
Células madre y su aplicación en Estomatología

Stem cells and their application in Dentistry

María Carla Crespo Valle;^{I*} Liena Isabel Labrada Martínez;^{II} Dr. Isael Pérez Vázquez.^{III}

^{I.} Estudiante de 5^{to} año de Estomatología. Instructor no graduado en Estomatología General Integral. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas Camagüey. Camagüey, Cuba.

^{II.} Estudiante de 5^{to} año de Estomatología. Instructor no graduado de Operatoria. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas Camagüey. Camagüey, Cuba.

^{III.} Especialista de Segundo Grado en Estomatología General Integral. Profesor Asistente. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

*Correspondencia. Correo electrónico: marycarla.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: en la actualidad, la terapia con células madre se domina cada vez más, como parte de los nuevos avances científicos, sin embargo, es insuficiente su empleo en la cavidad bucal, que resulta muy propicia para procedimientos biotecnológicos de terapia regenerativa.

Objetivo: analizar los conocimientos actuales sobre las células madre y sus aplicaciones en estomatología.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica donde se consultaron 47 referencias obtenidas de bases de datos como Hinary, SciELO y Pubmed en idioma español e inglés, de las cuales 37 artículos cumplieron con los requisitos de la investigación. Se utilizó el método lógico histórico para la introducción y desarrollo del trabajo, además del análisis y la síntesis para establecer conclusiones.

Resultados: las células madre son células que tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas. El empleo de las células madre en el ámbito estomatológico y en Cuba no es muy reconocido en la actualidad, sin embargo, constituye una promesa de la terapia regenerativa.

Conclusiones: la terapia celular regenerativa con células madre constituye un nuevo méto-

con gran potencial terapéutico, demuestra ser una buena alternativa para el tratamiento de alteraciones en los dientes y otras estructuras bucales.

DeCS: CÉLULAS MADRE; TRATAMIENTO BASADO EN TRASPLANTE DE CÉLULAS Y TEJIDOS; ENDODONCIA REGENERATIVA; TRAUMATISMOS DE LOS DIENTES; SALUD BUCAL.

ABSTRACT

Background: currently, stem cell therapy is increasingly dominated, as part of the new scientific advances, however its use in the oral cavity is insufficient, which is very propitious for biotechnological procedures of regenerative therapy.

Objective: to analyze current knowledge about stem cells and their applications in dentistry.

Methods: a bibliographic review was made where 47 references obtained from databases such as Hinary, SciELO and Pubmed in Spanish and English were consulted, of which 37 articles fulfilled the research requirements. The historical logical method was used for the introduction and development of the work and the analysis and synthesis method to draw conclusions.

Results: stem cells are cells that have the ability to divide themselves and differentiate into various types of specialized cells. The use of stem cells in the dentistry field and in Cuba is not currently recognized, and nevertheless constitutes a promise of regenerative therapy.

Conclusions: regenerative cell therapy with stem cells is a new method with great therapeutic potential and proves to be a good alternative for the treatment of alterations in teeth and other oral structures.

DeCS: STEMCELLS; CELL- AND TISSUE-BASED THERAPY; REGENERATIVE ENDODONTICS; TOOTH INJURIES; ORAL HEALTH.

INTRODUCCIÓN

En mayor o menor grado la naturaleza ha dotado de la capacidad regenerativa a diferentes organismos. 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 de forma natural la cola. ¹

<http://www.revprogaleno.sld.cu/>

Los mamíferos, en cambio, presentan limitaciones en ese sentido. 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 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; así como el empleo de células madre, método más desarrollado y cuyo conocimiento ha condicionado la magnífica posibilidad de que el hombre pueda influir de manera terapéutica en la regeneración de órganos y tejidos.^{1,2} Una verdadera maravilla contemporánea.

