



## CASO CLÍNICO

# Úlcera eosinofílica lingual: a propósito de un caso clínico

Al-Nakash DB, Veneri N, Martínez Rodríguez N, Leco Berrocal I, Meniz García C, Martínez-González JM.  
Úlcera eosinofílica lingual: a propósito de un caso clínico. *Cient. Dent.* 2021; 18; 3; 153-158



**Al-Nakash, Dur Bawi**  
Máster en Cirugía Bucal e Implantología. Hospital Viamed Virgen de La Paloma.

**Veneri, Nicolás**  
Máster en Cirugía Bucal e Implantología. Hospital Viamed Virgen de La Paloma.

**Martínez Rodríguez, Natalia**  
Coordinadora. Máster en Cirugía Bucal e Implantología. Hospital Viamed Virgen de La Paloma.

**Leco Berrocal, Isabel**  
Profa. Contratada Doctor de Cirugía Bucal. Facultad de Odontología. UCM.

**Meniz García, Cristina**  
Profa. Contratada Doctor de Cirugía Bucal. Facultad de Odontología. UCM.

**Martínez-González, José M<sup>a</sup>**  
Prof. Titular de Cirugía Maxilofacial. Facultad de Odontología. UCM.

**Indexada en / Indexed in:**  
- IME  
- IBECS  
- LATINDEX  
- GOOGLE ACADÉMICO

**Correspondencia:**  
José M<sup>a</sup> Martínez-González.  
Facultad de Odontología. UCM.  
Pza. Ramón y Cajal s/n.  
28040 Madrid  
Email: [jmargo@ucm.es](mailto:jmargo@ucm.es)

Fecha de recepción: 27 de enero de 2021.  
Fecha de aceptación para su publicación:  
9 de junio de 2021.

## RESUMEN

**Introducción:** La úlcera eosinofílica es una lesión infrecuente y benigna de la mucosa oral, caracterizada por su rápida instauración y evolución crónica. Su localización, predominantemente lingual; su aspecto con fondo necrótico de bordes indurados, y largo período de cicatrización, hacen que sea imprescindible su diagnóstico diferencial con un cáncer oral de células escamosas. Se atribuye su causa a un agente traumático, siendo este ausente en la mitad de los casos. Histológicamente, presenta un denso infiltrado inflamatorio polimorfo, con eosinófilos de tamaño aumentado.

**Objetivo:** Se presenta un caso clínico de úlcera eosinofílica y una revisión bibliográfica actualizada con el objetivo de analizar sus factores etiológicos y sus opciones terapéuticas.

**Caso clínico:** Paciente, mujer de 75 años, con una úlcera en el borde lingual derecho, de 1 cm de diámetro y 4 meses de evolución acompañada de un dolor intenso. En un período de 3 meses, se biopsió dos veces por su recidiva. En ambas biopsias, el estudio anatomopatológico confirma la presencia de una intensa displasia epitelial, con un denso infiltrado inflamatorio, sin evidencia de un proceso neoplásico. Posteriormente, se trató con la aplicación tópica en gel de acetónido de triamcinolona al 0,5%, con el que la lesión curó en tres meses.

**Conclusión:** La úlcera eosinofílica posee una etiopatogenia indeterminada. El agente traumático, se establece como factor predisponente. La biopsia es la medida principal para el diagnóstico y tratamiento de la lesión. Aunque no queda demostrada la eficacia de la aplicación de corticoides tópicos, suponen una mejoría en la evolución y sintomatología de la lesión.

## EOSINOPHILIC ULCER OF THE TONGUE: CASE REPORT

### ABSTRACT

**Introduction:** The eosinophilic ulcer is a rare benign lesion of the oral mucosa. It is known for its rapid onset and chronic course. Due to its main location, the tongue, clinical features and its slow-healing process, a differential diagnosis with oral squamous cell carcinoma is necessary. It is suggested that it is caused by local trauma, yet it is missing in half of the cases. The histopathological findings include dense polymorphic inflammatory infiltrate, with large eosinophils.

**Objective:** We aim to report a case of eosinophilic ulcer and an updated literature review to analyse its etiological factors and treatment options.

**Case report:** We present a case of a 75-year-old woman, with a painful ulcer in the right border of the tongue, which appeared 4 months ago. It had a diameter of 1 cm. In a period of 3 months, it had been biopsied twice, due to its recurrence. Both histological findings confirm the presence of a dense polymorphic inflammatory infiltrate, epithelial dysplasia and no neoplastic evidence. Afterwards, the lesion was treated with topical application of triamcinolone acetone 0.5% and it healed within 3 months.

**Conclusion:** Eosinophilic ulcer has an undetermined etiopathogenesis. Trauma is considered as a contributing factor. Biopsy is the best approach for diagnosis and treatment. Although with no clear evidence, the application of topical corticosteroids improves lesion development and symptoms.

## PALABRAS CLAVE

Úlcera eosinofílica; Granuloma ulcerativo traumático con eosinofilia estromal; Úlcera oral; Úlcera traumática.

## KEY WORDS

Eosinophilic ulcer; Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia; Oral ulcer; Traumatic ulcer.

## INTRODUCCIÓN

La úlcera eosinofílica es una lesión de la mucosa oral muy infrecuente y de carácter benigno. La primera descripción clínica fue realizada por Riga, posteriormente, Fede publicó su descripción histológica, a finales del siglo XIX. Fue detectada únicamente en niños, cuya lengua sufría un trauma constante debido al roce continuo durante el proceso eruptivo de la dentición primaria, denominándose por ello la enfermedad de Riga-Fede. Sin embargo, se comenzó a diagnosticar una lesión ulcerosa muy parecida en adultos, siendo ausente el factor traumático. En 1970 Shapiro y Juhlin<sup>1</sup>, catalogaron a estas lesiones como una identidad independiente de otras afecciones dermatológicas como el granuloma eosinofílico de la histiocitosis X y el granuloma facial eosinofílico. Por ello, ha sido conocida por diferentes términos como úlcera eosinofílica de la mucosa oral, granuloma eosinofílico de la lengua, granuloma traumático de la lengua y granuloma traumático eosinofílico. Finalmente, en 1983 Elzay<sup>2</sup> propuso incluir ambas patologías (la enfermedad de Riga-Fede y el granuloma traumático eosinofílico) bajo el nombre de granuloma ulcerativo traumático con eosinofilia estromal (*Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia* en inglés; acrónimo TUGSE), justificando que comparten características histomorfológicas<sup>1, 2</sup>.

La úlcera eosinofílica es distinguida por su instauración rápida con evolución crónica y limitada. Se localiza predominantemente en la cara ventral o borde lateral de la lengua, pudiendo aparecer también en labios y otras zonas de la mucosa oral. Clínicamente, se suele presentar como una única úlcera, en la mayoría de los casos dolorosa, con bordes hiperqueratósicos e indurados. El fondo ulceroso de la lesión presenta un exudado fibrinoso de color amarillento correspondiente al tejido necrótico. Su persistencia varía desde semanas pudiendo alcanzar meses, con un período de cicatrización prolongado, si bien la realización de una biopsia acelera notablemente dicho proceso<sup>3, 4</sup>.

