMBRE ARTICULO	REVISTA	AÑO	OBJETIVO
Haiyue YU, Dandan MA y Buling WU	Los armazones de hidrogel de gelatina / alginato preparados mediante bioimpresión 3D promueven la adhesión celular y la proliferación de las células de la pulpa dental humana in vitro	Journal of Southern Medical University	2017	Evaluar la citotoxicidad de armazones de hidrogel de gelatina / alginato preparados por bioimpresión 3D en células de pulpa dental humana (HDPC) y comparar la adhesión celular y la proliferación de las células sembradas en el biomaterial utilizando dos métodos diferentes.
Ji Sun Park Sang Jin Lee Ha Hyeon Jo Jun Hee Lee Wan Doo Kim Jae Young Lee Su A Park	Fabricación y caracterización de andamios de policaprolactona / fosfato β -tricalcico con forma de hueso impresos en 3D para la ingeniería de tejidos dentales	Journal of Industrial and Engineering Chemistry	2017	Demostrar los efectos fisicoquímicos, propiedades mecánicas y bioactividades. de los andamios en 3D con forma de hueso, incorporando partículas de β -TCP en PCL con el efecto de las partículas de β -TCP.
Avathamsa Athirasala, Anthony Tahayeri, Greeshma Thrivikraman, Cristiane M França, Nelson Monteiro, Victor Tran, Jack Ferracane, Luiz E Bertassoni	Un bioink de hidrogel derivado de la dentina para la bioimpresión 3D de andamios cargados de células para Odontología regenerativa	HHS Author Manuscripts	2018	Demostrar que la matriz de dentina comprende un conjunto de componentes insolubles (principalmente colágeno) y solubles no colágenos, incluidos proteoglicanos, glicosaminoglicanos, quimiocinas y factores de crecimiento, que presentan un alto potencial de diferenciación osteogénico / odontogénico
Yi-Wen Chen, Yu-Fang Shen, Chia-Che Ho, Joyce Yu, Yuan-Haw Andrew Wu, Kan Wang, Cheng-Ting Shih, Ming-You Shie	Potenciales osteogénicos y angiogénicos del andamio poroso jerárquico del complejo de silicato de calcio inspirado en mejillones / hidrogel cargado de células fabricado por bioimpresión 3D	Materials Science and Engineering	2018	Incorporar geles cargados de células con armazón CS como un compuesto para promover la formación de tejido óseo y vascular en la regeneración ósea.

AUTOR	NOMBRE ARTICULO	REVISTA	AÑO	OBJETIVO
Jonghyeuk Han, Da Sol Kim, Ho Jang, Hyung-Ryong Kim, Hyun-Wook Kang	Bioimpresión de complejo dentina-pulpa tridimensional con diferenciación local de células madre de la pulpa dental humana	Tissue Engineering	2019	Investigar la posibilidad de regenerar tejido compuesto con forma y similar a un diente específico del paciente. utilizando tecnología de bioimpresión 3D
Haiyue Yu, Xiaoyi Zhang, Wenjing Song, Ting Pan, HeWang, Tingting Ning, Qin Wei, Hockin HK Xu, Buling Wu, y Dandan Ma.	Efectos del extracto de andamio de hidrogel de gelatina / alginato de bioimpresión tridimensional sobre la proliferación y diferenciación de las células madre de la pulpa dental humana	JOE Journal of endodontics	2019	Comparar los efectos de los extractos acuosos de los andamios Alg-Gel o Alg-Gel impresos en 3D sobre la proliferación y mineralización de las DPSC y la diferencia entre la adhesión y proliferación celular en los andamios Alg-Gel y Alg-Gel impresos en 3D.
Nimal Thattaruparambil Raveendrana, Cédryck Vaquette, Christoph Meinert, Deepak Samuel, Saso Ivanovski.	Optimización de la bioimpresión 3D de células del ligamento periodontal	Dental Materials	2019	Optimizar una estrategia de bioimpresión 3D para células de ligamentos periodontales primarios humanos (PDL) utilizando GelMA hydrogels, para su posible utilización futura en aplicaciones de ingeniería de tejidos periodontales.
Michael Haa,, Avathamsa Athirasalab, Anthony Tahayeria, Paula P. Menezes, Luiz E. Bertassoni	Los hidrogeles con micropatrones y la alineación celular mejoran el potencial odontogénico de las células madre de la papila apical in vitro	Dental Materials	2020	Demostrar la valiosa fuente de células madre tanto para la reparación endógena basado en el uso terapéutico de las células para la regeneración del complejo dentina-pulpa

AUTOR	NOMBRE ARTICULO	REVISTA	AÑO	OBJETIVO
Murat Taner Vurat, Şükran Şeker, Lalegül-Ülker, Mahmut Parmaksiza, Ayşe Eser Elçin, Yaşar Murat Elçin	Desarrollo de un modelo multicelular de microtisidos bioimpresos en 3D de biointerfaz ligamento periodontal humano-hueso alveolar: hacia un modelo preclínico de enfermedades periodontales e ingeniería personalizada del tejido periodontal.	Genes & Diseases	2020	Desarrollar un modelo multicelular de microtisidos in vitro bioimpreso en 3D de biointerfaz ligamento periodontal humano-hueso alveolar, el enfoque incorpora posibles implicaciones in vivo.
Milda Alksne, Migle Kalvaityte a, Egidijus Simoliunas a, Ieva Rinkunaite a, Ieva Gendviliene b, Janis Locs c, Vygandas Rutkunas b, Virginija Bukelskiene a	In vitro Comparación de andamios compuestos de ácido poliláctico / hidroxiapatita y ácido poliláctico / biovidrio impresos en 3D: información sobre los materiales para la regeneración ósea	Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	2020	Mostrar la comparación de andamios compuestos de ácido poliláctico / hidroxiapatita y ácido poliláctico
Yubingqing Qi, Ting Zou BS, Waruna Lakmal Dissanayaka, Hai Ming Won, Luiz E. Bertassoni, Chengfei Zhang	Fabricación de microcanales fluídicos cónicos propicios para la germinación angiogénica dentro de hidrogeles de metacrililo de gelatina	JOE Journal of endodontics	2021	Demostrar una nueva estrategia basada en células para formular armazones de hidrogel con microcanales fluídicos sembrados con CE o CE y células madre de la papila apical (SCAP) para estudiar el proceso de endotelización y brotación angiogénica.
Chen-Ying Wang, Yung-Cheng Chiu, Alvin Kai-Xing Lee, Yun-An Lin, Ping-Yi Lin, Ming-You Shie	Biofabricación de colágeno cargado de células de fibroblastos gingivales / silicato de calcio dopado con estroncio Andamio de dos capas impreso en 3D para la regeneración periodontal osteoporótica	Biomedicine	2021	Evaluar el potencial en futuras aplicaciones clínicas y de ingeniería periodontal mediante la evaluación de las capacidades mecánicas y regenerativas de los andamios en un modelo animal osteoporótico.