Las células madre (CM) son células clonogénicas con un amplio potencial de auto renovación. Tienen la capacidad de dividirse continuamente y producir células progenitoras con aptitud de dar lugar a células especializadas.³

El término células madre fue propuesto en 1909 por el histólogo ruso Alexander Maksimov, quien fue el primero en sugerir la existencia de CM hematopoyéticas con el aspecto morfológico de un linfocito, capaz de migrar a través de la sangre a nichos microecológicos que les permitan proliferar y diferenciarse.⁴

Las primeras evidencias científicas de que en el organismo adulto existen CM provienen de experimentos realizados a finales de los años 50 del siglo pasado, centrados en las células madre hematopoyéticas, sin embargo, la capacidad de regenerar tejidos en organismos

adultos e incluso de regenerar organismos completos, se conoce desde mucho antes.⁵

En 1961 Till y McCulloch citado por Giraldo JP y Madero J,⁶ demostraron la existencia de precursores hematopoyéticos y propusieron que estas células tenían la habilidad de auto-renovarse y de generar varias líneas de tejidos.

A mediados de la década de 1980, los científicos comprendieron que las células eran los elementos fundamentales y básicos que mantenían el buen funcionamiento del organismo, y que dichas células se encargaban de generar otras células. Este descubrimiento fue continuado en los primeros años de la década de 1990 gracias a la comprensión de que algunas células también se encargaban de generar células sanguíneas.

Los primeros ensayos clínicos con células madre hematopoyéticas en Cuba 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.⁷

Según declaraciones del Doctor en Ciencias Porfirio Hernández, pionero de este proceder en Cuba y Coordinador Nacional del Grupo de Medicina Regenerativa, a la Agencia de Información Nacional, hasta el primer semestre de 2014 habían sido tratados más de 6 195 pacientes con esa novedosa técnica en 14 provincias del país (93,3 %), en las especialidades de ortopedia, traumatología, angiología y

periodoncia.⁸ Esta cifra continúa en crecimiento.

En el sistema estomatognático ocurren fenómenos patológicos o degenerativos. 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.⁹

En el ámbito odontológico de la actualidad estas células juegan un papel importante en diversas investigaciones; por ello, es de suma importancia realizar una revisión sistemática con la actualización de este tema, para que estos tratamientos puedan ser implementados como método alternativo en los casos que lo requieran, con la finalidad de mejorar los tratamientos existentes y la calidad de vida de los pacientes tratados.

El empleo de las células madre en el ámbito estomatológico y en Cuba no es de los más reconocidos en la actualidad, sin embargo, constituye una promesa de la terapia regenerativa. Es por ello que se realizó la revisión con el objetivo de analizar los conocimientos

actuales sobre las células madre y sus aplicaciones en estomatología.

Así la Estomatología General Integral debe evolucionar de forma paralela, con los cambios que se están produciendo en la comunidad científica y la sociedad, estar preparada para adaptarse a estas transformaciones y satisfacer así, las necesidades de la población en lo referente a la salud bucal.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica desde el 1ro de febrero hasta el 30 de abril de año 2016, en diferentes bases de datos como Hinary, SciELO y PubMed en idioma español e inglés, se utilizaron las palabras clave: células madre, medicina regenerativa y estomatología. Se revisaron un total de 47 artículos de las cuales 37 fueron completos y 10 resúmenes que hacían referencia al objetivo del trabajo. Se usaron métodos teóricos de investigación, el lógico histórico para el cuerpo del trabajo y el de análisis y síntesis para las conclusiones.

DESARROLLO

Las células madre (CM) en inglés *stem cells* (donde *stem* significa tronco, al traducirse a menudo como células troncales) han sido denominadas con diferentes términos entre los que se encuentran *stem cells*, células troncales, células precursoras, células progenitoras

entre otros, aunque parece ser el de CM más universal.^{10,11}

Las células madre se encuentran en todos los organismos multicelulares y que tienen la capacidad de dividirse (a través de la mitosis) y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas, además de autorrenovarse para producir más células madre. En los organismos adultos, las células progenitoras actúan en la regeneración o reparación de los tejidos del organismo.¹⁰

Clasificación

1. Según su origen:

- Embrionarias: Las células madre embrionarias son aquellas que forman parte de la masa celular interna de un embrión de cuatro a cinco días de edad. Derivan del embrión de los mamíferos en su etapa de blastocisto. Estas son pluripotentes. Una característica fundamental de las células madre embrionaria es que pueden mantenerse (en el embrión o en determinadas condiciones de cultivo) de forma indefinida, formando al dividirse una célula idéntica a ellas mismas, y mantiene una población estable de células madre. Existen técnicas experimentales donde se pueden obtener células madre embrionarias sin que esto implique la destrucción del embrión, pero desde el primer momento de su manipulación y destino han enfrentado una fuerte oposición en diferentes países, basada de manera esencial en aspectos éticos, religiosos y políticos.^{10,12}