A nivel histopatológico, se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio polimorfo, el cual se extiende desde la superficie de la lesión hasta planos musculares profundos, compuesto en su mayoría por linfocitos, junto con eosinófilos de tamaño aumentado. Adicionalmente el análisis inmunohistoquímico demuestra la existencia de células mononucleares de gran tamaño cuyo origen es discutido en la literatura<sup>4</sup>.

Su presentación clínica emula un proceso neoplásico como el carcinoma oral de células escamosas, confundiendo también con una úlcera traumática o un proceso

infeccioso, como por ejemplo tuberculosis o sífilis primaria.

La incidencia de esta lesión en la edad adulta se concentra entre la década de los 50 y 70 años, con igual predilección en hombres y mujeres. La patogénesis sigue siendo desconocida; aunque se atribuye su origen a un trauma, éste se encuentra ausente en la mitad de los casos reportados<sup>5-7</sup>.

Se presenta un caso clínico de úlcera eosinofílica y una revisión bibliográfica actualizada con el objetivo de analizar sus factores etiológicos y sus opciones terapéuticas.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 75 años de edad que acudió remitida al Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Virgen de la Paloma, por presentar una úlcera en el borde lingual derecho de 4 meses de evolución y dolor intenso, debido al cual se encontraba bajo tratamiento analgésico con metamizol (Nolotil® 3 cápsulas al día) sin presentar respuesta, además de aplicación tópica de gel de ácido hialurónico 3-4 veces/día, con el que sí refería cierta mejoría en los síntomas.

Los antecedentes médicos de la paciente incluían hipertensión arterial, hipotiroidismo, vejiga hiperactiva y depresión, dichas patologías se encontraban controladas por la toma de captopril, levotiroxina, mirabregón y escitalopram, respectivamente. No fumadora y alérgica a la penicilina.

En la exploración extraoral no se evidenciaron adenopatías. En la exploración intraoral se observó una lesión ulcerosa en el borde lateral derecho del tercio posterior de la lengua, de forma redonda y 1 cm de diámetro. Los bordes de la lesión eran hiperqueratósicos y ligeramente sobre-elevados de consistencia firme a la palpación. El centro de la lesión presentaba una coloración eritematosa (Figura 1). No hubo evidencia de una causa traumática por las coronas implantosoportadas de las piezas posteriores adyacentes del cuarto cuadrante.

Aportó estudios de la cavidad oral y exudado faríngeo, cuyos resultados fueron negativos en cuanto a streptococcus pyogenes (grupo A) y cultivo de hongos, por lo que se excluyó cualquier proceso infeccioso como agente desencadenante.

Dado el aspecto clínico y dimensiones de la lesión se optó por la biopsia con el objetivo de descartar signos de malignidad (Figura 2). El examen microscópico mostró la presencia de un denso componente inflamatorio de tipo linfohistiocitario con algunos neutrófilos que alcanzan las



Figura 1. Lesión ulcerosa en el borde lingual derecho con bordes hiperqueratósicos y ligeramente sobreelevados.



Figura 3. Recidiva lesional.



Figura 2. Imagen clínica tras la toma de biopsia escisional de la lesión ulcerosa.



Figura 4. Cicatrización completa de la lesión a los 3 meses.

fibras musculares tanto superficiales como profundas. En la periferia de la úlcera, cercana al epitelio mucoso ya no ulcerado, se observaron restos de epitelio mucoso bucal con signos de displasia epitelial intensa, núcleos vesiculosos y nucléolo prominente. A pesar de una seriación abundante de la pieza, no se evidenciaron criterios de neoplasia infiltrante. El diagnóstico concluyó que la lesión era una úlcera lingual con signos de displasia epitelial intensa en su vecindad sin criterios de neoplasia infiltrante, los bordes quirúrgicos se encontraban libres de afectación.

Aun así, al mes la lesión ulcerosa recidivó en la misma localización, se biopsió por segunda vez, y el estudio anatómopatológico reafirmó los hallazgos anteriores (Figura 3). Asimismo, la lesión reapareció con lo que se decidió una actitud terapéutica de seguimiento controlando el dolor con diclofenaco sódico (Lertus®SR 75mg), y la aplicación tópica de acetónido de triamcinolona al 0,5% para mejorar la sintomatología. Tras tres meses de tratamiento farmacológico y revisiones, se observó una remisión completa de la lesión. Valorada clínicamente a los 6 meses, la paciente sigue sin signos clínicos de recidiva (Figura 4).

## DISCUSIÓN

La úlcera eosinofílica oral es una lesión rara, autolimitada y de curación espontánea. Sin embargo, su instauración rápida, gran extensión y sintomatología dolorosa, hacen que sea imprescindible la realización de una biopsia para su diagnóstico.

Microscópicamente, la lesión ulcerosa se encuentra cubierta por una pseudomembrana de color amarillento correspondiente al tejido fibrinopurulento. El análisis histopatológico muestra la presencia de un intenso infiltrado inflamatorio polimorfo, el cual se extiende desde la superficie de la úlcera hasta planos profundos de la submucosa; fibras musculares y glándulas salivales. Dicho infiltrado se encuentra compuesto principalmente por linfocitos pequeños junto con células plasmáticas, además de una cantidad variable de eosinófilos polimorfonucleares de tamaño aumentado, siendo éstos últimos representativos de la lesión<sup>1-7</sup>.

Otro componente singular observado, son numerosas células mononucleares atípicas de gran tamaño, cuyo origen es desconocido y debatido en la literatura. El primer estudio inmunohistoquímico, realizado por Regezi y cols.,<sup>8</sup>

en 1993, atribuyó la procedencia a los macrófagos y a las células dendríticas, puesto que presentaban marcadores CD68 y factor XIIIa, respectivamente. Contrariamente, El-Mofty y cols.,<sup>3</sup> hallaron positividad para vimentina exclusivamente, por lo tanto, su origen se debía únicamente a los miofibroblastos.

Posteriormente, en 1997 Ficarra y cols.,<sup>9</sup> identificaron a la mayoría de estas células atípicas como CD30+. El CD30 es una glicoproteína transmembrana expresada en la superficie de células B y T activas, el cual es propio de síndromes linfoproliferativos cutáneos primarios como la papulosis linfomatoide y el linfoma anaplásico de células grandes. De tal forma, la úlcera eosinofílica sería la afectación análoga de estos trastornos en la mucosa oral. Varios estudios inmunohistoquímicos han sido llevados a cabo, para detectar el porcentaje de casos que presentan este marcador y, por tanto, la probabilidad de que sea un indicador del desarrollo posterior de una enfermedad linfoproliferativa sistémica<sup>4, 10-15</sup>.

En 2013, Fonseca y cols.,<sup>13</sup> realizaron un estudio sobre 19 casos, donde se detectó el marcador CD30 no sólo en las células atípicas grandes sino también en los linfocitos T reactivos. Para determinar el grado de malignidad, se analizó la clonalidad de estos linfocitos T presentes en la úlcera eosinofílica, mediante el análisis PCR de la cadena genética del TCR-gamma. Los resultados descartaron la malignidad de la lesión al no haber monoclonalidad ni agrupaciones de estos linfocitos. Adicionalmente, existen otras patologías no neoplásicas que presentan el marcador CD30, como la dermatitis atópica o la reacción alérgica a medicamentos.

