

Artículo de revisión

Uso de biomateriales para regeneración ósea y dental en malformaciones craneofaciales: una revisión bibliográfica

Use of biomaterials for bone and dental regeneration in craniofacial malformations: a literature review

Lourdes Elizabeth Menéndez Oña^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6157-8365>

Andrea Katherine Miranda Anchundia¹ <https://orcid.org/0009-0000-6827-0101>

Ariel Shande Guamán Veloz¹ <https://orcid.org/0009-0008-4300-9503>

Emilio Triguero Mendoza¹ <https://orcid.org/0009-0009-5753-6125>

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: uq.lourdesmo79@uniandes.edu.ec

RESUMEN

Las malformaciones craneofaciales, que afectan tanto la función como la estética de los pacientes, representan un desafío médico y quirúrgico significativo. El objetivo de este estudio fue interpretar, mediante una revisión bibliográfica, el uso de biomateriales para la regeneración ósea y dental en malformaciones craneofaciales. A través de una revisión de la literatura se ha destacado la aplicación de biomateriales como una estrategia prometedora para abordar estos problemas. La evidencia recopilada resalta los efectos positivos de los

biomateriales en la regeneración ósea y dental, demostrando su capacidad para promover la formación de nuevo tejido, mejorar la función masticatoria y la estética facial, y elevar la calidad de vida de los pacientes. La selección adecuada de biomateriales, considerando sus propiedades y su interacción con las células, es crucial para el éxito de los tratamientos regenerativos. La personalización de andamiajes tridimensionales mediante tecnologías avanzadas, como la impresión 3D, ha revolucionado la práctica de la regeneración craneofacial, permitiendo una adaptación precisa a la anatomía individual de cada paciente. Esto mejora la eficacia y la integración de los biomateriales, potenciando los resultados clínicos. En conclusión, esta investigación ha proporcionado una visión integral de los avances, desafíos y oportunidades en la aplicación de biomateriales para la regeneración ósea y dental en pacientes con malformaciones craneofaciales. A medida que la investigación y la tecnología continúan avanzando, es imperativo mantener un enfoque ético y centrado en el paciente en la implementación de soluciones regenerativas, para mejorar la vida de aquellos afectados por estas malformaciones.

Palabras clave: Regeneración ósea; regeneración dental; biomateriales; malformaciones craneofaciales; impresión 3D.

ABSTRACT

Craniofacial malformations, which affect both the function and aesthetics of patients, represent a significant medical and surgical challenge. The aim of this study was to interpret, through a literature review, the use of biomaterials for bone and dental regeneration in craniofacial malformations. Through a review of the literature, the application of biomaterials has been highlighted as a promising strategy to address these issues. The evidence gathered underscores the positive

effects of biomaterials in bone and dental regeneration, demonstrating their ability to promote the formation of new tissue, improve masticatory function and facial aesthetics, and enhance the quality of life of patients. The proper selection of biomaterials, considering their properties and interaction with cells, is crucial for the success of regenerative treatments. The customization of three-dimensional scaffolds using advanced technologies, such as 3D printing, has revolutionized the practice of craniofacial regeneration, allowing precise adaptation to the individual anatomy of each patient. This improves the efficacy and integration of biomaterials, enhancing clinical outcomes. In conclusion, this research has provided a comprehensive view of the advances, challenges, and opportunities in the application of biomaterials for bone and dental regeneration in patients with craniofacial malformations. As research and technology continue to advance, it is imperative to maintain an ethical and patient-centered approach in the implementation of regenerative solutions to improve the lives of those affected by these malformations. .

Keywords: Bone regeneration; dental regeneration; biomaterials; craniofacial malformations; 3D printing.