- Células madres adultas o posnatales: La mayoría de los tejidos de un organismo adulto, poseen una población residente de células ma-

dre adultas que permiten su renovación periódica o su regeneración cuando se produce algún daño tisular. Algunas células madre adultas son capaces de diferenciarse en más de un tipo celular como las células madre mesenquimales y las células madre hematopoyéticas, mientras que otras son precursoras directas de las células del tejido en el que se encuentran, como por ejemplo las células madre de la piel, músculo, intestino o las células madre gonadales (células madre germinales).¹⁰

Las CM posnatales poseen notables ventajas sobre las embrionarias, 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.^{12,13}

2.-Según su potencial de diferenciación para formar células especializadas:

Las CM se clasifican también según el potencial para formar células especializadas en totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales, oligopotentes y unipotentes. Las totipotenciales son aquellas células que en las condiciones apropiadas son capaces de formar un individuo completo, pues pueden producir tejido embrionario y extraembrionario; las pluripotenciales tienen la habilidad de diferenciarse en tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas

embrionarias; las multipotenciales pueden diferenciarse en distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria, lo que las capacitaría para la formación de tipos celulares diferentes. ⁹ Las oligopotentes, al igual que las anteriores, tienen capacidad para desarrollar un conjunto de tipos de celulares, pero mucho más reducido y las 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. ¹⁴

Las células madre hematopoyéticas (CMH) de la médula ósea son las más conocidas y empleadas en la clínica en estos momentos, al presentar la capacidad de diferenciarse a células maduras de la línea hematopoyética y a tejidos no hematopoyéticos como músculo, hígado, vasos, tejido nervioso y piel. ¹⁵

Mecanismo de acción de las CM

Las CM adultas pueden contribuir a la regeneración de tejidos mediante diferentes acciones:

1. Diferenciación en células del tejido dañado

(mediante transdiferenciación o fusión celular).

2. Asentamiento en el tejido lesionado con emisión de señales que favorezcan el reclutamiento en ese sitio de otras CM que participen en la regeneración de los tejidos.

3. Liberación de moléculas solubles con efectos autocrinos/paracrinos.

4. Mantenimiento de su propia autorrenovación, proliferación y funciones.

5. Efecto antiinflamatorio.

6. Inhibición de la apoptosis.

7. Incremento de la vascularización del tejido dañado.

8. Citoprotección y estimulación de las células sanas presentes en la región lesionada, al incluir las que pueden estar en un estado quiescente o dormidas en un área de penumbra. ¹⁶

En algunos campos ya hay resultados alentadores, como por ejemplo en el tratamiento de enfermedades hereditarias, cáncer, enfermedades cardíacas, mal de Parkinson, artritis reumatoide, diabetes de tipo 1, etc. Sin embargo, en otros, todavía hay mucho por trabajar.

En odontología, se ha reportado que la pulpa de dientes primarios son potenciales donadores de células madre y han contribuido a solucionar patologías de otros órganos del organismo. Sin embargo, todavía no hay investigaciones suficientes para sustituir dientes perdidos. Se ha avanzado poco en éste aspecto, pero hay la ilusión y esperanza que sí se pueden conseguir resultados alentadores con el tiem-

po. Las células madre de la cavidad bucal son células que poseen un potencial de multidiferenciación y por tanto pertenecen al grupo de células madre adultas. ^{11,17}

En la cavidad bucal, podemos encontrar cuatro tipos de células madre: células madre de la pulpa de dientes temporales, células madre de la pulpa de dientes permanentes, células madre presentes en espacios periodontales, células madre de la mucosa bucal.