En el último estudio inmunohistoquímico publicado, Aizic y cols.,<sup>15</sup> en 2019, llegaron al mismo resultado, al analizar y comparar casos de úlcera eosinofílica y úlceras no específicas. Encontraron células atípicas en el 53% de los casos, siendo 41% de éstas CD30+ y todos éstos presentaban receptor de células-T policlonales.

El carácter clínico benigno y autolimitado de todas las úlceras estudiadas, y en ausencia de otros signos clínicos generales o signos histopatológicos característicos de malignidad, hacen que se descarte la relación de la úlcera eosinofílica con los síndromes linfoproliferativos CD30+, y se reafirme la condición reactiva de la lesión<sup>13-16</sup>.

El factor etiológico más ligado a la úlcera eosinofílica es el traumatismo, a pesar de que las lesiones traumáticas carecen de la presencia de eosinófilos. Únicamente Bashkar y Lilly<sup>17</sup>, en 1964, demostraron que este hecho es posible, al inducir la aparición de la úlcera en la lengua de ratas mediante la aplicación de un factor traumático de forma constante. No obstante, varios estudios posteriores fueron realizados con el mismo fin, sin llegar a demostrar esta relación de causalidad<sup>15</sup>.

Aun sin evidencia clara, se sospecha del trauma como factor siempre presente y a tener en cuenta, debido al lugar de incidencia y la edad a la que aparece la lesión. La lengua y los labios son las estructuras orales más propensas a lesionarse ya sea por mordedura, irritación o quemadura. Equiparablemente, la edad de aparición, década de los 50 y 70 años, donde son frecuentes las pérdidas dentarias, prótesis y restauraciones mal ajustadas o con bordes cortantes, hacen que aumente la probabilidad de incidencia de un trauma. De esta forma, el traumatismo se establece como factor desencadenante al debilitar la superficie tisular de la mucosa sobre la cual actúan otros agentes, haciendo posible la instauración de la úlcera<sup>16-18</sup>.

Existe un solo caso de úlcera eosinofílica relacionada con implantes, publicado por dos Reis y cols.,<sup>19</sup> donde la lesión se instauró en la mucosa gingival lingual, próxima a mini implantes, causada por una sobredentadura mal ajustada.

Cabe destacar que es cuestionable la afirmación de los pacientes sobre la ausencia de un episodio de trauma, ya que la mayoría acuden a consulta semanas o incluso meses tras la ocurrencia del mismo, cuando la úlcera ha adquirido un tamaño considerable, generando síntomas de malestar y dolor<sup>15, 20</sup>.

En nuestro caso, la paciente presentaba prótesis sobre implantes adyacentes al lugar de la lesión, los cuales se pulieron, a pesar de que la paciente no refería molestia anteriormente ni evidencia presente de un posible trauma.

Otros estudios sobre el origen de esta lesión, se basan en la existencia de una respuesta inmune alterada. Elovic y cols.,<sup>21</sup> observaron que los eosinófilos de esta lesión provocan la ralentización del período de cicatrización, donde la presencia de los factores de crecimiento  $\alpha$  y  $\beta 1$  se encuentra disminuida, en comparación con otras lesiones orales que presentan también eosinófilos. A su vez, estos eosinófilos de abundancia variable, son responsables, junto con las citotoxinas de las células T, de la degeneración tisular observada.

Por otro lado, otro posible factor desencadenante de la úlcera eosinofílica, sugerido por Ribeiro y cols.,<sup>22</sup> es el estrés, existiendo una correlación de ésta con la dermatitis atópica. Las similitudes radican en que ambas patologías poseen un agente etiológico sin identificar, un infiltrado inflamatorio similar y los cambios en la respuesta inmune de la superficie epitelial. Esto podría explicar por qué la aplicación de corticoides tuvo un ligero efecto de alivio en nuestro caso.

En cuanto al tratamiento de la úlcera eosinofílica, la gran mayoría de los profesionales optan por una actitud de seguimiento, dado el carácter autolimitado y de autocuración observado en todos los casos reportados, siendo imprescindible la realización de una biopsia para el diagnóstico. Adicionalmente, es un hecho destacable la remisión acelerada de la lesión tras la toma de biopsia. En un caso publi-

cado por Damevska y cols.,<sup>23</sup> en 2014, donde el paciente presentaba múltiples lesiones en la lengua, se observó la curación de todas ellas, tras la toma de biopsia de solo una de ellas. Esto sugiere que la intervención podría estimular una respuesta inmune favoreciendo la autocuración<sup>23-25</sup>.

Las biopsias realizadas en los diferentes estudios revisados es del tipo escisional. No obstante, Aizic y cols.,<sup>15</sup> aseguran que la escisión con márgenes libres es una exageración incluso en los casos donde la úlcera eosinofílica sea CD30+, con un patrón monoclonal o la úlcera sea de naturaleza inespecífica, ya que, en los 3 casos reportados en la literatura, donde la úlcera resultó ser un linfoma de células T, la manifestación del mismo fue únicamente local y su pauta de tratamiento no difirió del de una úlcera eosinofílica.

Entre las diferentes opciones terapéuticas aplicadas en la literatura se encuentran: la radioterapia en un caso aislado, la aplicación de antibiótico tópico, curetaje, crioterapia y la aplicación intralesional o tópica de corticoesteroides<sup>1, 17, 24</sup>.

Kuriyama y cols.,<sup>25</sup> optaron por la administración de corticoides sistémicos en dos casos, en el primero se pautó prednisona 20 mg al día, y en el segundo caso prednisona 20 mg junto con tosilato de suplatast 300 mg diario, observando una curación en las semanas posteriores y sin recidiva en los 8 meses de seguimiento. Sin embargo, queda cuestionado el uso de corticoides, puesto que podría entorpecer la acción de cicatrización, además de que se administran, al igual que todos los tratamientos mencionados, tras la realización de una biopsia<sup>26</sup>.

Existe el consenso general, en cuanto a que el tratamiento es sintomático con analgésicos, tópicos u orales, y antiinflamatorios, ya que el dolor es el síntoma más registrado. También se ha visto que los síntomas y signos mejoran con la aplicación de corticoides tópicos<sup>7, 27-29</sup>.

Tras la curación completa de la úlcera eosinofílica y en la fase de seguimiento, es extremadamente inusual la recidiva de la lesión. Aunque es difícil asegurar este hecho, ya

que existen casos reportados no sólo de recidiva, sino la aparición en diferentes localizaciones de la mucosa oral o casos de aparición múltiple, todos ellos con posterior remisión sin mayores consecuencias. Por lo tanto, a día de hoy se desconocen tanto las causas de curación como de recidiva<sup>29</sup>.

En nuestro caso, tras la recidiva de la lesión un mes después de la toma de la segunda biopsia escisional, se optó por la administración tópica de acetónido de triamcinolona al 0,5%, con el que mejoró notablemente el dolor de la paciente, así como los signos de ulceración, hasta la remisión completa de la lesión tras tres meses de tratamiento. A los 6 meses de seguimiento no se evidencian signos clínicos de recidiva.

