

VENTAJAS Y USOS DE LAS CÉLULAS MADRE EN ESTOMATOLOGÍA

Autora: Dra. Niurka LaO Salas, especialista de segundo grado en Prótesis, Profesor Asistente. Clínica Estomatológica Provincial Docente “Mártires del Moncada”, Santiago de Cuba. Cuba. Correo: nlao@medired.scu.sld.cu

Coautores: Dra. Elizabeth Santiago Dager, Dra. Nelaines Ocaña Fontela.

RESUMEN

Introducción: La era moderna ofrece un enfoque novedoso acerca de cómo restaurar con células madre determinadas estructuras dañadas o perdidas, lo cual significa repararlas o reemplazarlas con tejidos naturales del mismo paciente, de donde se derivan numerosos beneficios. **Objetivo:** mostrar las ventajas del uso de las células madre en tratamiento de estructuras dañadas o perdidas particularmente en la Estomatología y los avances de su utilización en Cuba. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica entre enero 2013 y abril de 2015, se evaluaron revistas internacionales de impacto de *Web of Sciencies* relacionadas con el tema (16 revistas) y 6 revistas nacionales. Se consultaron las bases de datos de ScienceDirect, ClinicalKey y SciELO. Se incluyeron artículos en idioma inglés, portugués y español. Se obtuvieron 106 artículos, el estudio se circunscribió a 29 que enfocaron la temática de manera más integral. **Resultados:** al analizar el comportamiento de los artículos respecto a su representatividad en las diferentes revistas científicas donde fueron publicados, 10.3% de los artículos consultados correspondió a la Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, lo que resalta la importancia dada al tema en el terreno nacional. Los demás artículos estuvieron distribuidos de manera uniforme entre las otras revistas. **Conclusiones:** el conocimiento de los cimientos teóricos de la medicina regenerativa, justifica la potencialidad de su empleo en la profesión estomatológica y permite a los profesionales apropiarse de las nuevas alternativas terapéuticas innovadoras, que constituyen la base de la medicina del futuro.

Palabras clave: célula madre, tejido dañado, restauración tisular, estomatología.

INTRODUCCIÓN

En mayor o menor grado, la naturaleza ha dotado de la capacidad regenerativa a diferentes organismos, entre los cuales figuran, por citar algunos ejemplos en el campo de la zoología: las planarias, las hidras, las estrellas de mar y los crustáceos. Asimismo, ciertos vertebrados poseen una notable habilidad para regenerarse, como los peces teleósteos, los urodelos (salamandras y tritones) y otros tipos de anfibios, en tanto los lagartos pueden renovar naturalmente la cola. ¹

Los mamíferos, en cambio, presentan limitaciones en ese sentido, pues no pueden regenerar extremidades, órganos y tejidos de la misma forma que lo hacen determinados animales inferiores, salvo excepciones, como los ciervos, delfines y varios tipos de ratones. El ser humano logra apenas efectuar algunos procesos regenerativos fisiológicos o ante algunas lesiones, que se manifiestan sobre todo en las células epidérmicas o sanguíneas, de la mucosa bucal y del tracto respiratorio; los tejidos muscular y óseo, el pelo, las uñas y la piel. ²

En los últimos años se ha producido un notable avance en la rama de las ciencias médicas, denominada medicina regenerativa, cuyo objetivo es estimular o regenerar células, tejidos u órganos para restaurar o restablecer una función normal, que no se restringe al empleo de las células madre, pues también incluye la aplicación terapéutica de diversos factores estimuladores y otros elementos solubles que intervienen en variados procesos biológicos, la terapia génica y la ingeniería tisular, tanto in vitro como in vivo. Pero de todos estos métodos, el que más se ha desarrollado y en corto tiempo es el de las células madre, cuyo conocimiento ha condicionado la magnífica posibilidad de que el hombre pueda influir terapéuticamente en la regeneración de órganos y tejidos. ^{1,2} Una verdadera maravilla contemporánea.