Las células madre provenientes de la médula ósea son las más utilizadas, ya que tienen muy buena supervivencia tras ser implantadas en otros tejidos. A su vez, existen autores que afirman que las células madre provenientes de la región orofacial tienen una mayor capacidad de proliferación que aquellas que provienen de la médula ósea. ^{17,18}

Las células madre que aparecen en pulpa de dientes temporales (SHED Cells) manipuladas de forma enzimática, y sometidas a factores tisulares de crecimiento son capaces de diferenciarse en células nerviosas, adipocitos y odontogénicas. ^{11,19}

A su vez, las que se encontraron en la pulpa de dientes permanentes (DPSC 2) se caracterizan por su capacidad de regenerar el complejo pulpo-dentinal, además de expresar marcadores óseos como las sialoproteínas óseas y fosfatasas alcalinas, entre otros. Cabe destacar también que la principal fuente de células madre adultas de dientes permanentes 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 de manera íntima 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. ¹¹

Por su parte, Huang J et al. ²⁰ concuerdan con lo planteado por González Orta LJ et al. ²¹ 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 es probable que antecedan a los odontoblastos que deben producir la dentina reparadora. ¹⁴

Aplicaciones en estomatología

Gracias a la evolución de la medicina regenerativa, se podrá disminuir el uso de materiales

restauradores, prótesis e implantes para llegar a una armonía estética y funcional en la cavidad bucal y se le podrá devolver su anatomía a la zona afectada al hacer uso de células madre del propio paciente.¹⁷

En la revisión de las publicaciones cubanas se comprobó la importancia que ha adquirido el tema en todo el país y que las investigaciones analizadas constituyen la base para el futuro de la Estomatología restauradora en Cuba y el mundo.

Potencial aplicación clínica en el complejo orofacial

Regeneración de tejido óseo:

Diversas investigaciones han mostrado la efectividad de las CM en la reparación ósea en modelos animales; en un futuro las CM, serán capaces de reproducir el tejido óseo del complejo craneofacial para reparar defectos producidos por enfermedades degenerativas, que pueden ser una alternativa para tratar las deficiencias mandibulares, trastornos de la articulación temporomandibular (ATM) y la fisura del paladar y labio leporino.^{11,22}

Regeneración mandibular:

La evidencia refleja la capacidad de restaurar defectos mandibulares mediante la creación de un biocomplejo. A partir de células madre provenientes de la pulpa procedentes de los terceros molares superiores extraídos de manera previa y de un andamiaje a base de colágeno. La óptima regeneración ósea fue evidente tras un año del injerto. En otros estudios realizados se pudo reparar un defecto óseo mandibular de manera completa a los seis meses de re-

construcción postquirúrgica al utilizar dientes deciduos exfoliados.

Se ha demostrado también la capacidad de las células madre de la pulpa dental (DPSC) para realizar una regeneración tisular en pacientes que presentaban una reabsorción bilateral de la cresta alveolar distal al segundo molar mandibular, secundario a la impactación del tercer molar en la lámina cortical del alveolo.¹⁷

Así también, Torres LE et al.²³ reportaron el caso de un paciente portador de un quiste dentígero mandibular con gran destrucción ósea, donde se colocaron células madre adultas, y se identificó que estas indujeron la regeneración ósea en las cavidades quísticas de los maxilares.

Fuentes Ayala E et al.²⁴ reportaron el caso de un paciente masculino de 27 años de edad, con defectos óseos provocados por la enfermedad periodontal, al que le implantaron células madre hematopoyéticas adultas autólogas, a los 12 meses se observó hueso neoformado y aumento de la densidad ósea, los resultados obtenidos con la técnica de colgajo más implantación celular fueron satisfactorios.

Insuficiencia maxilar:

Según numerosos estudios ha sido posible comprobar la capacidad de las células madre en los procesos de neoformación ósea para tratar problemas de insuficiencia maxilar.

Investigadores realizaron una implantación de células pluripotenciales obtenidas a partir de tejido adiposo (células mesenquimales) y de aspirado medular (células nucleadas) en la rehabilitación funcional y estética del aparato

estomatognático de pacientes con insuficiencia ósea máxilo-mandibular. ^{17,25}

Endodoncia

Creación de pulpa dental:

Tras numerosos estudios científicos de la pulpa dental en búsqueda de células madre, se encontró que esta es rica en distintos tipos de células madre: condrogénicas las cuales poseen la habilidad de regenerar cartílago, osteoblastos encargados de la regeneración ósea, adipocitos cuya función es reparar tejido cardíaco dañado luego de un infarto y células madre mesenquimáticas que son las más potentes y tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos de células reparativas.