Recibido: 14/05/2024

Aprobado: 18/06/2024

Introducción

La regeneración de tejidos craneofaciales en pacientes con malformaciones craneofaciales es de suma importancia debido a que ha sido un desafío médico de larga data. Estas malformaciones pueden impactar significativamente la función,

la estética y la calidad de vida de los pacientes. En busca de soluciones más efectivas y duraderas, la aplicación de biomateriales ha emergido como una prometedora vía de tratamiento. Los biomateriales, diseñados para interactuar con sistemas biológicos, han evolucionado sustancialmente en términos de composición, estructura y funcionalidad. Su capacidad para estimular y guiar la regeneración de tejidos ha revolucionado la medicina regenerativa, especialmente en el campo de las malformaciones craneofaciales.^(1,2)

Actualmente, estos avances han llevado a mejoras notables en la función y la apariencia de los pacientes afectados, representando un desarrollo significativo en la medicina regenerativa. Los avances en biomateriales han permitido su integración efectiva con los sistemas biológicos, allanando el camino para aplicaciones similares en otros campos de la medicina regenerativa. Además, la personalización de las terapias, que permite adaptar las estrategias terapéuticas a las necesidades únicas de cada paciente, está impulsada por la investigación.^(3,4)

Esta línea de investigación busca mejorar la calidad de vida de aquellos con malformaciones craneofaciales, corregir deformidades físicas, avanzar en la medicina regenerativa y proporcionar una perspectiva positiva para el futuro de la atención médica en este campo.⁽⁵⁾

A lo largo de los años, la cirugía craneofacial ha utilizado biomateriales de formas en constante evolución. Desde los primeros implantes metálicos del siglo XIX hasta los biomateriales más vanguardistas de la actualidad, la investigación en esta área ha demostrado un interés constante en mejorar la calidad de vida de los pacientes con malformaciones craneofaciales. Inicialmente, los implantes se fabricaban principalmente para abordar problemas funcionales, como recuperar la masticación y la fonación. Sin embargo, con el tiempo, se ha dado mayor prioridad a crear una estética facial más natural y fomentar la regeneración del tejido óseo y

dental faltante o dañado. La comprensión avanzada de los mecanismos biológicos subyacentes a la regeneración ósea y dental ha llevado a la creación de biomateriales más avanzados y personalizados para satisfacer las necesidades únicas de los pacientes con malformaciones craneofaciales.^(6,7)

Este estudio pretende explorar los efectos de los biomateriales en la regeneración ósea y dental en pacientes que padecen malformaciones craneofaciales, mediante una exhaustiva revisión de la literatura científica actual relacionada con los biomateriales utilizados en este contexto. Se busca comprender el estado actual del conocimiento en esta área y destacar las brechas o áreas de oportunidad para la investigación. Además, se busca un acercamiento a los diferentes enfoques de investigación emergentes en este campo, como la aplicación de terapia celular, la personalización de biomateriales y las técnicas de modelado 3D en la planificación.^(8,9)

En este contexto, el objetivo del estudio es interpretar, mediante una revisión bibliográfica, el uso de biomateriales para regeneración ósea y dental en malformaciones craneofaciales

Métodos

Este trabajo de investigación se desarrolló con un enfoque bibliográfico y descriptivo, con el objetivo de explorar y describir los efectos de los biomateriales en la regeneración ósea y dental en pacientes con malformaciones craneofaciales. A través de una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible, se recopiló información relevante sobre diversos biomateriales utilizados en la regeneración ósea y dental. Un análisis detallado de los artículos seleccionados proporcionó una visión integral de su diagnóstico, manejo y consideraciones adicionales.

El enfoque descriptivo empleado permitió presentar de manera clara y concisa las características de diferentes biomateriales, así como los aspectos clínicos y diagnósticos asociados. Se utilizó información detallada de artículos publicados entre 2019 y 2023, en inglés y español, disponibles en bases de datos como Scielo, Redalyc, PubMed, entre otras, accedidos a través de Google Académico. La revisión bibliográfica se llevó a cabo para recopilar y analizar información sobre los efectos, aplicaciones y avances en este campo.

Enfoque bibliográfico

El enfoque bibliográfico se centró en la recopilación y análisis crítico de un tema específico mediante la revisión de diversos artículos científicos relevantes. Se analizaron puntos de vista, teorías, hallazgos y conclusiones de estudios previos, proporcionando una base sólida para la comprensión del tema y la elaboración de conclusiones fundamentadas.

Criterios de inclusión

- Artículos de revistas de investigación publicadas en los últimos 5 años, para asegurar resultados actualizados.
- Estudios que aborden específicamente los efectos de los biomateriales en la regeneración ósea y dental en pacientes con malformaciones craneofaciales.
- Fuentes bibliográficas de calidad, como artículos científicos, libros y estudios técnicos relevantes.