AUTOR	NOMBRE ARTICULO	REVISTA	AÑO	OBJETIVO
Ui-Lyong Lee, Seokhwan Yun, Hua-Lian Cao, Geunseon Ahn, Jin- Hyung Shim, Su- Heon Woo, Pill- Hoon Choung	Bioimpresión en andamios de titanio impresos en 3D para la regeneración del ligamento periodontal	Cells	2021	Probar la regeneración de PDL en la superficie de una estructura de titanio impresa en 3D utilizando la técnica de bioimpresión de células madre del ligamento periodontal humano (hPDLSC) para fabricar órganos artificiales híbridos impresos en 3D
Hsu-Hsiang Lin, Pen-Hsiu Grace Chao, Wei-Chiu Tai, Po-Chun Chang	Andamio microfibrroso de forma de onda a base de colágeno impreso en 3D para la reconstrucción del ligamento periodontal	Molecular Science	2021	Desarrollar un andamio de guía de fibra biomimética 3DP para la reconstrucción de PDL

5.5 Aspectos Éticos de la Investigación.

Según el artículo 11, de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Protección Social por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud este estudio se clasifica en la categoría de investigación con riesgo mínimo; ya que, este método de investigación documental retrospectivo, no tiene compromiso en los individuos que participen en este estudio.

6. Resultados

De la identificación de artículos con los algoritmos de búsqueda en las bases de datos de ScienceDirect y PubMed, se seleccionaron 233 artículos; revisando el título y el resumen quedaron 233 de los cuales se excluyeron 173 al aplicar los criterios de selección. Por lo que 60 artículos fueron elegidos para la revisión a texto completo, 20 artículos fueron excluidos por ser estudios de revisión y 24 artículos por no contemplar la Bioimpresión 3D; como resultado final quedaron 14 artículos para la revisión de las preguntas orientadoras.

6.1 Técnica de Bioimpresión más Utilizado en la Generación de Tejidos

De los 14 artículos revisados, la técnica de Bioimpresión por extrusión de tinta tuvo un uso de 64.3%, según los autores, esta técnica proporciona un control más directo sobre el flujo de material y son beneficiosos para la distribución de hidrogeles. La Bioimpresión por extrusión múltiple tuvo un uso de 7.1%, esta técnica la definen con una serie de características útiles, como un monitor de filamento y una plataforma de silicio, dando como resultado una buena adhesión que permite una fácil extracción de las estructuras bioimpresas.

La técnica de Bioimpresión tridimensional bioplotter tuvo un uso de 7.1%, esta técnica había sido empleada principalmente en regeneración ósea, presión celular y orgánica, cartílago y producción de piel. La Fotolitografía tuvo un uso de 7.1%, los autores definen que esta técnica utiliza la luz ultravioleta para solidificar finas capas de resina almacenada en un tanque de la bioimpresora.

La Bioimpresión por inyección de tinta tuvo un uso de 7.1%, esta técnica se basó en tecnología térmica, donde utilizaron un sistema de calefacción creando burbujas de aire que se derrumban y proporcionan presión para expulsar las gotas de biotinta. La técnica de modelado por deposición fundida tuvo un uso de 14.3%, tal como se evidencia en la figura 5 y tabla 3, los autores afirman que esta técnica se alimenta a través de una boquilla en el cabezal de extrusión y la boquilla de la impresora se calienta a una temperatura deseada, por lo cual un motor empuja el filamento a través de la boquilla calentada, lo que hace que se derrita.

Figura 5

Técnica de Bioimpresión más Utilizado

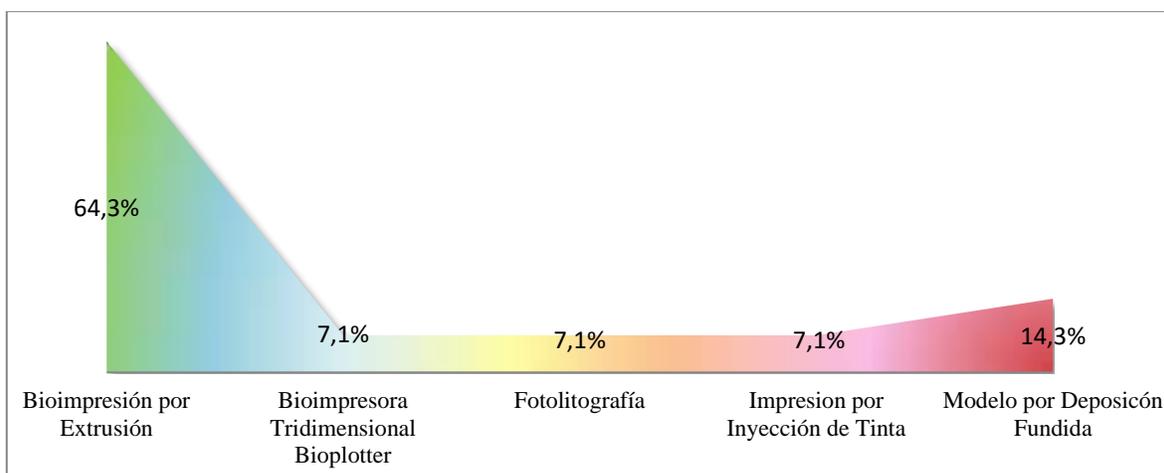


Tabla 3

Autores y Tipo de Bioimpresión Utilizada

TIPO DE BIOIMPRESIÓN	AUTORES
Bioimpresora Tridimensional Bioplotter	Yu et al., 2017
Impresión por Inyección de Tinta	Park et al., 2017