Shen y cols.,<sup>28</sup> observaron que, de los 34 casos estudiados, el único que recidivó fue aquel con mayor infiltración de eosinófilos. Mientras, otros autores sugieren que sería más indicado la realización de un estudio inmunohistoquímico donde se pueda definir el perfil del infiltrado inflamatorio, incluyendo el marcador CD30 y PCR para determinar el grado de reordenamiento del gen TCR; y, por tanto, identificar signos de malignidad o mayor tendencia a la recidiva. Otros autores afirman que esto es únicamente necesario en los casos donde la clínica sea inusual o se observen abundantes células atípicas. Además, incluso si la úlcera eosinofílica es CD30+, no se prevé agresividad biológica, y por tanto el tratamiento y evolución no variarían<sup>15, 28-30</sup>.

## CONCLUSIÓN

La úlcera eosinofílica, posee una etiopatogenia indeterminada. El agente traumático, se establece como factor predisponente. La biopsia es la medida principal para el diagnóstico y tratamiento de la lesión. Aunque no queda demostrada la eficacia de la aplicación de corticoides tópicos, suponen una mejoría en la evolución y sintomatología de la lesión.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Shapiro L, Juhlin EA. Eosinophilic ulcer of the tongue report of two cases and review of the literature. *Dermatologica* 1970;140(4):242–50.
2. Elzay RP. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia (Riga-Fede's disease and traumatic eosinophilic granuloma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55(5):497–506.
3. El-Mofty SK, Swanson PE, Wick MR, Miller AS. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of 38 new cases with immunohistochemical observations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75(6):716-22.
4. Hirshberg A, Amariglio N, Akrish S y cols., Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: a reactive lesion of the oral mucosa. *Am J Clin Pathol* 2006;126(4):522-9.
5. Marszalek A, Neska-Dlugosz I. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia. A case report and short literature review. *Pol J Pathol* 2011;62(3):172-5.
6. Sah K, Chandra S, Singh A, Singh S. Eosinophilic ulcer of the tongue masquerading as malignant ulcer: An unexplored distinct pathology. *J Oral Maxillofac Pathol* 2017;21(2):321.
7. Lingaraju N, Besagarahally Gaddelingiah Y, Shivalingu MM, Khanum N. Eosinophilic ulcer of the tongue: a rare and confusing clinical entity. *BMJ Case Rep* 2015;bcr2015210107.
8. Regezi JA, Zarbo RJ, Daniels TE, Greenspan JS. Oral traumatic granuloma. Characterization of the cellular infiltrate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75(6):723-7.
9. Ficarra G, Prignano F, Romagnoli P. Traumatic eosinophilic granuloma of the oral mucosa: a CD30(Ki-1) lymphoproliferative disorder? *Oral Oncol* 1997;33(5):375-9.
10. Alobeid B, Pan LX, Milligan L, Budel L, Frizzera G. Eosinophil rich CD30 fl lymphoproliferative disorder of the oral mucosa. A form of "traumatic eosinophilic granuloma". *Am J Clin Pathol* 2004;121(1):43-50.
11. Segura S, Romero D, Mascaró JM Jr, Colomo L, Ferrando J, Estrach T. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: another histological simulator of CD30+ lymphoproliferative disorders. *Br J Dermatol* 2006;155(2):460-3.
12. Salisbury CL, Budnick SD, Li S. T-cell receptor gene rearrangement and CD30 immunoreactivity in traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia of the oral cavity. *Am J Clin Pathol* 2009;132(5):722-7.
13. Fonseca FP, de Andrade BA, Coletta RD y cols., Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 19 cases of oral eosinophilic ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115(4):532–40.
14. Setti G, Martella E, Mancini C y cols., Self-healing CD30- T-clonal proliferation of the tongue: report of an extremely rare case. *BMC Oral Health* 2019;19(1):186.
15. Aizic A, Raiser V, Solar I, Aharon Z, Shlomi B, Kaplan I. Traumatic Ulcerative Granuloma with Stromal Eosinophilia: CD30 analysis and clonality for T cell receptor gene re-arrangement. *Acta Histochem* 2019;121(8):151450.
16. Segura S, Pujol RM. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: a distinct entity or a non-specific reactive pattern? *Oral Dis* 2008;14(4):287-95.
17. Bhaskar SN, Lilly GE. Traumatic granuloma of the tongue (human and experimental). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1964;18:206-18.
18. Benitez B, Mülli J, Tzankov A, Kunz C. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia — clinical case report, literature review, and differential diagnosis. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):184.
19. dos Reis AC, León JE, Ribeiro AB, Della Vecchia MP, Cunha TR, de Souza RF. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia around mini dental implants without the protection of a denture base. *J Prosthodont* 2015;24(1):83-6.
20. Dhanrajani P, Cropley PW. Oral eosinophilic or traumatic ulcer: A case report and brief review. *Natl J Maxillofac Surg* 2015;6(2):237-40.
21. Elovic AE, Gallagher GT, Kabani S, Galli SJ, Weller PF, Wong DT. Lack of TGF-alpha and TGF-beta 1 synthesis by human eosinophils in chronic oral ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81(6):672-81.
22. Ribeiro AL, Mendes FR, Alves Sde M Jr, Pinheiro Jde J. Eosinophilic ulcer: the role of stress-induced psychoneuroimmunologic factors. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15(3):179-82.
23. Damevska K, Gocev G, Nikolovska S. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of a case with multiple synchronous lesions. *Am J Dermatopathol* 2014;36(7):594-6.
24. Mezei MM, Tron VA, Stewart WD, Rivers JK. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(5 Pt 1):734–40.
25. Kuriyama Y, Shimizu A, Toki S y cols., Two cases of chronic oral ulcers effectively treated with systemic corticosteroid therapy: Circumferential plasmacytosis and traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia. *J Dermatol* 2019; 46(1):48-51.
26. Rahmatpour Rokni G, Sonthalia S, Rathod D, Lotti T, Goldust M. Eosinophilic ulcer mimicking malignancy of the lower lip: A case report. *Clin Case Rep* 2020;8(5):804-7.
27. Gagari E, Stathopoulos P, Katsambas A, Avgerinou G. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: a lesion with alarming histopathologic presentation and benign clinical course. *Am J Dermatopathol* 2011;33(2):192-4.
28. Shen WR, Chang JY, Wu YC, Cheng SJ, Chen HM, Wang YP. Oral traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: A clinicopathological study of 34 cases. *J Formos Med Assoc* 2013;114(9):881-5.
29. Sugaya N, Martignago F, Pinto D, Migliari D. Recurrent Oral Eosinophilic Ulcers of the Oral Mucosa. A Case Report. *Open Dent* 2018;12:19-23.
30. Vera-Sirera B, Delhom-Valero J, Baquero Ruíz de la Hermosa MC, Vera-Sempere F. Úlcera eosinofílica lingual: un reto diagnóstico de patogénesis controvertida. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac* 2013;35(3):128–32.



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



**Kewalramani Kewalramani,  
Naresh**

Colaborador Honorífico en Máster en Implantología avanzada, regeneración tisular y rehabilitación implantosoportada, Universidad Rey Juan Carlos. Máster en Ciencias Odontológicas, Universidad Complutense de Madrid.