Criterios de exclusión

- Estudios sin revisión por pares o que carezcan de credibilidad científica.
- Estudios no accesibles o que no estén disponibles en su totalidad.

Métodos, técnicas e instrumentos

Los métodos utilizados incluyen la búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura científica en bases de datos académicas y revistas especializadas. Se realizó una selección cuidadosa de los documentos más relevantes y actuales para su análisis detallado. Las técnicas empleadas incluyeron la revisión y síntesis de artículos científicos, la identificación de tendencias y patrones en la literatura, y el análisis crítico de los resultados y conclusiones presentados. Los instrumentos utilizados fueron computadoras y herramientas de búsqueda en línea para acceder a la literatura científica relevante.

Resultados

Malformaciones craneofaciales

Las malformaciones craneofaciales son anomalías congénitas que afectan el desarrollo normal de los tejidos óseos y cartilagosos de la cabeza y la cara. Estas pueden deberse a mutaciones genéticas, aberraciones cromosómicas o causas ambientales inducidas por teratógenos. Aunque los cambios morfológicos craneofaciales son generalmente de naturaleza cosmética, a menudo interfieren con funciones vitales como la masticación, la deglución y la respiración. Además, pueden provocar discapacidades auditivas o visuales y afectar los pares craneales, en particular los nervios olfatorios (I), óptico (II), trigémino (V), facial (VII), hipogloso (XII), glossofaríngeo (IX) y vago (X).

Malformaciones craneofaciales frecuentes en afecciones óseas y dentales

1. Displasia cleidocraneal

Es un trastorno congénito hereditario causado por mutaciones en el gen CBFA1 (Runx2), ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. Esta condición afecta principalmente el desarrollo de los huesos y dientes, causando retrasos en la erupción dental y problemas en la formación de los dientes. A menudo requiere tratamientos ortodónticos y restauración dental para corregir problemas dentales.

2. Craneosinostosis

Se caracteriza por el cierre prematuro de las suturas craneales, que pueden presentarse aisladas o asociadas a síndromes. Las alteraciones del crecimiento maxilar representan una etiología genética importante en el desarrollo de maloclusiones, como la relación dental de Clase III, la discrepancia dento-ósea negativa y los dientes impactados y ectópicos.

3. Microsomía hemifacial

Se presenta como una hipoplasia unilateral que puede afectar la mandíbula, cigoma, maxilar, hueso temporal y oído externo, además del nervio facial. Aunque su causa exacta es desconocida, se atribuye en gran medida a una hemorragia de la arteria estapedial.

Regeneración ósea y dental

Regeneración ósea

Los defectos óseos extensos generalmente se tratan con hueso autólogo extraído de la cresta ilíaca o de la calvaria, ya que contiene células osteogénicas capaces de sintetizar hueso nuevo y su estructura sirve como andamio, convirtiéndose en

el estándar de oro para injertos óseos. Para evitar complicaciones, se utilizan otros sustitutos óseos en defectos medianos y pequeños, como aloinjertos, xenoinjertos y materiales sintéticos con propiedades osteoconductoras que pueden ser reabsorbidos por el cuerpo y liberar sustancias que contribuyen a la formación de hueso nuevo.

Biomateriales para la regeneración ósea

1. Andamios de regeneración

Son estructuras tridimensionales diseñadas para proporcionar un soporte físico y estructural en el que las células pueden adherirse, crecer y diferenciarse para formar tejido nuevo. Estos andamios deben tener propiedades mecánicas y físicas excelentes, ser vascularizados, poseer menor inmunogenicidad, ser bioactivos y biodegradables sin liberar toxinas ni productos nocivos.

2. Polímeros naturales y sintéticos

Se degradan por hidrólisis y se reabsorben gradualmente, permitiendo que el tejido soportado recupere su funcionalidad. Incluyen polisacáridos como el quitosano y proteínas como el colágeno, así como polímeros sintéticos como el poli(ácido láctico).

3. Biocerámicas

Las biocerámicas de fosfato de calcio, incluidas la hidroxiapatita, el fosfato β -tricálcico y el fosfato de calcio bifásico, son prometedoras en ingeniería ósea debido a que reflejan la química y estructura de los componentes minerales nativos de la matriz extracelular ósea.