Bioimpresión por Extrusión	Athirasala et al., 2018; Yu et al., 2019; Han et al., 2019; Thattaruparambil Raveendran et al., 2019; Wang et al., 2021; Qi et al., 2021; Lin et al., 2021; Vurat et al., 2021; Lee et al., 2021
Modelo por Deposición Fundida	Chen et al., 2018; Alksne et al., 2020
Fotolitografía	Ha et al., 2020

6.2 Tipos de Células para la Regeneración de Tejidos

De los 14 artículos examinados se encontró, que las células madre de la pulpa dental humana (DPSC) fueron empleadas en el 35% de los estudios experimentales, ya que según la investigación fueron las primeras células madre dentarias en aislarse. Según los estudios, estas poseen características de reparación endotelial y vascular, son células de escasa morbilidad, su extracción es altamente eficiente, tienen una gran capacidad de diferenciación, y su alta interacción con biomateriales las hace las células más usadas en ingeniería tisular.

Las células madre de la papila apical (SCAP) y las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC), fueron utilizadas en el 15% de los estudios (figura 5). En los estudios evaluados, estas células fueron utilizadas sin estimulación neurológica, se mostraron negativas en varios marcadores neurológicos. Por otra parte, las células madre del ligamento periodontal (PDLSC) y las células del ligamento periodontal (PDL), fueron empleadas en un 10%, estas tienen la capacidad de diferenciarse tanto en cementoblastos como en osteoblastos, son empleadas en la regeneración de hueso alveolar y periodonto.

Las células primarias del tercer molar, extraído del ligamento periodontal humano (hPDLSC), tienen mayor velocidad de proliferación y una mayor capacidad de

especialización, su uso en esta revisión tuvo un 5%. Las células de fibroblastos gingivales - silicato de calcio dopado con Estroncio (Sr- CS), las células madre mesenquimales en gelatina de Wharton (WJMSC), y las células madre dentales (CMD), fueron empleadas en el 5% de los 14 estudios in vitro analizados. Esto se puede evidenciar en la figura 6 y tabla 4.

Figura 6

Tipos de Células más Empleadas

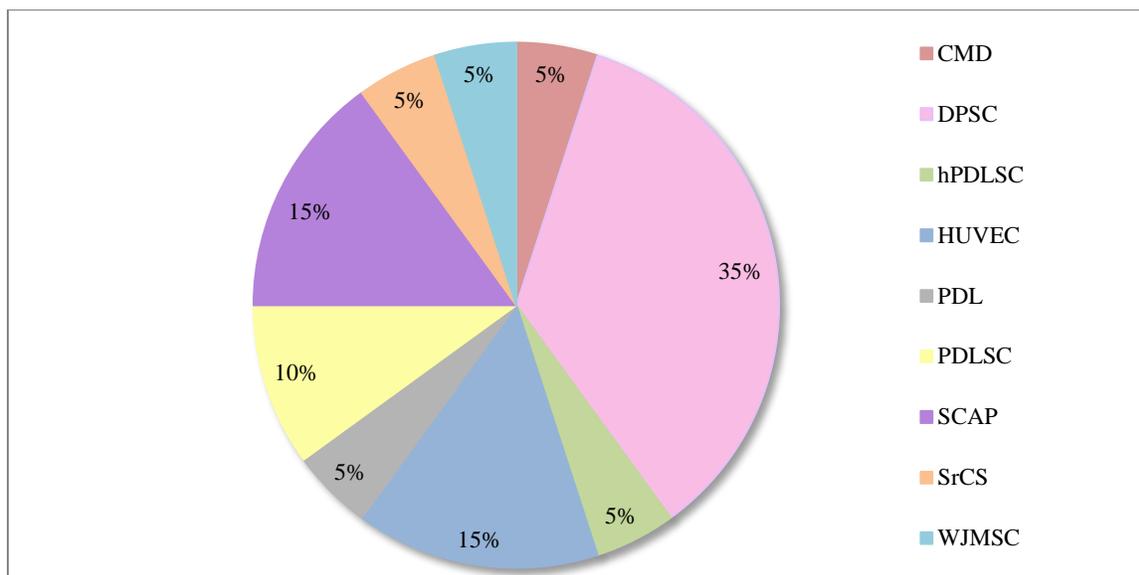


Tabla 4

Autores y Tipos de Células Empleadas

TIPO DE CÉLULAS	AUTORES
Células madre de la pulpa dental humana (DPSC)	Yu et al., 2017; Han et al., 2019; Yu et al., 2019; Alksne et al., 2020; Qi et al., 2021
Células madre dentales (CMD)	Park et al., 2017

Células madre de la papila apical (SCAP)	Athirasala et al., 2018; Ha et al., 2020; Qi et al., 2021
Células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC)	Chen et al., 2018; Qi et al., 2021
Células madre mesenquimales en gelatina de Wharton (WJMSC)	Chen et al., 2018
Células madre del ligamento periodontal (PDLSC)	Thattaruparambil Raveendran et al., 2019; Vurat et al., 2021
Células de fibroblastos gingivales / silicato de calcio dopado con estroncio (SrCS)	Wang et al., 2021
Células primarias del tercer molar humano extraído del ligamento periodontal humano (hPDLSC)	Lee et al., 2021
Células ligamento periodontal (PDL)	Lin et al., 2021

6.3 Tejidos Bucodentales Regenerados

Según lo encontrado en los estudios, se halló que el tejido bucodental más regenerado fue el Complejo Pulpodentinal con porcentaje de 52.94% dentro de los artículos revisados, mientras que el ligamento periodontal se regeneró en un 29.41%, como se muestra en la figura 7 y tabla 5.