**Peña Cardelles, Juan  
Francisco**

Profesor del Máster en Cirugía bucal e Implantología, Universidad Rey Juan Carlos.

**Ortega Concepción, Daniel**  
Profesor del Máster en Cirugía bucal e Implantología, Universidad Rey Juan Carlos.

**López Carpintero, Ángel**  
Director del Máster en Implantología avanzada, regeneración tisular y rehabilitación implantosoportada, Universidad Rey Juan Carlos. Máster en Periodoncia e Implantes, Universidad de Oviedo.

**Arnau Vidal, Antonio**  
Alumno del Máster en Periodoncia, Universidad Santiago de Compostela. Máster en Ciencias Odontológicas, Universidad Complutense de Madrid.

**Perrone, Giammarco**  
Máster en Implantología y Cirugía Oral, Universidad CEU. Máster en Ciencias Odontológicas, Universidad Complutense de Madrid.

**Indexada en / Indexed in:**

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

**correspondencia:**

Naresh Kewalramani.  
Av. de Atenas, s/n,  
28922 Alcorcón, Madrid  
k93.naresh@gmail.com  
Tlf.: +34-679-81-18-18

Fecha de recepción: 9 de septiembre de 2020.  
Fecha de aceptación para su publicación:  
20 de junio de 2021.

# EFECTIVIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES EN LAS ELEVACIONES DE SENSO MAXILAR. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Kewalramani Kewalramani N, Peña Cardelles JF, Ortega Concepción D, López Carpintero A, Arnau Vidal A, Perrone G. Efectividad de las células madre mesenquimales en las elevaciones de seno maxilar. Revisión de la literatura. *Cient. Dent.* 2021; 18; 3; 159-164

## RESUMEN

Actualmente, la implantología está considerada como la terapia de elección para rehabilitar dientes ausentes. Sin embargo, debido a diversos factores, no siempre se consigue un enfoque inmediato para la colocación de los implantes. Se debe prestar una atención especial a los sectores maxilares posteriores, que debido al paso del tiempo y a la ausencia de dientes, sufren una gran atrofia alveolar que se encuentra asociada a una expansión del seno maxilar que dificulta, en ocasiones, la rehabilitación con implantes osteointegrados. Debido a esta pérdida ósea, se han desarrollado técnicas quirúrgicas como la elevación de seno maxilar para obtener una ganancia de hueso y poder favorecer la colocación y el pronóstico de los implantes. Sin embargo, existen situaciones en las que incluso esta técnica no aporta un volumen óseo suficiente, siendo preciso acompañarla de técnicas de regeneración ósea.

En la actualidad, existen estudios que plantean el uso de células madre mesenquimales en procedimientos de regeneración ósea como alternativa a los procedimientos convencionales.

El objetivo del presente trabajo es evaluar a través de la realización de una revisión sistemática de la literatura, la efectividad de las células madres mesenquimales en elevaciones de seno maxilar con diferentes tipos de matriz ósea.

## PALABRAS CLAVE

Elevación de seno; Células madre mesenquimales; Regeneración ósea; elevación; Médula ósea; Cirugía; Células estromales.

## EFFECTIVENESS OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN MAXILLARY SINUS LIFT. A LITERATURE REVIEW

## ABSTRACT

Currently, implantology is considered the therapy of choice to rehabilitate missing teeth. However, due to various factors, we do not always get an immediate approach to the placement of our implants. Above all, we must pay special attention to the posterior maxillary sectors, which due to the passage of time and the absence of dental pieces suffer great alveolar atrophy associated with an expansion of the maxillary sinus that makes difficult and sometimes impossible the implant therapy. Due to this great bone loss, the professionals have been forced to practice surgical techniques such as maxillary sinus lift to gain bone and to be able to favour the placement and prognosis of the implants. However, there are clinical situations in which even this technique does not give us sufficient bone volume, being necessary a bone regeneration therapy.

Thus, thanks to advances in the field of scientific research, various methods have been used to solve this type of problem, but one of the most innovative and current options is bone regeneration using mesenchymal stem cells.

This work aims to evaluate, carrying out a systematic review of the literature, the effectiveness of mesenchymal stem cells in maxillary sinus elevations with several types of matrix.

## KEY WORDS

Sinus lift; Mesenchymal stem cells; Bone regeneration; Maxillary sinus floor augmentation; Bone marrow; Surgery; Stromal cells; MSC.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, el paciente desdentado parcial o total, demanda rehabilitaciones protésicas que cumplan los requisitos de estética, función (masticatoria y fonética) y comodidad.

La implantología oral está considerada como la terapia de elección para reemplazar dientes ausentes y el porcentaje de éxito, actualmente, es del 95-98%<sup>1</sup>; pero no siendo una terapia perfecta se está intentando continuamente unir el deseo común de profesionales y pacientes, de disminuir el traumatismo físico que conlleva.

La colocación de implantes dentales lleva asociado consigo en ocasiones, procedimientos de reconstrucción o regeneración ósea y de tejidos blandos. Esto ocurre debido a que en distintas zonas orales, pero con más frecuencia en los sectores posteriores del maxilar, ocurre una atrofia alveolar secundaria a la pérdida dentaria que se asocia a una expansión del seno maxilar, quedando poco hueso disponible para la colocación del implante<sup>2</sup>.

Hoy en día, la elevación del seno maxilar se ha convertido en un procedimiento fiable y comúnmente utilizado para aumentar el volumen óseo en el maxilar posterior<sup>3</sup>.

Durante mucho tiempo, el hueso autólogo ha sido el *gold standard* en la cirugía de elevación de seno<sup>4</sup>. De hecho, el hueso autólogo exhibe el potencial osteogénico y osteoconductor, ya que contiene células vivas y factores de crecimiento del mismo paciente. Las limitaciones de este tipo de injerto son principalmente dos: la disponibilidad limitada con el consecuente aumento de la morbilidad en el sitio donante y la reabsorción significativa que sufre este tipo de injerto sobre todo en grandes defectos óseos<sup>5</sup>.

Para afrontar estas dificultades se han introducido en el mercado nuevos materiales de injertos como el aloinjerto, el xenoinjerto y los materiales sintéticos, que aunque no incluyen células vivas sufren una menor reabsorción que el hueso autólogo.

Según la ingeniería de tejidos óseos, un sustituto óseo debe tener características biológicas y morfológicas tan similares, como sea posible, a un hueso autólogo, y la fabricación del injerto óseo ideal requiere la presencia de tres elementos esenciales: poder osteogénico, factores de crecimiento y poder osteoconductor<sup>6</sup>. En particular, la ingeniería de tejidos óseos tiene como objetivo lograr el aumento óseo sin la recolección quirúrgica de hueso autólogo de otros sitios donantes (que aumenta la morbilidad del paciente) a través del uso de injertos específicos sembrados con células madre mesenquimales (CMMs) adultas.

Una célula madre es una célula indiferenciada con la capacidad de renovarse y obtener un fenotipo celular específico si se expone a estímulos adecuados. Los tipos de células madre más relevantes en las investigaciones clíni-

cas son las células madre embrionarias (CMEs) típicas de blastocitos embrionarios, y las células madre adultas, también llamadas CMMs pluripotentes<sup>7</sup>.