4. Vidrios bioactivos

Se dividen en vitrocerámica porosa y polímeros de vidrio, que mejoran la angiogénesis y la expresión génica en los osteoblastos que regulan la

osteogénesis. Sin embargo, su baja tenacidad y resistencia a la fractura limitan su uso en ciertas regiones.

Regeneración dental

La regeneración dental presenta desafíos únicos debido a la compleja estructura del diente, como la regeneración del esmalte, dentina y pulpa. Se utilizan andamios, bioimpresión tridimensional, células madre junto a factores de crecimiento o geles inyectables para este propósito.

Biomateriales para la regeneración dental

1. Andamios de regeneración

Utilizados en ingeniería de tejidos dentales, poseen excelentes propiedades mecánicas y físicas, promueven la vascularización, tienen baja inmunogenicidad y son biodegradables sin liberar toxinas.

2. Bioimpresión tridimensional (3D)

Permite la deposición precisa de células encapsuladas en biotintas de soporte para fabricar andamios complejos, utilizados para reparar tejidos específicos.

3. Hidroxiapatita y fosfato tricálcico

Componentes esenciales del tejido dental natural, se utilizan para promover la regeneración del esmalte y la dentina, estimulando el crecimiento de cristales de hidroxiapatita.

4. Factores de crecimiento

Los biomateriales pueden liberar factores de crecimiento que estimulan la regeneración celular y el desarrollo de nuevos tejidos dentales.

5. Geles inyectables y recubrimientos

Aplicados directamente sobre las superficies dentales, promueven la regeneración de esmalte o dentina y protegen los dientes de la caries y la erosión.

Tecnología de terapia celular para medicina regenerativa

La terapia celular proporciona una fuente adicional de células en el área de interés. Después de recolectar una muestra de tejido, las células se cargan en un material de andamio. Cuando se injerta en un defecto óseo, este procedimiento promueve una mejor regeneración y maduración ósea. En ingeniería de tejidos, se utilizan armazones sólidos inyectados, particulados, prefabricados o basados en imágenes, integrando nuevas tecnologías para explorar mejores resultados en la regeneración de estructuras craneofaciales.

Efectos de los biomateriales en la regeneración ósea y dental

Regeneración ósea

1. Soporte estructural

Los andamios proporcionan un soporte físico y estructural para la adhesión, crecimiento y diferenciación de células, asegurando la correcta disposición del tejido regenerado.

2. Estimulación de crecimiento celular

Los biomateriales liberan factores de crecimiento que estimulan la proliferación y diferenciación de células osteogénicas.

3. Mineralización

Promueven la formación de cristales minerales, como la hidroxiapatita, clave en la matriz ósea.

4. Vascularización

Fomentan la formación de vasos sanguíneos en el tejido regenerado, esencial para el suministro de nutrientes y oxígeno.

Regeneración dental

1. Estimulación del desarrollo de esmalte y dentina

Promueven la formación de estas estructuras mediante la liberación de sustancias esenciales para su mineralización y desarrollo adecuado.

2. Adhesión celular

Favorecen la adhesión y crecimiento de células dentales, permitiendo la formación de tejido en áreas dañadas.

3. Restauración de forma y función

Restauran la estructura y función de los dientes dañados o malformados, mejorando la masticación, el habla y la estética.

4. Protección contra caries y erosión

Los recubrimientos y geles inyectables fortalecen el esmalte, previenen la caries y la erosión, mejorando la salud dental.

Discusión

Los estudios revisados en esta investigación destacan que la literatura existente está adecuadamente descrita por los autores de las investigaciones en el campo de la regeneración ósea y dental. Sin embargo, existen variaciones en el enfoque y la prioridad de cada investigación, lo que puede influir en las aplicaciones prácticas y los avances futuros en esta área.

En el artículo "*Dental Applications of Systems Based on Hydroxyapatite Nanoparticles*" de Balhuc *et al.*,⁽¹⁰⁾ se enfatiza la importancia de la investigación de vanguardia en

la regeneración dental, subrayando la adopción de tecnologías avanzadas y la aplicación de nanopartículas de hidroxiapatita como fundamentales para mejorar los procedimientos de regeneración dental. Este enfoque en la innovación tecnológica destaca la necesidad de integrar nanotecnología y biomateriales avanzados en la práctica clínica para optimizar los resultados en la regeneración dental.