El sistema estomatognático no se excluye de esos fenómenos patológicos o degenerativos; por el contrario, al estar asociado a múltiples funciones de desempeño concomitante, los tejidos bucales son blanco fácil de numerosas enfermedades, pero dadas sus características de presentar elementos de las distintas especies celulares, tales como una rica vascularización y la probabilidad de representar sus patrones reparativos -- que han sido bastante estudiados y pudieran ser reproducidos xenológicamente --, resulta propicio, con la medicina regenerativa, considerar la cavidad bucal como fuente y asiento de los procedimientos

biotecnológicos relacionados con la terapia celular, la ingeniería tisular y los bancos de tejidos.³

Motivadas por esas fascinantes líneas de desarrollo, las autoras de este artículo se propusieron ahondar en los conocimientos actuales sobre las células madre y sus aplicaciones en la cavidad bucal, así como indagar acerca de las investigaciones efectuadas en Cuba al respecto en el campo de la estomatología, pues de esa búsqueda se derivó que muy pocas de las referencias bibliográficas acotadas eran nacionales.

Los términos utilizados en español para identificar estas células han sido diversos. Inicialmente se empleó el mismo que en inglés: Stem cells, pero posteriormente han ido introduciéndose otras denominaciones, que han dependido más del criterio de los traductores que de los propios cambios que hubieran propuesto especialistas en la materia. De ese modo se usan: células troncales, células tronco, células precursoras, células progenitoras y células estaminales¹⁻³; sin embargo, suele preferirse el de células madre, como en este documento.

Desde el punto de vista de su capacidad reproductiva y funcional, las células madre se han definido como aquellas que pueden dividirse simultáneamente para mantener, por un lado, su autorrenovación, con producción de otras semejantes a ellas y, por otro, generar células hijas que se diferencian en diversos tipos de unidades especializadas, tanto morfológica como funcionalmente. Además de lo anterior se le han añadido otras propiedades, atribuibles a sus capacidades para la implantación persistente en tejidos sanos y dañados.⁴

Las células madre se clasifican según su origen, potencial de diferenciación y tejido donde se asientan.

1.Según su origen

- Embrionarias: Derivan del embrión de los mamíferos en su etapa de blastocisto, por lo que desde el primer momento de su manipulación y destino han enfrentado una fuerte oposición en diferentes países, basada principalmente en aspectos éticos, religiosos y políticos).
- Células madre adultas o posnatales: Poseen notables ventajas sobre las mencionadas, pues su manejo resulta más simple, pueden ser autólogas y, por tanto, no ocasionan trastornos inmunológicos ni presentan limitaciones éticas o legales, así como tampoco se ha comprobado que produzcan cáncer, lo cual contrasta positivamente con las características de las células

embrionarias, cuya obtención y expansión es más compleja, inducen una respuesta inmunitaria por ser alogénicas y provocan numerosos tumores en animales de experimentación).^{4,5}

2. Según su potencial de diferenciación⁶

- Totipotenciales: Son las capaces de originar desde un embrión hasta un individuo completo.
- Pluripotentes: Pueden generar células de las tres capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo.
- Multipotentes: En una línea celular específica, dan lugar a células de un órgano o tejido en particular.
- Oligopotentes: Al igual que las anteriores, tienen capacidad para desarrollar un conjunto de tipos de celulares, pero mucho más reducido.
- Unipotentes: Se diferencian en un único tipo celular.

3. Según el tejido donde se asientan

Es de medular importancia comprender el concepto de nichos, acuñado por Scofield en 1978, pues se trata de los elementos que rodean a las células troncales cuando se encuentran en su estado nativo, incluidas las no troncales que puedan estar en contacto directo con ellas, así como la matriz extracelular y las moléculas solubles que se hallan localmente cercanas. Existen nichos en las siguientes localizaciones: médula ósea, piel, tejido adiposo, cordón umbilical, folículo piloso, intestinos, sistema nervioso y dientes.

Las células madre de la cavidad bucal poseen un potencial de multidiferenciación y, por ende, pertenecen al grupo de las unidades adultas, capaces de formar células con carácter osteodontogénico, adipogénico y neurogénico. Varios autores, entre los cuales figuran González et al ⁷, han dedicado especial atención al estudio de las principales células madre en dicha cavidad e identificado cuatro grupos: células madre en pulpa de dientes temporales (SHED), células madre en pulpa de dientes permanentes, células madre presentes en espacios periodontales y células madre de la mucosa bucal. ⁸

- Las células madre que aparecen en la pulpa de los dientes temporales, manipuladas enzimáticamente y sometidas a factores tisulares de crecimiento, son capaces de convertirse en células nerviosas, adipositas y odontogénicas.