Los artículos refieren que esta es una estructura de tejido conectivo situada entre el hueso alveolar y los dientes, juega un papel importante en la transferencia y disipación de cargas de la oclusión. La pérdida de hueso alveolar que provoca movilidad dental, trauma oclusal y pérdida prematura de dientes, presentó un porcentaje del 17.65%, de regeneración por medio de la Bioimpresión 3D, que funcionó distribuyendo material capa por capa para fabricar varias estructuras de formas, tamaños de poros y arquitecturas internas

personalizables, esto con el fin de crear un hueso poroso, donde haya alta vascularización y transporte de nutrientes, enfocado a la regeneración del hueso maxilar superior.

Figura 7

Tejidos de Cavidad Bucal más Regenerados

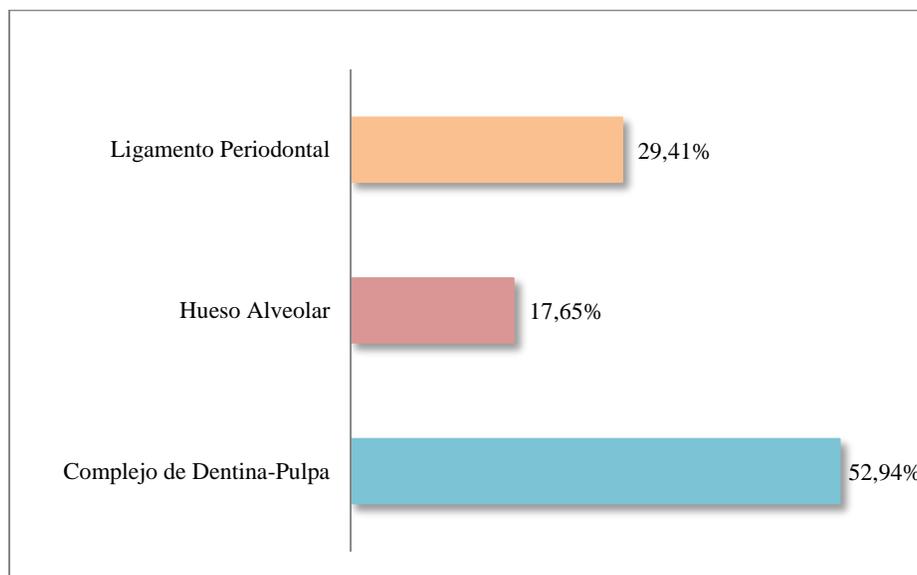


Tabla 5

Autores y Tejidos de Cavidad Bucal Regenerados

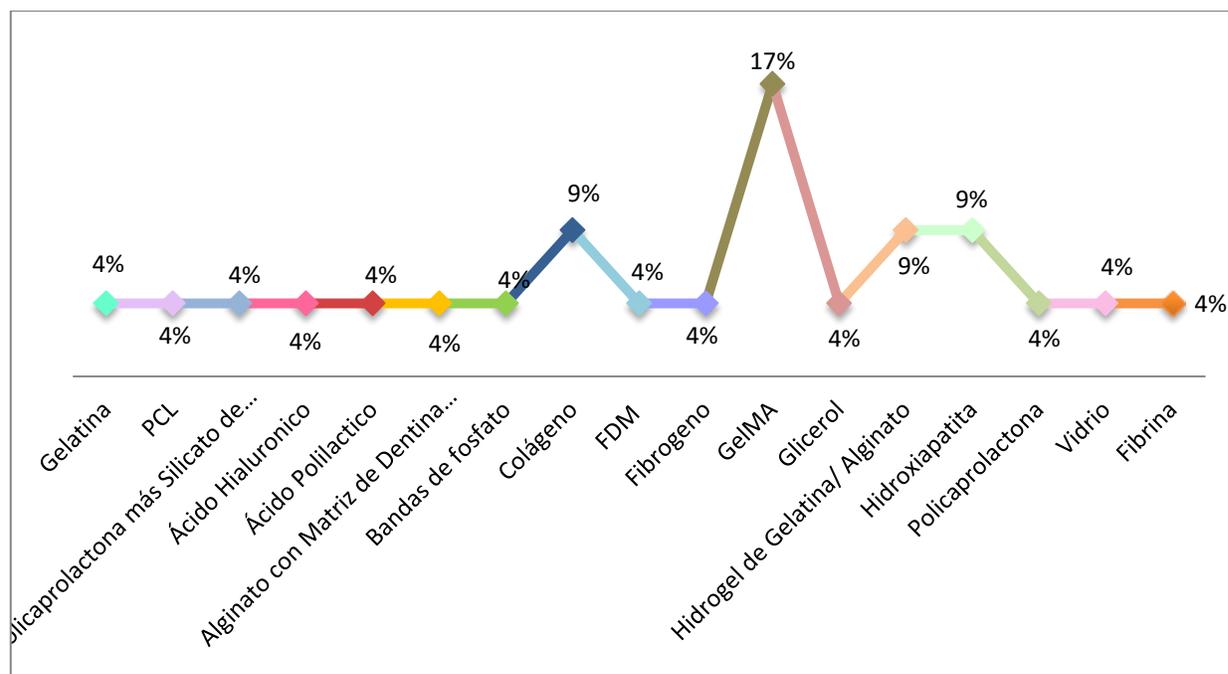
TEJIDO DE CAVIDAD BUCAL	AUTORES
Complejo de Dentina-Pulpa	Yu et al., 2017; Athirasala et al., 2018; Han et al., 2019; Yu et al., 2019; Ha et al., 2020; Alksne et al., 2020; Qi et al., 2021.
Hueso Alveolar	Park et al., 2017; Chen et al., 2018; Wang et al., 2021.
Ligamento Periodontal	Thattaruparambil Raveendran et al., 2019; Vurat et al., 2021; Wang et al., 2021; Lee et al., 2021; Lin et al., 2021.