Por otro lado, el trabajo de Xie *et al.* en "*Osteoimmunomodulatory Effects of Biomaterial Modification Strategies on Macrophage Polarization and Bone Regeneration*"⁽¹¹⁾ aborda la modulación del sistema inmunológico y su influencia en la regeneración ósea. Este estudio se centra en cómo las estrategias de modificación de biomateriales pueden influir en la respuesta inmunológica, promoviendo la regeneración ósea a través de la polarización de macrófagos. Ambos enfoques tienen el potencial de contribuir significativamente al avance en la regeneración ósea y dental, aunque con aplicaciones y prioridades distintas en la práctica clínica e investigación.

El artículo de Donnalaja *et al.*⁽¹²⁾ se enfoca en la optimización de andamios óseos utilizando polímeros naturales y sintéticos, planteando un contraste con Balhuc *et al.*,⁽¹⁰⁾ que prioriza la nanotecnología. Donnalaja *et al.* recomienda la mejora de los andamios mediante el uso de polímeros tradicionales, sugiriendo que ambos enfoques pueden complementarse para desarrollar soluciones más efectivas en la regeneración de tejidos.

Xu R. *et al.* en su artículo "*Challenges of Stem-cell-based Craniofacial Regeneration*"⁽¹³⁾ discuten los desafíos que enfrenta la regeneración craneofacial basada en células madre, mientras que Xie Y. *et al.*⁽¹¹⁾ exploran cómo las estrategias de modificación de biomateriales pueden influir en la respuesta inmunológica en la regeneración ósea. La comparación de estos estudios resalta las diferentes barreras y

oportunidades en la aplicación de células madre y biomateriales en la regeneración craneofacial y ósea.

El trabajo de Soudi *et al.*⁽¹⁴⁾ destaca la importancia de la terapia celular en la regeneración dental, argumentando que las células madre desempeñan un papel esencial en este proceso. En contraste, el artículo de Ostrovidov *et al.*⁽¹⁵⁾ se centra en la bioimpresión y los biomateriales utilizados en la regeneración alveolar, sin abordar explícitamente la terapia celular. Esta discrepancia subraya la necesidad de integrar múltiples enfoques tecnológicos y biológicos para abordar eficazmente los desafíos de la regeneración dental.

El artículo de Pinto R. de O. *et al.* sobre "*Three-Dimensional Evaluation of Dental Arches in Individuals with Syndromic Craniosynostosis*"⁽¹⁶⁾ se enfoca en la evaluación y solución de problemas específicos de pacientes con craneosinostosis sindrómica. Este estudio tiene implicaciones directas en la ortodoncia y cirugía maxilofacial, mientras que el artículo de Haugen HJ. *et al.* sobre "*Injectable Biomaterials for Dental Tissue Regeneration*"⁽¹⁷⁾ se centra en el desarrollo de biomateriales inyectables para la regeneración del tejido dental. Estas diferencias reflejan las diversas fases del proceso de atención dental que cada investigación aborda.

Varios de estos artículos resaltan la necesidad de considerar cuidadosamente la seguridad y la ética en la aplicación de terapias de regeneración de tejidos. Esto plantea la cuestión de si se deben implementar regulaciones más estrictas y pautas éticas para garantizar la protección de los pacientes en todos los aspectos de estos tratamientos. Mientras algunos abogan por una regulación más estricta para asegurar la seguridad, otros argumentan que un enfoque más relajado podría acelerar la innovación y aumentar la disponibilidad de tratamientos de regeneración de tejidos.