- Las células madre que se encuentran en la pulpa de los dientes permanentes se caracterizan por su capacidad de regenerar el complejo pulpodental, además de evidenciar marcadores óseos como las sialoproteínas óseas y fosfatasas alcalinas, entre otros. La principal fuente de estas células madre adultas son los terceros molares.

- Las células madre localizadas en los espacios periodontales se hallan en la vecindad de los vasos sanguíneos. Se afirma que el ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse como cementoblastos y osteoblastos, si bien los análisis in vivo con esas células madre en ratones inmunocomprometidos apuntan hacia la participación de estas en la regeneración del hueso alveolar, al favorecer la formación de una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se asocia íntimamente al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado.

- Los queratocitos de las células madre de la mucosa bucal también han sido aislados y cultivados, son totipotenciales y pueden utilizarse para reparar defectos de lesiones cutáneas de baja inmunogenidad ^{8,9}.

Por su parte, Huang et al ¹⁰ concuerdan con lo planteado por González et al, ⁷ quienes concluyen en sus investigaciones que existen dos nuevos grupos de células madre en la cavidad bucal: las de la papila apical (SCAP) y las del folículo dental. Mientras las primeras, incluidas en el tejido blando situado en los ápices de los dientes permanentes, son las precursoras de los odontoblastos primarios encargados de formar la dentina radicular, las células madre de la pulpa probablemente anteceden a los odontoblastos que deben producir la dentina reparadora. ^{8, 9}

El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea al órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación. Estas células madre han sido aisladas de folículos dentales de terceros molares y tienen la forma típica de fibroblastos in vitro; pero después de la inducción, su diferenciación es osteogénica. ¹⁰

Diversas investigaciones ⁸⁻¹⁰ han sido muestras de la efectividad de las células madre en la regeneración ósea con la utilización de las provenientes de la pulpa de los dientes permanentes, cuyo efecto osteoinductor ha dado lugar a un hueso neoformado, con una arquitectura adecuada, vascularizada y organizada.

En un estudio realizado por D' Aquino et al ¹¹ sobre la aplicación clínica de células madre pulpaes para mejorar la regeneración ósea luego de extraer terceros molares impactados, se obtuvieron resultados sorprendentes con el empleo de las células madre de la pulpa de los dientes permanentes de esos mismos molares en una matriz de colágeno colocada en el sitio de donde fueron extraídos, debido a que generalmente después de hacerlo, se produce una pérdida de la corteza cortical alveolar, con lo cual el área queda sin paredes y condiciona a largo plazo la extracción de los segundos molares. Dichos autores compararon las densidades óseas con otra zona de extracción (control) y en 7 días observaron cómo en el lado donde la matriz tenía células madre, esa densidad ósea era mayor. Cuando estos resultados fueron analizados 3 meses después, se halló el mantenimiento de una arquitectura adecuada, vascularizada y organizada, mientras que el lado control presentaba un hueso fibroso, con reabsorción ósea. Ese hallazgo significaba que una matriz apropiada y con células madre pulpaes puede conseguirse eficazmente la regeneración ósea. Las SHED también mostraron efecto osteoinductor, al lograrse la reparación ósea a los 6 meses de la reconstrucción posquirúrgica.

La dentina es un tejido mineralizado que se asemeja mucho al hueso; sin embargo, aunque no se recambia como este a lo largo de la vida, posee un limitado potencial de restauración posnatal. En investigaciones realizadas a los efectos se ha comprobado la capacidad de las células madre de la pulpa para autorrenovarse y diferenciarse en varias líneas celulares, lo cual fue comprobado en las obtenidas a partir de la dentina ectópica asociada al tejido pulpar in vivo de ratones inmunocomprometidos, donde se observó la formación de tejido similar a la dentina ¹².

Wang et al, ¹³ quienes estudiaron las células pulpaes de porcino in vitro, constataron que al ser estimuladas mediante proteína morfogenéticamente ósea 2 (BMP2), se produjo la diferenciación de estas células en odontoblastos y, por consiguiente, la formación de dentina.

En relación con el campo de la endodoncia, Camejo ¹⁴ menciona 2 estrategias para la regeneración dentinaria: terapia in vivo, donde proteínas óseas morfogenéticas son directamente aplicadas en la exposición pulpar; y terapia ex vivo, que consiste en el aislamiento de células madre desde el tejido pulpar, su diferenciación en odontoblastos y finalmente su trasplante autogénico.