Cuando hay piezas con ápices incompletos y sufren trauma, son piezas dentales muy frágiles, lo ideal en estos casos es hacer una inducción del cierre apical y su posterior tratamiento endodóntico convencional, con la bioingeniería se podría dar lugar a la creación de nuevo tejido pulpar que permitiría la finalización del desarrollo radicular y prevenir pérdidas prematuras de dientes.

Debido a su capacidad de regeneración pulpar es posible la prevención de un tratamiento endodóntico en adultos mediante la utilización de células madre obtenidas de dientes no deseados como los terceros molares. ^{17,18}

Regeneración de dentina:

La dentina es un tejido mineralizado que tiene gran similitud con el hueso, aunque no se recambia a lo largo de la vida como este, la misma posee un limitado potencial de reparación postnatal. En investigaciones realizadas se

comprobó la capacidad de las células madre de la pulpa (SCP) para autorrenovarse y diferenciarse en diferentes líneas celulares. Las SCP fueron obtenidas de dentina ectópica asociada al tejido pulpar *in vivo* de ratones inmunocomprometidos, donde se observó la formación de tejido similar a la dentina. ¹¹

Wang YX et al. ²⁶ estudiaron las células pulpares de porcino *in vitro* que al ser estimuladas mediante proteína morfogenéticamente ósea 2 (BMP2), se confirmó la diferenciación de estas células en odontoblastos lo cual resulta en la formación de dentina.

En relación con el campo de la endodoncia Camejo Suárez M, ²⁷ menciona dos estrategias para la regeneración de dentina, estas son:

1-Terapia *in vivo* donde proteínas óseas morfogenéticas (BMP) son de manera directa aplicadas en la exposición pulpar.

2-Terapia *ex vivo* que consiste en el aislamiento de células madre desde el tejido pulpar, su diferenciación en odontoblastos y por último trasplantado autológicamente. ¹¹

La creación de la dentina tiene mucho que ver con la creación de la pulpa ya que a partir de células madre de la pulpa ésta genera dentina reparativa, y a su vez dentina propiamente dicha. De acuerdo con algunos autores, en el año 2000 se encontró que las células madre pulpares son trasplantadas con hidroxiapatita más fosfato tricálcico en ratones inmunocomprometidos, estas células generan estructuras similares a la dentina, con fibras colágenas perpendiculares a la superficie mineralizada, tal como ocurre *in vivo*, en presencia de la sia-

loproteína dentinal. En el año 2004, se demostró que la dentina desmineralizada puede inducir la diferenciación de las células madre pulpares en odontoblastos, lo cual resulta en formación de dentina.^{17,28}

Terapias utilizadas en endodoncia.

Terapias de células madres postnatales:

Es el método más simple para administrar las células de regeneración, consiste en una inyección de células madre postnatales dentro del conducto radicular desinfectado. Estas células pueden ser obtenidas de múltiples tejidos que incluyen piel, mucosa oral, tejido graso u óseo. Presenta como ventajas facilidad en el cultivo de células autógenas. Estas poseen gran potencial para inducir regeneración de tejido pulpar.^{3,17}

Formación de cemento:

Los análisis in vivo con PDLSC realizados en ratones inmunocomprometidos, sugirieron la participación de estas células en la regeneración de hueso alveolar al propiciar la formación de una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se asociaron íntimamente al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado.

Las fibras de colágeno que se desarrollan in vivo en humanos, son capaces de unirse a la nueva estructura formada de cemento, al considerarse así a la unión fisiológica de las fibras de Sharpey.^{11,17,29}

Aplicaciones innovadoras

Creación de una raíz dental:

Investigadores han conseguido generar nuevas raíces dentales en cerdos gracias a células madre procedentes de dientes humanos, en específico de la papila apical de la raíz dental. Sería por tanto una mejor opción para sustituir los dientes perdidos por piezas más biocompatibles que los actuales implantes metálicos. Este tejido está conectado a la punta de la raíz del diente y es el responsable del desarrollo del mismo. Una vez identificadas las células madre apropiadas para crear una nueva raíz, estos investigadores reemplazaron un incisivo de un cerdo enano (que tiene una estructura dental parecida a la humana) por una estructura en forma de raíz dental de material cerámico (hidroxiapatite/tricalciumphosphate o HA/TCP) que hacía de andamio y de vehículo portador de células madres de papilas apicales procedentes de los terceros molares jóvenes de entre 18 y 20 años de edad.