6.4 Biomateriales Empleados en la Regeneración de Estructuras Anatómicas

Según la revisión de los 14 artículos, dentro de los biomateriales empleados y evidenciados en la figura 8 y tabla 6, se encuentra el GelMA que tuvo un uso de 17%, este biomaterial tiene un alto potencial para generar tejidos vivos con diversas arquitecturas 3D. El Alginato, el Colágeno, el hidrogel de gelatina y la Hidroxiapatita, tuvieron un uso del 8% dentro de los estudios, porque demostraron tener una excelente capacidad osteogénica.

Las Bandas de Fosfato y la Policaprolactona más silicato de calcio, son vidrios bioactivos que estimulan la proliferación celular y en esta revisión tuvieron un uso del 4% dentro de los 14 estudios revisados. La gelatina, el Ácido Hialurónico, el Fibrógeno y el Alginato con Matriz, fueron empleados a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y disponibilidad a bajo costo, y al igual que los mencionados anteriormente, tuvieron un uso del 4%.

El PCL (Andamios electrohilados de polie-caprolactona), el Ácido Polilactico, la Fibrina, el FDM (modelado por deposición fundida), el Glicerol, y el Vidrio, son biomateriales, son usados de forma efectiva el desarrollo de las biotintas y ayudan a mejorar las técnicas de deposición de estas en las bioimpresoras.

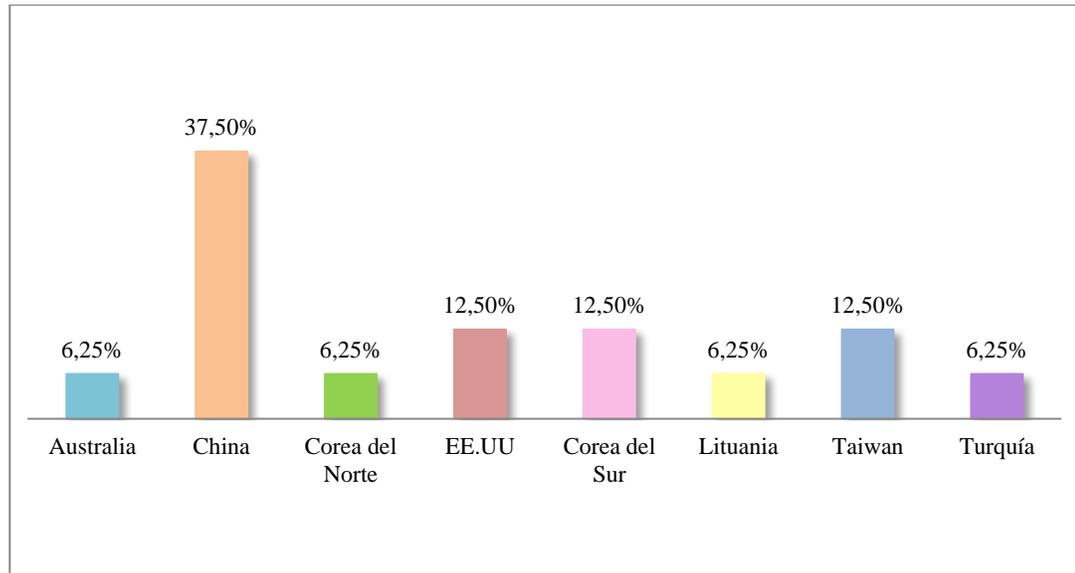
Figura 8*Biomateriales más Empleados***Tabla 6***Autores y Materiales Utilizados*

MATERIALES UTILIZADOS	AUTORES
Hidrogel de Gelatina/ Alginato	Yu et al., 2017; Yu et al., 2019
Andamio PCL sin β -TCP , Bandas de fosfato	Park et al., 2017
Alginato con matriz de dentina insoluble	Athirasala et al., 2018
Usan FDM (modelo por deposición fundida). Usan policaprolactona más silicato de calcio	Chen et al., 2018
Biotinta de Fibrina, modificada con fibrogeno, gelatina, ácido hialuronico, y glicerol	Han et al., 2019
Hidrogel de gelatina metacrilóilo (GelMA).	Thattaruparambil Raveendran et al., 2019; Ha et al., 2020; Qi et al., 2021
Ácido polilactico, hidroxiapatita, ácido polilactico y vidrio	Alksne et al., 2020

Policaprolactona e hidroxiapatita mediante una técnica de sinterización por láser.	Wang et al., 2021
Colágeno	Lee et al., 2021; Lin et al., 2021

6.5 Países con Mayor Participación en Investigación

Dentro de los países que han realizado más estudios experimentales in vitro, se ubica China con un porcentaje de 37.50% en los estudios realizados. EE. UU y Taiwán con porcentajes de 12.50% cada uno. Países como Australia, Corea del Norte, Corea del Sur, Lituania y Turquía presentaron un porcentaje de 6.25% en la implementación de regeneración de tejidos bucodentales a partir de la Bioimpresión 3D, mostrado en la figura 9 y tabla 7. Dentro de estos estudios, han participado equipos multidisciplinarios de investigadores como especialistas en; Odontología, Medicina e Ingeniería Biomédica, de Facultades de Medicina, Ingeniería, Bioinformática y Biotecnología, de diferentes Nacionalidades.