Asimismo, en estudios experimentales donde se han aislado células madre del ligamento periodontal de dientes humanos, se ha confirmado la diferenciación de estas en células como adipositos, cementoblastos y formadoras de colágeno ⁶. Sonoyama et al ¹⁵ se propusieron generar un complejo periodontal denominado “bioraíz”, donde utilizaron células madre de la papila apical y aquellas provenientes del ligamento periodontal para colocar posteriormente una corona de porcelana en cerdos. Ellos demostraron que existía una aumentada capacidad de regeneración de las células de la papila apical de dientes inmaduros en comparación con las células madre procedentes del ligamento periodontal. Ambas poblaciones celulares fueron trasplantadas en un “bloque” (semejante a una raíz) de hidroxiapatita/fosfato tricálcico (HA/TCP), el cual se ubicó en el alvéolo después de una extracción y se pudo observar la presencia de ligamento periodontal y tejido mineralizado, parecido a la raíz. Luego se abrió quirúrgicamente el lugar del trasplante para colocar una corona de porcelana, cuya resistencia compresiva fue menor en contraste con la natural, aunque capaz de soportar de igual manera la incorporación de una corona y realizar las funciones normales.

Las SCAP también han sido usadas con efectos sorprendentes en la revascularización de dientes inmaduros con necrosis pulpar. Este proceder incluye la desinfección del conducto radicular y la inducción del sangrado intracanal, el cual introduce células madre originadas en la papila apical, de donde se forma un coágulo sanguíneo que favorece la producción de una matriz de tejido estéril, a la que se le han proporcionado nuevas células, capaces de crecer y restablecer la vitalidad pulpar. El proceso de revascularización es innovador y en el futuro podrá remplazar tratamientos como la apexificación, según se registra en algunos informes, donde se ha demostrado que provee mejores resultados. Antes era impensable que el tejido de la región periapical de un diente infectado pudiera regenerarse, si bien la gran ventaja de esta terapia es que evita la posibilidad de rechazo inmunológico y la transmisión de gérmenes patógenos, a lo que se suma que es una técnica simple y económica. ¹⁶⁻¹⁹

En algunos experimentos ²⁰ se ha podido comprobar que las células madre adultas, adecuadamente estimuladas, originan un diente con su tejido óseo circundante; inducción esta realizada mediante estímulos de genes como MSX y PAX-9, unido a factores de crecimiento; del mismo modo quedó demostrado que los tejidos

presentes en el diente en estadio de brote, pueden ser usados en la bioingeniería para crear la totalidad de la corona dental.

Científicos italianos ²¹, en un estudio experimental con células madre mesenquimales de la médula ósea, extraídas de la cresta ilíaca del paciente y colocadas en un “andamio” de colágeno para lograr la regeneración en defectos óseos periodontales en una persona con periodontitis crónica, obtuvieron resultados alentadores, pues a los 6 meses se apreció en las radiografías una reducción de la pérdida ósea y de las lesiones de furca al compararlas con las imágenes iniciales, además de que no se produjeron complicaciones durante el período de curación.

Asimismo, cirujanos dentales y maxilofaciales del Instituto de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Clínica Teknon de Barcelona han conseguido reconstruir la mandíbula mediante ingeniería tisular, sin necesidad de extraer el hueso de otras partes del cuerpo, lo cual permite reducir los riesgos de la intervención y que los pacientes recuperen la funcionalidad de esta parte de la cara sin complicaciones. De igual manera, a partir de células mesenquimales extraídas de un bovino y de proteínas óseas morfogenéticas recombinantes (BMP-7) se consiguió reconstruir en 9 meses la mandíbula de un paciente afectada por un tumor. Según afirma Hernández Alfaro, director de la investigación: “Esta técnica obtiene una formación de hueso con la suficiente calidad y cantidad para permitir el implante, con menor morbilidad y tiempo quirúrgico, comparados con los métodos reconstructivos tradicionales.” ²²