Tres meses más tarde de implantar estas células los investigadores pudieron encajar en la cuenca del antiguo incisivo una corona sintética de porcelana sobre la nueva raíz remineralizada que contaba con nuevos ligamentos desarrollados del mismo, pudieron demostrar además que los nuevos tejidos formados eran humanos. Después de seis meses de la implantación el equipo de investigación comprobó que, aunque el nuevo diente no era tan resistente como los naturales tenían la suficiente calidad como para cumplir su función.

Este sistema es preferible al sistema habitual del implante de titanio porque la bioraíz tiene

una capa de ligamentos entre el hueso de la mandíbula y la raíz. Este tiene, tanto labores de adherencia como de amortiguación a la masticación. Los implantes son susceptibles de aflojarse o de producir infecciones como gingivitis y perimplantitis debido a la relación no natural entre el hueso y el implante de titanio. Esta estrategia híbrida de ingeniería dental autóloga de células madre puede ser aplicable a la regeneración de dientes humanos.^{17,30,31}

Regeneración del ligamento periodontal:

Se han realizado estudios experimentales donde se han aislado células madre del ligamento periodontal (PDLSC) de dientes humanos, se observó en las mismas una diferenciación en células como adipocitos, cementoblastos y células formadoras de colágeno.¹¹

Un avance en la ingeniería de tejidos a la terapia periodontal se ha propuesto, consiste en que el tejido periodontal sería construido en el laboratorio y luego implantado mediante un proceso quirúrgico en los defectos. Otra técnica prometedora involucra el cultivo de células madre provenientes del ligamento periodontal y en el trasplante de ese tejido a los defectos periodontales ya que el potencial clínico para el uso de células madre del ligamento periodontal ha mejorado aún más por la demostración de que estas células pueden ser aisladas de las criopreservaciones del ligamento periodontal manteniendo sus características.

En un procedimiento a una paciente con historia de más de 10 años de periodontitis avanzada, se le realizó un tratamiento que consistió en la colocación de las células madre en los

defectos óseos inferiores. No se presentaron efectos adversos durante la semana posterior al tratamiento descrito y al examen clínico que se realizó a los siete días no se observaron signos de inflamación gingival. A las tres semanas la paciente refirió mayor seguridad durante la masticación que antes del tratamiento. A los tres meses se realizó la evaluación clínica y radiográfica, se observó que la encía se mantuvo normal y la radiografía mostró zona radiopaca en el lugar del defecto, compatible con neoformación ósea. A los seis meses la encía persistió con características de normalidad, hubo disminución de la movilidad dentaria en los sectores tratados y en la radiografía evolutiva se apreció aumento de la densidad ósea.³²

Se impone destacar la relevante labor realizada por Pérez Borrego et al.³³ 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 seis 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.³³

Según la Doctora en Ciencias Amparo Pérez Borrego,³³ pionera en la aplicación de la medicina regenerativa en la Estomatología nacional, desde el año 2000 su equipo de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas del Hospital Enrique Cabrera desarrolla un macroproyecto que trabaja con este tipo de tratamiento.

Lo logrado por la terapia hasta aquellos años en muchas especialidades de la medicina como la Ortopedia y la Angiología motivó al equipo de la doctora a aplicarla al periodonto.

El 14 de enero de 2008 comenzaron a desarrollar su ensayo clínico y ese mismo día operaron e implantaron de manera exitosa su primer paciente.