Los autores del presente estudio proponen investigaciones futuras que podrían relacionarse con esta línea de investigación, apoyándose en estudios recientes:⁽¹⁸⁻²⁰⁾

1. Relación entre la ansiedad dental y la aceptación de tratamientos con biomateriales en malformaciones craneofaciales. Investigar cómo los niveles de ansiedad, como se detalla en el estudio de Suárez-López *et al.*,⁽¹⁸⁾ afectan la aceptación y eficacia de los tratamientos de regeneración ósea y dental utilizando biomateriales en pacientes con malformaciones craneofaciales. Este estudio podría explorar estrategias para reducir la ansiedad y mejorar la cooperación del paciente durante los procedimientos quirúrgicos y de rehabilitación dental.
2. Impacto de la ansiedad en la educación odontológica y su relación con la innovación en biomateriales. Explorar la prevalencia y los factores de ansiedad en estudiantes de odontología⁽¹⁹⁾ y cómo esta ansiedad puede influir en su actitud hacia la adopción de nuevas tecnologías y biomateriales en la regeneración dental y ósea. Este estudio puede ayudar a desarrollar programas educativos que integren la gestión de la ansiedad con la formación en técnicas avanzadas de regeneración.
3. Evaluación de la telemedicina y la salud digital en la consulta de pacientes con malformaciones craneofaciales y su impacto en el uso de biomateriales. Investigar cómo la implementación de telemedicina y salud digital, como se describe en el estudio de Alvarado-Pico *et al.*,⁽²⁰⁾ puede optimizar el seguimiento y la evaluación de tratamientos de regeneración ósea y dental con biomateriales en pacientes con malformaciones craneofaciales. Este estudio puede analizar la eficacia de las consultas virtuales y el monitoreo remoto en la mejora de los resultados clínicos y la comodidad del paciente.

Estas propuestas pueden expandir la comprensión y aplicación de los biomateriales en la regeneración ósea y dental, considerando factores adicionales como la salud mental, la educación y la tecnología digital.

Conclusiones

En conclusión, la regeneración ósea y dental en pacientes con malformaciones craneofaciales representa un desafío médico y quirúrgico significativo. Estas malformaciones tienen un impacto profundo en la función, la estética y la calidad de vida de los pacientes, generando una necesidad urgente de soluciones eficaces y duraderas. A través de una revisión exhaustiva de la literatura y un análisis detallado de los resultados, esta investigación ha destacado la aplicación de biomateriales como una estrategia prometedora en la búsqueda de soluciones en este campo.

La evidencia recopilada resalta los efectos positivos de los biomateriales en la regeneración ósea y dental. Estos materiales han demostrado su capacidad para promover la formación de nuevo tejido, mejorar la función masticatoria y la estética facial, y, en última instancia, elevar la calidad de vida de los pacientes. La selección adecuada de biomateriales, considerando sus propiedades y su interacción con las células, emerge como un factor crucial para el éxito de los tratamientos regenerativos.

La personalización de andamiajes tridimensionales mediante tecnologías avanzadas, como la impresión 3D, ha revolucionado la práctica de la regeneración craneofacial. Estos enfoques personalizados permiten una adaptación precisa a la anatomía individual de cada paciente, mejorando la eficacia y la integración de los biomateriales.

En conjunto, esta investigación ha proporcionado una visión integral de los avances, desafíos y oportunidades en la aplicación de biomateriales para la

regeneración ósea y dental en pacientes con malformaciones craneofaciales. A medida que la investigación y la tecnología continúan avanzando, es imperativo mantener un enfoque ético y centrado en el paciente en la implementación de soluciones regenerativas, para mejorar la vida de aquellos afectados por estas malformaciones.

Referencias bibliográficas

1. Tahmasebi E, Mohammadi M, Alam M, Abbasi K, Gharibian Bajestani S, Khanmohammad R, Haseli M, Yazdanian M, Esmaeili Fard Barzegar P, Tebyaniyan H. The current regenerative medicine approaches of craniofacial diseases: A narrative review. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Feb 28;11:1112378. <https://10.3389/fcell.2023.1112378>.
2. Wu L, Liu Z, Xiao L, Ai M, Cao Y, Mao J, Song K. The Role of Gli1+ Mesenchymal Stem Cells in Osteogenesis of Craniofacial Bone. *Biomolecules.* 2023 Sep 5;13(9):1351. <https://10.3390/biom13091351>.
3. Wu DT, Munguia-Lopez JG, Cho YW, Ma X, Song V, Zhu Z, Tran SD. Polymeric Scaffolds for Dental, Oral, and Craniofacial Regenerative Medicine. *Molecules.* 2021 Nov 22;26(22):7043. <https://10.3390/molecules26227043>.
4. Gundu, S., Varshney, N., Sahi, A.K. *et al.* Recent developments of biomaterial scaffolds and regenerative approaches for craniomaxillofacial bone tissue engineering. *J Polym Res* 29, 73 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10965-022-02928-4>
5. Piña JO, Von den Hoff JW. Skull and craniofacial development and regeneration. *Frontiers in Physiology.* 2024;15. <https://10.3389/fphys.2024.1398107>