Las células madre embrionarias tienen un potencial ilimitado de proliferación y son capaces, en condiciones de inducción adecuadas, de producir las tres capas germinales de fenotipos celulares. Las CMEs pueden cultivarse indefinidamente *in vitro* durante más de dos años, con aproximadamente 400 ciclos de duplicación, sin pérdida de potencial de diferenciación<sup>8</sup>. Pueden ser reintroducidas en un embrión huésped dando lugar a progenies que se diferencian en todo tipo de tejidos. El uso de estas células, presenta los riesgos potenciales de inmunoreacción o teratógenes. Por otra parte, a pesar de la pluripotencia de las CMEs, las controversias morales y legales sobre su uso, para la aplicación terapéutica y clínica, han convertido la búsqueda sobre depósitos de células progenitoras en los tejidos adultos<sup>9</sup>.

Las células madre adultas pluripotentes, derivadas de diferentes tejidos, tienen una amplia auto-renovación y proliferación, mientras que si se estimulan correctamente tienen la capacidad de diferenciarse en células específicas. Aunque las CMMs muestran una vida útil limitada y senescencia más rápida que las CMEs, las técnicas *in vitro* actuales permiten duplicarlas en un número suficiente para la utilización y el mantenimiento del fenotipo indiferenciado. Las células madres mesenquimales carecen de características inmunogénicas o tumorígenas. Además, no existe ninguna preocupación ética o jurídica en el uso clínico de células madre mesenquimales (CMMs). Por todas estas razones, estas células pueden ser utilizadas en enfoques basados en regeneración ósea<sup>10</sup>.

Las CMMs pueden extraerse de diferentes tejidos, como la médula ósea [células madre de la médula ósea], periostio (células madre derivadas del periostio), hueso trabecular, tejido adiposo [vástago adiposo], el cordón umbilical, el líquido amniótico [células madre del líquido amniótico y las células madre epiteliales amnióticas], la piel, la pulpa dental (células madre de pulpa dental), los dientes caducifolios y el ligamento periodontal [células madre de ligamento periodontal]<sup>11</sup>.

El objetivo de este trabajo es evaluar, a través de una revisión literaria de los estudios hasta ahora publicados sobre este tema, la eficacia de la utilización de células madres mesenquimales adultas junto a varias tipologías de matriz en las elevaciones de seno maxilar.

## OBJETIVO

Evaluar la efectividad de las células madres mesenquimales en elevaciones de seno maxilar con diferentes tipologías de matriz.



## MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión literaria se estableció una pregunta para responderla con el desarrollo de esta investigación. Esta pregunta es: ¿son las células madre mesenquimales efectivas en los procedimientos de elevación del seno maxilar?

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura desde el 1 de enero de 2008 hasta el 2 de febrero de 2018 en las siguientes bases de datos: Pubmed/MEDLINE, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), EMBASE. La estrategia de búsqueda utilizó la siguiente combinación de términos: Mesenchymal stem cells AND bone regeneration OR Maxillary sinus floor augmentation AND bone marrow AND surgery AND stromal cells. Se realizó una búsqueda manual adicional para encontrar posibles estudios elegibles.

### Selección de estudios

**Criterios de inclusión.** Se incluyeron los artículos a texto completo publicados entre 2008 y 2018. Sólo se seleccionaron los artículos a texto completo publicados en inglés o español. En los estudios incluidos, la intervención llevada a cabo en los mismos debe informar sobre elevación de seno maxilar con células madres mesenquimales y estudiar los parámetros clínicos de aumento de hueso radiológico (histomorfometría) y tiempo de cicatrización. Solo se seleccionaron estudios en humanos.

**Criterios de exclusión.** No se incluyeron los artículos publicados antes de 2008, en un idioma distinto al inglés o al español o que no estuvieran disponibles en texto completo. También se excluyeron los estudios que evaluaban otros tipos de intervenciones de elevaciones de seno y los estudios sin grupo control. En la figura se refleja el diagrama de flujo.

## RESULTADOS

La búsqueda obtuvo como resultado un total de 226 artículos y mediante un *screening* de títulos y *abstract* se han excluido 180 artículos (Figura). Además, 10 de ellos, se eliminaron por duplicidad. Los 36 artículos remanentes, fueron leídos a texto completo.

Finalmente, se incluyeron un total de 19 estudios sobre humanos con diferentes tipos de combinaciones según los criterios de inclusión (Tabla): Trautvetter y cols.,<sup>12</sup>, McAllister y cols.,<sup>13</sup>, Mangano y cols.,<sup>14</sup>, Rickert y cols.,<sup>15</sup>, Wildburger y cols.,<sup>16</sup>, Yamada y cols.,<sup>17</sup>, Ueda y cols.,<sup>18</sup>, Zizelmann y cols.,<sup>19</sup>, Smiler y cols.,<sup>20</sup>, Fuerst y cols.,<sup>21</sup>, Sauerbier y cols.,<sup>22</sup>, Voss y cols.,<sup>23</sup>, Duttenhoefer y cols.,<sup>24</sup>, Gonshor y cols.,<sup>25</sup>, Schimming y cols.,<sup>26</sup>, Beaumont y

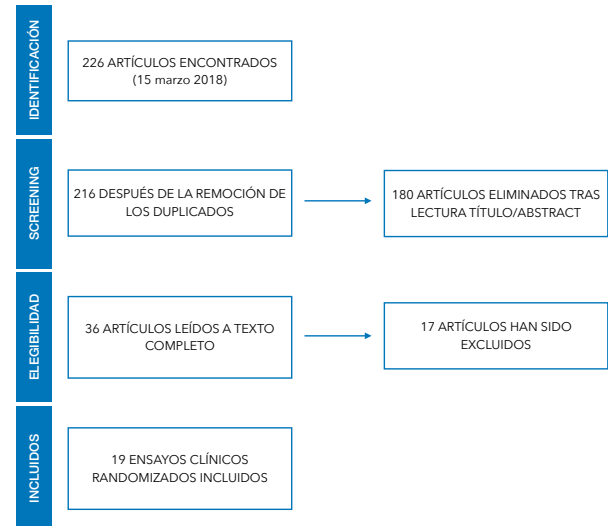


Figura. Diagrama de flujo.

### Tabla. ESTUDIOS INCLUIDOS en la revisión, el diseño de éstos y el número de pacientes incluidos en cada uno de ellos.