En los últimos años se ha producido un vertiginoso avance en la adquisición de nuevos conocimientos relacionados con las células madre, sus características y posibles aplicaciones terapéuticas. La importancia actual de ese asunto se vio reflejada en la entrega de los premios Nobel de Medicina de 2012 al científico británico John B. Gurdon y al especialista japonés Shinya Yamanaka, por sus investigaciones pioneras en clonación y células madre, respectivamente. El segundo de ambos demostró en 2006 que mediante modificaciones genéticas, las células maduras pueden ser reprogramadas para que se conviertan en pluripotentes. ²³

La terapia celular no es desconocida en Cuba. Los primeros ensayos clínicos con células madre hematopoyéticas en el país comenzaron a ejecutarse a partir del 24 de febrero de 2004, cuando se efectuó el primer trasplante de células madre adultas autólogas, procedentes de la médula ósea, en un paciente con isquemia crítica en un miembro inferior e indicación médica de una amputación mayor, quien evolucionó

favorablemente sin tener que realizar la exéresis de la extremidad afectada, gracias a la colaboración conjunta de profesionales del Instituto de Hematología e Inmunología, el Hospital General Docente “Enrique Cabrera” y el Hospital Pediátrico Docente “William Soler”. Dos días después, el 26 de febrero, se llevó a cabo en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, con el apoyo de especialistas del Instituto de Hematología e Inmunología, la primera implantación miocárdica de células madre hematopoyéticas adultas autógenas en un paciente con isquemia miocárdica crónica post-infarto, quien también evolucionó de manera satisfactoria. A partir de entonces, la terapia celular regenerativa ha ido aplicándose en personas con otras afecciones, en las cuales puede resultar una mejor opción terapéutica que las medidas convencionales. ²

Desde 2004, cuando se materializaron con éxito los primeros implantes de células madre hematopoyéticas adultas autólogas, se ha ido incrementando su uso en forma progresiva, particularmente el de las células derivadas de la médula ósea, movilizadas a la sangre periférica mediante estimulación con el factor estimulador de colonias de granulocitos (Filgrastim). Como reconocimiento a esta importante y compleja actividad se ha señalado que Cuba es una de las pocas naciones en desarrollo que están introduciendo terapias regenerativas en consonancia con las necesidades y capacidades de su sistema de salud. ²⁴

El balance de la aplicación de la terapia celular en Cuba, según declaraciones del Doctor en Ciencias Porfirio Hernández, pionero de este proceder en Cuba y Coordinador Nacional del Grupo de Medicina Regenerativa realizado al finalizar el 2014, evidenció que hasta ese momento ya se habían tratado 7 512 pacientes en 14 (94 %) de nuestras 15 provincias: 3 535 (47,1 %) de la especialidad de ortopedia y traumatología; 3 357 (44,7 %) de la especialidad de angiología; y los 620 restantes (8,2 %) de otras especialidades. ²⁵

En el campo de la estomatología cubana se impone destacar la relevante labor realizada por Pérez Borrego et al ²⁶ en terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas, aplicada en pacientes afectados por periodontitis, en quienes obtuvieron resultados sorprendentes; así, de los 84 atendidos durante el quinquenio 2008-2012 en la consulta de periodoncia del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Pediátrico Docente “William Soler” de La Habana, 42 fueron tratados con células mononucleares autólogas (grupo de estudio) e igual número con terapia convencional (grupo control), en todos los cuales se encontró una

evidente disminución de dientes afectados y presencia de bolsas periodontales a los 6 meses posteriores al tratamiento; tendencia que se mantuvo durante los 12, 18, 24 y 30 meses siguientes en el primer grupo, pero no así en el segundo, en cuyos integrantes comenzaron a aparecer paulatinamente las manifestaciones de la enfermedad, a medida que avanzaba el tiempo. En tal sentido se demostró un aumento sostenido de la mejoría de los síntomas y signos de la periodontitis, así como ganancia de la inserción periodontal por formación de nuevo hueso, lo cual no ocurrió en quienes recibieron la terapéutica habitual en estos casos. ²⁷

Otra de las experiencias en el complejo bucal en Cuba corresponde a la de Torres et al ²⁸, basada en el uso de células madre autógenas en un paciente con defecto óseo de la rama mandibular por un quiste dentígero, en quien lograron la regeneración ósea de la cavidad quística y, por ende, su evolución favorable. Veitia ²⁹ empleó la terapia celular en la enfermedad periimplantaria, ya que los tejidos que rodean y soportan los implantes osteointegrados son susceptibles de presentar procesos infecciosos de tipo inflamatorio crónico. El primer caso fue realizado recientemente y se propone desarrollar un proyecto que incluya muestras mayores.