Figura 9*Países con Mayor Participación en la Investigación***Tabla 7***Autores y Países con Participación en la Investigación*

PAÍS	AUTORES
China	Yu et al., 2017; Yu et al., 2019; Qi et al., 2021; Wang et al., 2021.
Corea del Norte	Park et al., 2017
EE.UU	Athirasala et al., 2018; Ha et al., 2020.
Taiwan	Chen et al., 2018; Lin et al., 2021.
Corea del Sur	Han et al., 2019; Lee et al., 2021.
Australia	Thattaruparambil Raveendran et al., 2019.
Turquía	Vurat et al., 2021.
Lituania	Alksne et al., 2020.

7. Discusión

Esta investigación tiene como propósito mostrar la aplicación de la Bioimpresión 3D, en la regeneración de los tejidos bucodentales, observando las implicaciones de esta en las diferentes especialidades odontológicas. Teniendo en cuenta el tipo de células, los materiales empleados y los países con mayor impacto en la implementación de este método de regeneración.

La tecnología de impresión 3D por extrusión es la más conocida en el mercado. Esta es una tecnología avanzada y que contiene muchos controles y sensores que permiten fabricar en este caso, las piezas dentales de una manera más precisa. Es la mejor técnica para fabricaciones rápidas (Ma et al., 2019). En comparación con otros, este sistema fluye a temperaturas fisiológicamente adecuadas y se entrelazan a temperatura ambiente, mostrando una mejor compatibilidad celular y por ende más empleado en la impresión 3D.

En cuanto a las células, la pulpa dental se considera una fuente rica de células pluripotenciales. Las células madre de la pulpa dental son adecuadas para la ingeniería de tejidos, tienen el potencial de diferenciarse en varios tipos de células incluyendo odontoblastos, progenitores neuronales, osteoblastos, condrocitos, y adipocitos. Estas tienen como ventaja poseer un riesgo mínimo de ser rechazadas por el cuerpo, mayor capacidad proliferativa que otras células, lo que les permite ser cultivadas rápidamente por períodos largos; además, poseen una mayor capacidad regenerativa (Andr & Vega, 2019). Por esta razón estas fueron las células más empleadas en los estudios encontrados en esta revisión.

Las células madre de la papila apical son el segundo tipo de células más empleado, se considera que tiene el potencial para la regeneración de tejidos, en particular para inducir el cierre apical. Son identificadas como las principales células no diferenciadas que participan en el proceso de desarrollo de las raíces y se ha demostrado que poseen un potencial de proliferación mayor que el de las células troncales de la pulpa dental (Han et al., 2019). Pero su capacidad de regeneración es limitada, tal como pasa con las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC). Adicionalmente el cultivo y preservación de estas células, requiere de condiciones especiales, como; criopreservación, y cultivo en plasma rico en plaquetas (Nam & Lee, 2009).

Las células madre del ligamento periodontal (PDLSC), las células primarias del tercer molar (hPDLSC), las células de fibroblastos gingivales - silicato de calcio dopado con Estroncio (Sr- CS), las células madre mesenquimales en gelatina de Wharton (WJMSC) y las células madre dentales (CMD), demostraron que tienen poca aplicabilidad hasta la fecha, dado que para la implementación de estas células, se requieren métodos que implican trabajar con múltiples cabezales de impresión dispensadoras, para generar estructuras complejas y se deben usar múltiples tipos de materiales y diferentes tipos de células, incluidas la cerámica, polímeros e hidrogel cargado de células (Abbass et al., 2020).

Aunque varios enfoques han mostraron con éxito la posibilidad de producir tejidos con forma de diente, no se han podido producir tejidos compuestos de forma específica para el paciente; compuestos de pulpa, dentina y esmalte. Es por esta razón, que los

estudios experimentales in vitro apuntan hacia la creación del tejido pulpodentinal, demostrado así en nuestro estudio, debido a que fue la estructura anatómica más estudiada.

El metacrilato de gelatina (GelMA), es un hidrogel a base de gelatina derivado de la reacción de la gelatina con anhídrido metacrílico (Abbass et al., 2020). Fue el biomaterial más utilizado en esta revisión. Este biomaterial es biocompatible, se caracteriza por ser térmicamente estable y puede conservar sus propiedades físicas a la temperatura corporal. Además, es un material apto para la regeneración del complejo dentino-pulpar, ya que puede inyectarse fácilmente en la cavidad pulpar expuesta y fotopolimerizarse (Abbass et al., 2020). La hidroxiapatita, el hidrogel de gelatina/alginate y el colágeno, fueron los segundos materiales más utilizados, ya que, estos biomateriales son biocompatibles y presentan apropiada viscosidad.

En este estudio el país que más impacto tiene en el uso de esta tecnología fue China, ya que es un país que tiene avances importantes en ciencia y tecnología gracias a las políticas que han fomentado el progreso de éstas. Estas políticas permiten que el país sea uno de los que más invierte en ciencia y tecnología, según la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI).

Países como EE. UU, Corea del sur y Taiwán son países prometedores en innovación y avances tecnológicos científicos con un impacto global. Y aunque en esta revisión no tuvieron un porcentaje tan alto en comparación a China, sus estudios e investigaciones han tenido gran impacto en ingeniería tisular, gracias a los descubrimientos relacionados con las células madre, los biomateriales inteligentes que activan las células

para inducir la regeneración y las nuevas tecnologías aplicadas a este campo, como lo es la Bioimpresión 3D.

Australia, Corea del Norte, Corea del Sur, Lituania y Turquía son países que presentan poca implicación de estudios in vitro. Sin embargo, en sus investigaciones aclaran, que continuarán con sus estudios para avanzar en sus investigaciones y posicionarse como países líderes en Ingeniería Tisular (W. Liu & Cao, 2019).