Estudios en humanos	Nº pacientes	Diseño de estudio
Schimming y cols., <sup>26</sup> 2004	27	PDSCs+PLGA
Zizelmann y cols., <sup>19</sup> 2006	20	PDSCs+PLGA
Smiler y cols., <sup>20</sup> 2007	4	BMSCs+bbm/ b-TCP
Ueda y cols., <sup>18</sup> 2008	6	BMSCs+PRp
Beaumont y cols., <sup>27</sup> 2008	3	PDSCs+BBM
Shayesteh y cols., <sup>28</sup> 2008	6	BMSCs+AB
McAllister y cols., <sup>13</sup> 2009	55	MSCs + AL
Fuerst y cols., <sup>21</sup> 2009	12	BMSCs+BBM
Voss y cols., <sup>23</sup> 2009	35	PDSCs+PLGA
Sauerbier y cols., <sup>22</sup> 2010	26	BMAC+BBM
Trautvetter y cols., <sup>12</sup> 2011	10	PDSCs+PLGA
Rickert y cols., <sup>15</sup> 2011	12	BMSCs+BBM
Yamada y cols., <sup>17</sup> 2011	23	BMSCs+PRP
Gonshor y cols., <sup>25</sup> 2011	18	MSCs+AL /AL
Wildburger y cols., <sup>16</sup> 2013	7	BMSCs+BBM
Duttenhoefer y cols., <sup>24</sup> 2013	11	BMAC+BBM
Kühl y cols., <sup>29</sup> 2014	13	BMA + BBM
Mangano y cols., <sup>14</sup> 2015	1	PDSCs+PLGA
Henk-Jan Prins y cols., <sup>30</sup> 2016	10	ASCs+ b-TCP

cols.,<sup>27</sup>, Shayesteh y cols.,<sup>28</sup>, Kühl y cols.,<sup>29</sup>, Henk-Jan Prins y cols.,<sup>30</sup>.

## DISCUSIÓN

Sobre los datos descritos en humanos se han encontrado muchas discrepancias entre los sucesos obtenidos en animales y en humanos. Esto probablemente se debe a que han entrado en juego elementos que no se han podido controlar como, por ejemplo, los hábitos del paciente o la técnica del profesional. En general, se han obtenido mejores resultados con el empleo de BMSCs en combinación con hueso bovino (BBM), ya que el xenoinjerto bovino mantiene bien la estructura tisular del hueso en la zona con consecuente mejoría en la osteoformación. En un futuro una mejoría en el material de la matriz y los avances en regeneración ósea permitirán beneficios en esta prometedora técnica. Sería necesario evaluar también el coste beneficio de esta técnica basada en células mesenquimales.

McAllister y cols.,<sup>13</sup> evaluaron la formación de hueso después de la elevación de seno empleando un aloinjerto que contiene células madre. Después de un período de cicatrización de 4 meses, se realizó una biopsia y una evaluación histológica. La evaluación histológica e histomorfométrica de los cinco casos reportados reveló un alto porcentaje de contenido óseo vital, después de un período de cicatrización relativamente corto .

Por otro lado, el estudio clínico de Gonshor y cols.,<sup>25</sup> evaluó la formación de hueso en elevaciones de seno utilizando como injerto óseo un aloinjerto en combinación con células madre y se comparó con su uso únicamente de aloinjerto, obteniendo como resultado una diferencia significativa entre ambos grupos.

Se debe destacar que los estudios en seres humanos sobre células madres mesenquimales en combinación con hueso bovino no han confirmado los excelentes resultados originalmente obtenidos en los estudios en animales. Duttenhoefer y cols.,<sup>24</sup> concentraron células madre mesenquimales con aspirado de médula ósea (MSCs + BMAC) (grupo de ensayo, n = 12 elevaciones de seno) y se transplantaron en combinación con BBM. Se colocaron 50 implantes dentales con diferentes procedimientos quirúrgicos y resultaron no ser eficientes porque la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa.

En un estudio radiográfico, Kühl y cols.,<sup>29</sup> investigaron la composición de BMAC sobre la estabilidad de los materiales de injerto cuando se agregaron a BBM dentro de los primeros 6 meses después de una elevación de seno. Utilizando un software de reconstrucción en 3D, se procesaron datos del escáner de 13 pacientes sometidos

a elevaciones de seno bilaterales en un estudio de boca partida, para evaluar los volúmenes de injerto a 2 semanas y 6 meses tras el procedimiento de elevación de seno. La comparación entre los volúmenes de 2 semanas y 6 meses mostró una disminución estadísticamente significativa en todos los grupos individuales entre el 15% y el 21%. Sin embargo, los cambios en los volúmenes entre los diferentes grupos no fueron estadísticamente significativos. En un estudio con un diseño a boca partida también, Wildburger y cols.,<sup>16</sup> evaluaron la formación ósea mediante la utilización de hueso bovino (BBM) y células estromales de la médula (BMSCs) en las elevaciones de seno en el grupo de ensayo, a los 3 y a los 6 meses. Siete pacientes, con la presencia de atrofia ósea en el maxilar posterior se incluyeron en este estudio. Los procedimientos de aumento se realizaron con células BMSC mezcladas con BBM. Los pacientes pertenecientes al grupo control fueron sometidos al mismo procedimiento pero únicamente con injertos de BBM. A los 3 y 6 meses, se tomaron biopsias. La evaluación histológica/histomorfométrica no encontró diferencias significativas en la formación de hueso nuevo entre el grupo test y el grupo de control.

Rickert y cols.,<sup>15</sup> describieron cómo las células estromales de la médula (BMSCs) sembradas en partículas de BBM podrían generar un volumen óseo mayor y adecuado para permitir a los odontólogos colocar implantes en comparación al uso de hueso autólogo (AB) o una mezcla de AB + BBM. La lenta tasa de reabsorción del BBM permite una adecuada integración ósea antes de la reabsorción de la matriz. Sin embargo, la tasa de material no mineralizado es generalmente alta, incluso 6 meses después del procedimiento de regeneración.

El estudio anterior coincide con los resultados de un estudio multicéntrico anterior, controlado por Sauerbier y cols.,<sup>22</sup> en el que encontraron que el concentrado de aspiración de médula ósea en combinación con BBM o AB + BBM, empleados en las elevaciones de seno, dan valores similares de formación ósea tras 3-4 meses de cicatrización.

Fuerst y cols.,<sup>21</sup> examinaron los resultados histológicos / histomorfométricos y radiológicos 12 meses después de una elevación de seno con células óseas autólogas expandidas en cultivo en combinación con BBM. En total, se realizaron 22 elevaciones de seno en 12 pacientes con células óseas autólogas expandidas en cultivo sembradas con BBM. A pesar de una reducción considerable del volumen del injerto a lo largo del tiempo, las células de hueso autólogo (AB) y BBM proporcionaron un volumen óseo adecuado, lo que permitió la colocación del implante y el hueso formado toleró la carga.

En otro estudio reciente de Shayesteh y cols.,<sup>28</sup> se empleó CPC en combinación con BMSC en elevaciones de seno. Seis pacientes se sometieron a esta intervención con BMSC

+ AB / beta-TCP. 3 y 12 meses después de la elevación de seno, se realizó una evaluación radiográfica. En total, se colocaron 30 implantes y se tomó una biopsia de cada lecho óseo. La rehabilitación protésica se realizó después de 4 meses. La tasa de éxito de los implantes fue del 93% (28 implantes de 30). La evaluación histológica mostró varias áreas de formación osteoide. La regeneración ósea media fue del 41,34%. No se observaron complicaciones clínicas.