Toda la información ofrecida en párrafos anteriores constituye una muestra del desarrollo progresivo que ha ido alcanzándose en la isla y que la ubica entre los países de avanzada en la aplicación de la terapia celular. Este avance en esa materia puede considerarse un importante logro del Sistema Nacional de Salud cubano.

CONCLUSIONES

La terapia celular regenerativa con células madres constituye un método novedoso y de amplio potencial terapéutico. En el mundo de hoy, las células madre dentales resultan un material disponible y autógeno, listo para utilizarse en procedimientos reparativos de los tejidos dentarios y con lo cual se han logrado considerables avances en la regeneración ósea y en la formación de piezas dentarias, que aunque no en su forma exacta, sí en el esmalte, la dentina, el cemento y la pulpa.

En Cuba, más de 7512 pacientes han sido tratados con terapia celular, fundamentalmente en angiología, ortopedia y traumatología, por medio de células madres de la médula ósea, movilizadas a la sangre periférica a través del factor estimulador de colonias de granulocitos. En estomatología también han sido usadas con muy buenos resultados al lograr la regeneración ósea en afectados por

periodontitis y en defectos óseos maxilares post cirugía. Estas investigaciones devienen la base para la Estomatología del mañana, por lo cual la comunidad científica debe conocer los fundamentos de esta medicina que surge y sorprende por sus resultados prometedores y cuya “madre”, al acariciar a células hijas que sonríen a la generación, es capaz de salvar vidas y devolver la salud a quienes la han perdido por muy disímiles causas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Ramírez P. Regeneración biológica. Secretos de la naturaleza. Rev Cubana Hematol Inmunol Med Transf. [Internet]. 2006; 22(3) [Citado 12 Abr 2014]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol22_3_06/hih04306.html
2. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. Rev Cubana Med Int. [Internet]. 2011 [Citado 12 Abr 2014]; 50(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol50_4_11/med01411.htm
3. Cruaños Hernández AM, Martínez Castro E, Bermudo Cruz CL. Estomatología regenerativa. De las células madre a la ingeniería tisular. Rev 16 de abril. [Internet]. 2007 [Citado 12 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/230/articulo7.htm>
4. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. Rev Cubana Hematol. [Internet]. 2004 [Citado 12 Abr 2014]; 20(3). Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/temas.php?idv=13084>
5. Castagnino JM. Células madre embrionarias. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 2005; 39(3):277-8.
6. Munévar Niño JC, Becerra Calixto AP, Bermúdez Olaya B. Aspectos celulares y moleculares de las células madres involucrados en la regeneración de tejidos con aplicaciones en la práctica clínica odontológica. Act Odont Venez. [Internet]. 2008 [Citado 12 Abr 2014]; 46(3). Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652008000300023
7. González Orta LJ, Font Rytznér A, De Nova García MJ. Investigación con células madres de origen dentario. Actualización. Gaceta Dental Digital. [Internet]. 2011 [Citado 29 Oct 2013]; (223). Disponible en: <http://www.gacetadental.com/2011/09/investigacin-con-clulas-madre-de-origen-dentario-actualizacin-25547/>
8. Betancourt Gamboa K, Barciela Calderón J, Guerra Menéndez J, Cabrera Carballo N. Uso de células madre en el complejo bucofacial. AMC. [Internet]. 2012 [Citado 29 Oct 2013]; 16(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000500015
9. Jinhua Y, Huxia HC, Chunbo T, Yuanfei L. Differentiation potential of STRO-1+ dental pulp stem cells changes during cell passaging. BCM Cell Biology. [Internet]. 2010 [Citado 22 Mar 2013]; 11:32. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2121/11/32/>
10. Huang J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal Stem cells derived from dental tissues vs those from other sources: Their Biology and regenerative medicine. J Dental Research. [Internet]. 2009 [Citado 22 Mar 2013]; 88(9). Disponible en: <http://jdr.sagepub.com/content/88/9/792.full>
11. D'Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Iaino L, Graziano A, Desiderio V, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge complexes. European Cells and Materials. 2009; 18:75-83.