8. Conclusiones

De la investigación realizada se concluye que el GelMA, fue el biomaterial más utilizado, por sus altas capacidades de biocompatibilidad celular.

La técnica por Extrusión de Tinta, fue la de primera elección según los estudios analizados, debido a sus propiedades mecánicas.

Las células madre de la pulpa dental humana (DPSC), son las más empleadas para protocolos de bioimpresión 3D.

El complejo pulpo-dentinal se destacó como la estructura más estudiada a nivel de cavidad bucal.

En esta revisión China ha sido el país con mayor porcentaje de investigación en Odontología regenerativa. Cuenta con la participación de equipos interdisciplinarios en áreas de Medicina, Odontología, Biotecnología e ingeniería, en diferentes nacionalidades.

9. Referencias Bibliográficas

- Abbass, M. M. S., El-Rashidy, A. A., Sadek, K. M., Moshy, S. El, Radwan, I. A., Rady, D., Dörfer, C. E., & Fawzy El-Sayed, K. M. (2020). Hydrogels and dentin–pulp complex regeneration: From the benchtop to clinical translation. *Polymers*, *12*(12), 1–65.
<https://doi.org/10.3390/polym12122935>
- Ahmed, G. M., Abouauf, E. A., Abubakr, N., Dörfer, C. E., & El-Sayed, K. F. (2020). Tissue Engineering Approaches for Enamel, Dentin, and Pulp Regeneration: An Update. *Stem Cells International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5734539>
- Anderson, J., Welleans, J., & Ray, J. (2018). Endodontic applications of 3D printing. *International Endodontic Journal*, *51*, 1005–1018.
- Andr, S., & Vega, M. (2019). Células madre dentales, reparación y regeneración en pulpa. *Revista Científica Estudiantil*, *58*(274), 126–130.
- Athirasala, A., Tahayeri, A., Thirvikraman, G., Cristiane, M., Monteiro, N., Tran, V., Ferracane, J., Bertassoni, L. E., Oregon, P., Health, O., & Health, O. (2019). *HHS Public Access*. *10*(2). <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa9b4e.A>
- Bates, D., & Kampa, P. (2013). Cell-Based Regenerative Approaches to the Treatment of Oral Soft Tissue Defects. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *28*(6), e424–e431. <https://doi.org/10.11607/jomi.te22>
- Baum, B. J., & Mooney, D. J. (2000). The impact of tissue engineering on dentistry. *Journal of the American Dental Association*, *131*(3), 309–318.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2000.0174>
- Bossù, M., Pacifici, A., Carbone, D., Tenore, G., Ierardo, G., Pacifici, L., & Polimeni, A.

- (2014). Today prospects for tissue engineering therapeutic approach in dentistry. *Scientific World Journal*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/151252>
- Byun, C., Kim, C., Cho, S., Baek, S. H., Kim, G., Kim, S. G., & Kim, S. Y. (2015). Endodontic treatment of an anomalous anterior tooth with the aid of a 3-dimensional printed physical tooth model. *Journal of Endodontics*, 41(6), 961–965. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.01.016>
- Chawla, K., & Islamia, J. M. (2017). 3D Bioprinting : Technology in Dentistry. *International Journal of Dental Research and Oral Sciences*, 2(2), 63–64.
- Egusa, H., Sonoyama, W., Nishimura, M., Atsuta, I., & Akiyama, K. (2012). Stem cells in dentistry - Part I: Stem cell sources. *Journal of Prosthodontic Research*, 56(3), 151–165. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2012.06.001>
- Gan, N., Ruan, Y., Sun, J., Xiong, Y., & Jiao, T. (2018). Comparison of Adaptation between the Major Connectors Fabricated from Intraoral Digital Impressions and Extraoral Digital Impressions. *Scientific Reports*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17839-4>
- Gil, J. M., Palau, E. M., & Ramos Macías, Á. (2002). *Libro virtual de formación en ORL III. CAVIDAD ORAL Y FARINGE. Tomo I*, 1–18.
- Gimeno, M. L., Hyon, S. H. O., & Argibay, P. F. (2011). *ARTICULO ESPECIAL TERAPIA CELULAR PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES : Plasticidad de las células madre Células madre mesenquimales. 1*, 267–273.
- Goktas, S., Dmytryk, J. J., & McFetridge, P. S. (2011). Biomechanical Behavior of Oral Soft Tissues. *Journal of Periodontology*, 82(8), 1178–1186.

<https://doi.org/10.1902/jop.2011.100573>

Gómez, C. (2000). Bioimpresoras 3D como herramienta de innovación en el futuro de trasplantes de órganos. *RECI Revista Iberoamericana de Las Ciencias Computacionales e Informática*, 5(10), 101–116.

<http://www.reci.org.mx/index.php/reci/article/view/53>

Gu, Q., Hao, J., Lu, Y. J., Wang, L., Wallace, G. G., & Zhou, Q. (2015). Three-dimensional bio-printing. *Science China Life Sciences*, 58(5), 411–419.

<https://doi.org/10.1007/s11427-015-4850-3>

Han, J., Kim, D. S., Jang, H., Kim, H. R., & Kang, H. W. (2019). Bioprinting of three-dimensional dentin–pulp complex with local differentiation of human dental pulp stem cells. *Journal of Tissue Engineering*, 10. <https://doi.org/10.1177/2041731419845849>

Hollins, C. (2013). Oral Embryology and Histology. *Basic Guide to Anatomy and Physiology for Dental Care Professionals*, 00, 88–106.

<https://doi.org/10.1002/9781118702789.ch6>

Honda, M. J., Imaizumi, M., Tsuchiya, S., & Morsczeck, C. (2010). Dental follicle stem cells and tissue engineering. *Journal of Oral Science*, 52(4), 541–552.