Finalmente, un estudio de Smiler y cols.,<sup>20</sup> evaluaron el efecto del aspirado de médula ósea en combinación con xenoinjerto o matriz de injerto aloplástico (beta-TCP) para mejorar la formación de hueso en elevaciones de seno. Los procedimientos clínicos implicaron la extracción de cuatro centímetros cúbicos de aspirado de médula ósea de la cresta ilíaca anterior. Las biopsias a los 4 meses mostraron, en andamios de beta-TCP, el 40% de un hueso recién formado completamente vital.

## CONCLUSIONES

Varios estudios han demostrado el potencial de los enfoques basados en células madres mesenquimales adultas (MSCs) en elevaciones de seno maxilar. Sin embargo, no existen estudios que muestren diferencias estadísticamente significativas entre la elevación de seno maxilar llevada a cabo de manera convencional y la elevación de seno maxilar con el empleo de células madre mesenquimales. Aún así, existen estudios que ponen en relieve la presencia de un mayor volumen óseo en las elevaciones de seno con células madre mesenquimales y, por ello, se necesita un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados, sobre todo con muestras de mayor tamaño, para confirmar estos resultados.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Brånemark PI, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lindström J, Rockler B. An experimental and clinical study of osseointegrated implants penetrating the nasal cavity and maxillary sinus. *J Oral Maxillofac Surg* 1984; 42(8): 497-505.
2. Krennmair G Seemann R, Schmidinger S, Ewers R, Piehslinger E. Clinical outcome of root-shaped dental implants of various diameters: 5-year results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010; 25: 357-66.
3. Duttonhoefer F, Souren C, Menne D, Emmerich D, Schön R, Sauerbier S. Long-term survival of dental implants placed in the grafted maxillary sinus: systematic review and meta-analysis of treatment modalities. *PLoS One* 2013; 8: p.e75357.
4. Bertolai R, Catelani C, Aversa A, Rossi A, Giannini D, Bani D. Bone graft and mesenchymal stem cells: clinical observations and histological analysis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12(2): 183-7.
5. Garg AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus for placement of dental implants: anatomy, physiology, and procedures. *Implant Dent* 1999; 8(1): 36-46.
6. Ramirez J, Bai Q, Dijon-Grinand M, y cols. Human pluripotent stem cells: from biology to cell therapy. *World J Of Stem Cells* 2010; 2(2): 24-33.
7. Handschel J, Wiesmann HP, Depprich R, Kübler NR, Meyer U. Cell- based bone reconstruction therapies--cell sources. *Int J Of Oral Maxillofac Implants* 2006; 21: 890-898.
8. Bifari F, Pacelli L, Krampera M. Immunological properties of embryonic and adult stem cells. *World J Of Stem Cells* 2010; 2: 50-60.
9. Daar AS, Sheremeta L. The science of stem cells: ethical, legal and social issues. *Experimental and clinical transplantation*. *Exp Clin Transplant* 2003;1:139-46.
10. Murphy CM, O'Brien FJ, Little DG, Schindeler A. Cell-scaffold interactions in the bone tissue engineering triad. *Eur Cell Mater* 2013; 26: 120-32.
11. Sununliganon L, Peng L, Singhatanadgit W, Cheung LK. Osteogenic efficacy of bone marrow concentrate in rabbit maxillary sinus grafting. *J Cranio-Maxill Surg* 2014; 42: 1753-65.
12. Trautvetter W, Kaps C, Schmelzeisen R, Sauerbier S, Sittinger M. Tissue-engineered polymer-based periosteal bone grafts for maxillary sinus augmentation: five-year clinical results. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 2753-62.
13. McAllister BS, Haghghat K, Gonshor A. Histologic Evaluation of a Stem Cell-Based Sinus-Augmentation Procedure. *J Periodontol* 2009; 80: 679-86.
14. Mangano C, Piattelli A, Tettamanti L y cols. Engineered bone by autologous osteoblasts on polymeric scaffolds in maxillary sinus augmentation: histologic report. *J Oral Implantol* 2010; 36: 491-6.
15. Rickert D, Slater JH, Meijer HJA, Vissink A, Raghoobar GM. Maxillary sinus lift with solely autogenous bone compared to a combination of autogenous bone and growth factors or (solely) bone substitutes. A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 160-7.
16. Wildburger A, Payer M, Jakse N, Strunk D, Etchard-Liechtenstein N, Sauerbier S. Impact of autogenous concentrated bone marrow aspirate on bone regeneration after sinus floor augmentation with a bovine bone substitute—a split-mouth pilot study. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25: 1175-81.
17. Yamada Y, Nakamura S, Ueda M, Ito K. Osteotome technique with injectable tissue-engineered bone and simultaneous implant placement by cell therapy. *Clin Oral Implants Res* 2013; 24: 468-74.
18. Ueda M, Yamada Y, Kagami H, Hibi H. Injectable bone applied for ridge augmentation and dental implant placement: human progress study. *Implant Dent* 2008; 17: 82-90.
19. Zizelmann C, Schoen R, Metzger MC y cols. Bone formation after sinus augmentation with engineered bone. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 69-73.
20. Smiler D, Soltan M, Lee JW. A histomorphogenic analysis of bone grafts augmented with adult stem cells. *Implant Dent* 2007; 16: 42-53.
21. Fuerst G, Strbac GD, Vasak C y cols. Are culture-expanded autogenous bone cells a clinically reliable option for sinus grafting? *Clin Oral Implants Res* 2009; 20: 135-9.
22. Sauerbier S, Stubbe K, Maglione M y cols. Mesenchymal stem cells and bovine bone mineral in sinus lift procedures-an experimental study in sheep. *Tissue Eng Part C: Methods* 2010; 16: 1033-9.
23. Voss P, Sauerbier S, Wiedmann-Al-Ahamad M y cols. Bone regeneration in sinus lifts: comparing tissue-engineered bone and iliac bone. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48: 121-6.
24. Duttonhoefer F, Souren C, Menne D, Emmerich D, Schön R, Sauerbier S. Long-term survival of dental implants placed in the grafted maxillary sinus: systematic review and meta-analysis of treatment modalities. *PLoS One* 2013; 8: 75357.
25. Gonshor A, McAllister BS, Wallace SS, Prasad H. 2011. Histologic and histomorphometric evaluation of an allograft stem cell-based sinus augmentation procedure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011; 26: 123-31.
26. Schimming R, Schmelzeisen R. Tissue-engineered bone for maxillary sinus augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 724-9.
27. Beaumont C, Schmidt RJ, Tatakis DN, Zafiroopoulos GG. Use of engineered bone for sinus augmentation. *J Periodontol* 2008; 79: 541-48.
28. Shayesteh YS, Khojasteh A, Soleimani M, Alikhasi M, Khoshzaban A, Ahmadbeigi N. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into a  $\beta$ -tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 203-9.
29. Kühl S, Payer M, Kirmeier R, Wildburger A, Wegscheider W, Jakse N. The influence of bone marrow aspirates and concentrates on the early volume stability of maxillary sinus grafts with deproteinized bovine bone mineral—first results of a RCT. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25: 221-5.
30. Prins HJ, Schulten EA, Ten Bruggenkate CM, Klein-Nulend J, Helder MN. Bone regeneration using the freshly isolated autologous stromal vascular fraction of adipose tissue in combination with calcium phosphate ceramics. *Stem Cells Transl Med* 2016; 5:1362-74.