12. Magallanes Fabián M, Carmona Rodríguez B. Aislamiento y caracterización parcial de células madres de pulpa dental. *Rev Odontol Mexicana*. 2010;14(1)
13. Wang YX, Ma ZF, Huo N, Tang L, Han C, Duan YZ, et al. Porcine tooth germ cell conditioned medium can induce odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *J Tissue Eng Regen Med*. [Internet]. 2011 [Citado 22 Mar 2013]; 5(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20799278>
14. Camejo Suárez M. Ingeniería de tejido en la regeneración de dentina y la pulpa. *Acta Odontol Venez*. 2010; 48(1):1-5
15. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Takayoshi Y, Seo BM, Chunmei Z, et al. Mesenchymal stem cell mediated functional tooth regeneration in swine. *Plos One*. 2006; 1(1):9.
16. Rendón J, Jiménez LP, Urrego PA. Células madre en odontología. *Rev CES Odont*. 2011; 24(1):51-8.
17. Palomino M, Mendiola C, Velásquez Z. Revascularización. Nueva alternativa para el tratamiento de dientes inmaduros con pulpa no vital. *Rev Estomatol Herediana*. 2011; 21(2):97-101.
18. Sousa T, Deonizio M, Batista A, Kowalczyk A, Sydney G. Regeneração endodôntica: existe um protocolo? *Rev Odontol Bras Central*. [Internet]. 2013 [Citado 22 Mar 2013]; 22(63). Disponible en: <http://www.robrac.org.br/seer/index.php/ROBRAC/article/view/804>
19. Cohenca N, Paranjpe A, Berg J. Vital Pulp Therapy. *Dental Clin N Am*. 2013; 57:59-73.
20. Sanguino D, Carrión Bolaños J. Regeneración de tejidos orales mediante células madre. *Gac Dent*. 2011; 231.
21. Carini F, Menchini Fabris GB, Biagi E, Salvade' A, Sbordone L, Baldoni MG. Estudio experimental sobre la utilización de células madre humanas en la terapia de los defectos periodontales: resultados preliminares. *Av Periodon Implantol*. 2011; 23(2):97-107.
22. Redondo ML. Reconstrucción de mandíbula a partir de células madre. *J Periodontics Restorative Dentistry*. 2012.
23. Corbella J. Premio Nobel de Medicina. 2012: John B Gurdon y Shinya Yamanaka. La vanguardia. [Internet]. Disponible en: <http://www.lavanguardia.com/vida/20121008/54352761212/premio-nobel-medicina-2012-gurdon-yamanaka.html>
24. Hernández P. Reflexiones sobre la introducción y el desarrollo de la terapia celular en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Med Transf*. 2013; 29(3):304-6.
25. Hernández Ramírez P. Décimo aniversario del fructífero empleo de la medicina regenerativa en Cuba *Medicina regenerativa*. [Internet]. [Citado 10 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/362/181>
26. Pérez Borrego A, Ilisástigui Ortueta ZT, Hernández Ramírez P, Forrellat Barrios M, Fernández Delgado N, González Iglesias AI et al. Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis. *Rev Habanera Cienc Méd*. [Internet]. 2013 [Citado 22 Mar 2013]; 12(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2013000200010&script=sci_arttext
27. Pérez Borrego A, Ilisástigui Ortueta ZT, Hernández Ramírez P, Domínguez Rodríguez L, González Iglesias AI, Martínez de Pinillo, MD et al. Historia de la aplicación de la terapia celular en Periodoncia. *Rev Habanera Cienc Méd*. [Internet]. 2009 [Citado 22 Mar 2013]; 8(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000500002
28. Torres Rodríguez L, Marimón Torres ME, Morejón Álvares FC, Camacho Días R, León Amado L. Autotrasplante de células madre en defecto óseo de rama mandibular por quiste dentígero. *Rev Ciencias Médicas*. [Internet]. 2011 [Citado 22 Mar 2013]; 15(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942011000400010&script=sci_arttext
29. Veitía Cabarrocas F, Arce González MA, Hernández Moreno VJ. La terapia celular en la enfermedad periimplantaria. Primera experiencia en Villa Clara. *Medicent Electrón*.

[Internet]. 2013; 17(4). Disponible en:

http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?Method=showDetail&id_articulo=98041&id_seccion=4358&id_ejemplar=9575&id_revista=278