<https://doi.org/10.2334/josnusd.52.541>

Ip, B. C., Cui, F., Tripathi, A., & Morgan, J. R. (2016). The bio-gripper: A fluid-driven micro-manipulator of living tissue constructs for additive bio-manufacturing.

Biofabrication, 8(2), 1–14. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/8/2/025015>

Kadar, K., Kiraly, M., Porcsalmy, B., Molnar, B., Racz, G. Z., Blazsek, J., Kallo, K.,

Szabo, E. L., Gera, I., Gerber, G., & Varga, G. (2009). Differentiation potential of

- stem cells from human dental origin - promise for tissue engineering. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 60 Suppl 7(22), 167–175.
- Keila, A., & Raul, R. (2019). *Ingeniería de tejidos, generalidades y actualidad en Odontología*. 50.
- Laine, F. J., & Smoker, W. R. K. (1996). Oral cavity anatomy and pathology. *Radiologist*, 3(1), 37–46.
- Li, J., Chen, M., Wei, X., Hao, Y., & Wang, J. (2017). Evaluation of 3D-printed polycaprolactone scaffolds coated with freeze-dried platelet-rich plasma for bone regeneration. *Materials*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/ma10070831>
- Liu, H., Zhang, Z., Toh, W. S., Ng, K. W., Sant, S., & Salgado, A. (2015). Stem Cells: Microenvironment, Micro/Nanotechnology, and Application. *Stem Cells International*, 2015, 1–2. <https://doi.org/10.1155/2015/398510>
- Liu, J., Ruan, J., Weir, M. D., Ren, K., Schneider, A., Wang, P., Oates, T. W., Chang, X., & Xu, H. H. K. (2019). Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells. *Cells*, 8(6), 537. <https://doi.org/10.3390/cells8060537>
- Liu, W., & Cao, Y. (2019). Translational Research of Tissue Engineering in China. *Tissue Engineering - Part A*, 25(7–8), 518–521. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2019.0012>
- Lv, F. J., Tuan, R. S., Cheung, K. M. C., & Leung, V. Y. L. (2014). Concise review: The surface markers and identity of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 32(6), 1408–1419. <https://doi.org/10.1002/stem.1681>
- Ma, Y., Xie, L., Yang, B., & Tian, W. (2019). Three-dimensional printing biotechnology

- for the regeneration of the tooth and tooth-supporting tissues. *Biotechnology and Bioengineering*, 116(2), 452–468. <https://doi.org/10.1002/bit.26882>
- Mandrycky, C., Wang, Z., Kim, K., & Kim, D. H. (2016). 3D bioprinting for engineering complex tissues. *Biotechnology Advances*, 34(4), 422–434. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.011>
- Martorelli, M., Gerbino, S., Giudice, M., & Ausiello, P. (2013). A comparison between customized clear and removable orthodontic appliances manufactured using RP and CNC techniques. *Dental Materials*, 29(2), e1–e10. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2012.10.011>
- Miletich, I. (2010). Introduction to salivary glands: Structure, function and embryonic development. *Frontiers of Oral Biology*, 14, 1–20. <https://doi.org/10.1159/0003137030>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Altman, D., Antes, G., Atkins, D., Barbour, V., Barrowman, N., Berlin, J. A., Clark, J., Clarke, M., Cook, D., D'Amico, R., Deeks, J. J., Devereaux, P. J., Dickersin, K., Egger, M., Ernst, E., ... Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Müller, P., & Schier, A. F. (2011). Extracellular Movement of Signaling Molecules. *Developmental Cell*, 21(1), 145–158. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.06.001>
- Nam, H., & Lee, G. (2009). Identification of novel epithelial stem cell-like cells in human deciduous dental pulp. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,

386(1), 135–139. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.141>

Nesic, D., Durual, S., Marger, L., Mekki, M., Sailer, I., & Scherrer, S. S. (2020). Could 3D printing be the future for oral soft tissue regeneration? *Bioprinting*, 20(January).

<https://doi.org/10.1016/j.bprint.2020.e00100>

Oberoi, G., Nitsch, S., Edelmayer, M., Janjic, K., Müller, A. S., & Agis, H. (2018). 3D printing-Encompassing the facets of dentistry. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6(NOV), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00172>

Rigby, M. H., & Taylor, S. M. (2013). Soft tissue reconstruction of the oral cavity: A review of current options. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 21(4), 311–317. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e328362cf94>

Rosa, V., Della Bona, A., Cavalcanti, B. N., & Nör, J. E. (2012). Tissue engineering: From research to dental clinics. *Dental Materials*, 28(4), 341–348.

<https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.11.025>

Sonoyama, W., Liu, Y., Yamaza, T., Tuan, R. S., Wang, S., Shi, S., & Huang, G. T. J.

(2008). Characterization of the Apical Papilla and Its Residing Stem Cells from Human Immature Permanent Teeth: A Pilot Study. *Journal of Endodontics*, 34(2),

166–171. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.11.021>

Thattaruparambil Raveendran, N., Vaquette, C., Meinert, C., Samuel Ipe, D., & Ivanovski,

S. (2019). Optimization of 3D bioprinting of periodontal ligament cells. *Dental Materials*, 35(12), 1683–1694. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.08.114>

Tufanaru, C., Munn, Z., Aromataris, E., Campbell, J., & Hopp, L. (2019). Chapter 3: Systematic Reviews of Effectiveness. *JBI Reviewer's Manual*, 2020.

<https://doi.org/10.46658/jbirm-17-03>

Zafar, M. S., Khurshid, Z., & Almas, K. (2015). Oral tissue engineering progress and challenges. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 12(6), 387–397.

<https://doi.org/10.1007/s13770-015-0030-6>

Zhou, T., Pan, J., Wu, P., Huang, R., Du, W., Zhou, Y., Wan, M., Fan, Y., Xu, X., Zhou, X., Zheng, L., & Zhou, X. (2019). Dental Follicle Cells: Roles in Development and beyond. *Stem Cells International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9159605>