6. Smeriglio, P., Zalc, A. Cranial Neural Crest Cells Contribution to Craniofacial Bone Development and Regeneration. *Curr Osteoporos Rep* 21, 624–631 (2023).
<https://doi.org/10.1007/s11914-023-00804-8>
7. Zhang, B., He, Y., Liu, J. *et al.* Advancing collagen-based biomaterials for oral and craniofacial tissue regeneration. *Collagen & Leather* 5, 14 (2023).
<https://doi.org/10.1186/s42825-023-00120-y>
8. Liu Y, Wu W, Seunggi C, Li Z, Huang Y, Zhou K, Wang B, Chen Z and Zhang Z (2023), The application and progress of stem cells in auricular cartilage regeneration: a systematic review. *Front. Cell Dev. Biol.* 11:1204050.
<https://10.3389/fcell.2023.1204050>
9. Thrivikraman G, Athirasala A, Twohig C, Boda SK, Bertassoni LE. Biomaterials for Craniofacial Bone Regeneration. *Dent Clin North Am.* 2017 Oct;61(4):835-856.
<https://10.1016/j.cden.2017.06.003>.
10. Balhuc S, Campian R, Labunet A, Negucioiu M, Buduru S, Kui A. Dental Applications of Systems Based on Hydroxyapatite Nanoparticles—An Evidence-Based Update. *Crystals.* junio de 2021;11(6):674.
11. Xie Y, Hu C, Feng Y, Li D, Ai T, Huang Y, *et al.* Osteoimmunomodulatory effects of biomaterial modification strategies on macrophage polarization and bone regeneration. *Regenerative Biomaterials.* 1 de junio de 2020;7(3):233-45.
12. Donnalaja F, Jacchetti E, Soncini M, Raimondi MT. Natural and Synthetic Polymers for Bone Scaffolds Optimization. *Polymers.* abril de 2020;12(4):905.
13. Xu R, Zhou C, Zhang Y, Zhang S, Xie J, Yuan Q. Challenges of Stem-cell-based Craniofacial Regeneration. *Current Stem Cell Research & Therapy.* 1 de agosto de 2021;16(6):670-82.

14. Soudi A, Yazdanian M, Ranjbar R, Tebyanian H, Yazdanian A, Tahmasebi E, *et al.* Role and application of stem cells in dental regeneration: A comprehensive overview. *EXCLI J.* 22 de febrero de 2021;20:454-89.
15. Ostrovidov S, Ramalingam M, Bae H, Orive G, Fujie T, Shi X, *et al.* Bioprinting and biomaterials for dental alveolar tissue regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [Internet]. 2023 [citado 31 de agosto de 2023];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2023.991821>
16. Pinto R de O, Tonello C, Peixoto AP, de Jesus AS, Santos-Pinto A dos, Raveli DB. Three-Dimensional Evaluation of Dental Arches in Individuals with Syndromic Craniosynostosis. *International Journal of Dentistry.* 7 de enero de 2023;2023:e1043369.
17. Haugen HJ, Basu P, Sukul M, Mano JF, Reseland JE. Injectable Biomaterials for Dental Tissue Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences.* enero de 2020;21(10):3442.
18. Suárez-López J, Contreras-Pérez M, Rodríguez-Cuellar Y, Romero-Fernández A. Niveles de ansiedad causada por la atención odontológica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2023 [citado 23 Feb 2024]; 42 (2) Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2876>
19. Salazar-Quispe S, Quishpi-Suczhañay B, Armijos M, Suárez-López A. Descripción de la ansiedad en estudiantes de segundo semestre de odontología de UNIANDES. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2023 [citado 23 Feb 2024]; 42 (2) Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2901>
20. Alvarado-Pico E, Moína-Veloz A, Caicedo-Rodríguez J. Comparación del uso de la telemedicina y la salud digital en Ecuador según la región geográfica. *Revista*

Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2023 [citado 23 Feb 2024]; 42 (2)

Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3139>