Entre los factores excluyentes que los facultativos catalogan como más frecuentes están el hábito de fumar, el embarazo y las maloclusiones severas, por atentar contra el resultado del proceder médico. A estos se suma el costo que representa para el país, aunque el servicio es gratuito.³⁴

Regeneración de dientes:

En estudios realizados a nivel experimental se ha podido observar que las células madre adultas adecuadamente estimuladas podían dar origen a un diente con su tejido óseo circundante, esta inducción se realizó mediante estímulos de genes como MSX y PAX-9 sumado 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.^{11, 35}

Si las estrategias de investigación actuales dan su resultado, aunque todavía la aplicación de células madre en odontología se encuentra en fase de experimentación y terminan funcionando, entonces el diente que se forma lo hará junto con todos sus tejidos de soporte, al incluir el hueso y el ligamento periodontal; además, la alineación de un diente en crecimiento es muy fácil con la ortodoncia estándar.^{36, 37}

CONCLUSIONES

Las células madre poseen importantes características de autorrenovación, proliferación y diferenciación. La terapia celular regenerativa con el empleo de células madre constituye un nuevo método de gran potencial terapéutico donde las de origen dental resultan un material autógeno y disponible. Las células madre de origen dental demuestran ser una buena alternativa para el tratamiento de alteraciones en los dientes y otras estructuras bucales y

pueden ser aplicadas en especialidades como endodoncia, periodoncia y cirugía. El tratamiento con estas células en Cuba garantiza la recuperación de tejidos dañados, rápida desaparición de inflamaciones postoperatorias y permanencia en el tiempo de la salud bucal de muchos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández P. Regeneración biológica. Secretos de la naturaleza. Rev Cubana Hematol Inmunol Med Transf [Internet]. 2006 [citado 02 Jul 2019];22(3):[aprox. 4 p.]. 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 [Internet]. Dic 2011 [citado 02 Jul 2019];50(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000400001&lng=es
3. Rendón J, Jiménez L, Urrego P. Células madre en odontología. Revista CES odont. [Internet]. 2011 [citado 02 Jul 2019];24(1):[aprox. 23 p.]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nex tAction=lnk&exprSearch=612582&indexSearch=ID>
4. Morales D. Aspectos generales de la medicina regenerativa en Estomatología. Rev Cubana Estomatol [Internet]. Jun 2014 [citado 02 Jul 2019];51(2):[aprox. 17 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072014000200009&lng=es
5. Mena R, Fernández ND, Garmendía F. Uso de la medicina regenerativa en el tratamiento del síndrome del túnel del carpo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Sep 2011 [citado 02 jul 2019];27(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000300006&lng=es
6. Giraldo JP, Madero JI, Ávila M, López C, Escobar M, Aparicio A, et al. Las células madre. Rev Colomb Obst Ginecol [Internet]. Abr 2003 [citado 02 jul 2019];54(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1952/195214308003.pdf>
7. Lavaut K, Hernández P. Contribución de la genética moderna al desarrollo de la reprogramación celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2010 [citado 02 Jul 2019];26(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2892010000400005&lng=es
8. Medicina regenerativa. Tratados en Cuba 6 195 pacientes con células madre [Internet]. [citado 24 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/>
9. Cruañas 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 02 Jul

- 2019];(230):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/230/articulo7.html>
10. wikipedia.org. Célula madre [Internet]. Wikipedia, La enciclopedia libre; 2019 [citado 08 Jul 2019]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_madre
11. Betancourt Gamboa K, Barciela Calderón J, Guerra Menéndez J, Cabrera Carballo N. Uso de células madre en el complejo bucofacial. Arch med Camagüey [Internet]. 2012 Oct [citado 02 Jul 2019];16(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000500015&lng=es
12. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Medicina regenerativa: Células madre embrionarias y adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2004 [citado 02 Jul 2019];20(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/temas.php?idv=13084>
13. Castagnino JM. Células madre embrionarias. Acta Bioquím Clínica Latinoam [Internet]. 2005 [citado 02 Jul 2019];39(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/535/53539301.pdf>
14. Santiago Dager E, LaO Salas N, Urgellés Pérez Y, Riesgo Conde Y, Alí Pérez NA. Ventajas y usos de las células madre en estomatología. MEDISAN [Internet]. Sep 2014 [citado 02 Jul 2019];18(9):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900014&lng=es
15. Macías C, del Valle LO, Hernández P, Ballester JM. Características fenotípicas y funcionales de las células madre mesenquimales y endoteliales. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Oct-Dic 2010 [citado 02 Jul 2019];26(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289201000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2009 [citado 02 Jul 2019];25(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. Jucht D, Rujano R, Romero M, Rondón L. Utilización de células madre en el ámbito odontológico. Acta Bioclínica [Internet]. 2014 [citado 02 Jul 2019];22(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/4966>
18. Demarco FF, Conde MC, Cavalcanti BN, Casagrande L, Sakai VT, Nör JE. Dental pulp tissue engineering. Braz Dent J [Internet]. 2011 [citada 02 Jul 2019];22(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402011000100001&lng=en
19. Sánchez MA, Vilchez MA, Cortell I, Núñez S, Sala S, Gay C. Revisión bibliográfica de Implantología Bucofacial: Primera parte. Av Period [Internet]. Ago 2010 [citado 02 Jul 2019];22(2):[aprox. 22 p.].

- Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852010000200005&lng=es
20. Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal Stem cells derived from dental tissues vs those from other sources: Their Biology and regenerative medicine. J Dental Res [Internet]. 2009 Sep [citado 02 Jul 2019];88(9):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830488/>.
21. González Orta LJ, Font Rytzner A, De Nova García J. Investigación con células madres de origen dentario. Actualización. Gaceta Dental Digital [Internet]. 2011 [citado 02 Jul 2019];(223):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://gacetadental.com/wp-content/uploads/OLD/pdf/223_CIENCIA_Investigacion_celulas_madre.pdf
22. Otero ML. Terapia con células madres en odontología. INFOMED [Internet]. 2008 [citado 02 jul 2019]. Disponible en: http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/buscar.php?id=14778&iduser=4&id_topic=17
23. Torres Rodríguez LE, Marimón Torres ME, Morejón Álvarez FC, Camacho Díaz R, León Amado L. Autotrasplante de células madre adultas en defecto óseo de rama mandibular por quiste dentígero. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Dic 2011 [citado 02 Jul 2019];15(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400010&lng=es
24. Fuentes Ayala E, Lourido Pérez HC, León Amado L, Quintero Pérez W, Fleitas Vigoa D, Pérez Hernández LY. Uso terapéutico de células madre adultas en enfermedad periodontal. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Dic 2013 [citado 02 Jul 2019];29(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000400012&lng=es
25. Velilla López M, Molina Mascaró E, Miralles Marin A, Garcia López J, Reina del Pozo M, de Castarnallau Castella C. Células madre adultas (mesenquimales y nucleadas). Aplicación al campo de la regeneración óseamaxilar en Implantología. Gac Dent [Internet]. Sep 2006 [citada 02 Jul 2019];173:[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://gacetadental.com/wp-content/uploads/OLD/pdf/173_CIENCIA_Celulas_madre_adultas.pdf
26. 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]. 2010 [citado 02 Jul 2019];48(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20799278>
27. Camejo Suárez M. Ingeniería de tejido en la regeneración de dentina y la pulpa. Acta Odontol Venez [Internet]. 2010 [citado 02 Jul 2019];48(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/1/pdf/art18.pdf>
28. Céspedes Martínez DI, Perona Miguel de Priego G. Futuro de la odontología restauradora. Rev Estomatol Herediana [Internet]. 2010 [citado 02 Jul 2019];20(1):[aprox. 6 p.].

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=421539355008>

29. González M. Aspectos generales en relación al estudio de las células madre dentales.

[tesis]. Tuxpan, Región Poza Rica: Universidad Veracruzana; 2011. [citado 02 Jul 2019]. Disponible en: <http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/30943/1/GlzEspinoza.pdf>

30. Mérida I. Bioingeniería y su aplicación en la ortodoncia. Rev Latinoam Ortod Odontop [Internet]. 2011 [citado 02 Jul 2019];6:[aprox. 5 p.]. Disponible en:

<https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2011/art-6/#>

31. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, et al. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine. PlosOne [Internet]. 2006 Dec [citado 02 Jul 2019];1(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1762318/pdf/pone.0000079.pdf>

32. Pérez Borrego A, Domínguez Rodríguez L, Ilisástigui Ortueta ZT. De la terapia celular a la regeneración periodontal. Rev haban cienc méd [Internet]. Jun 2009 [citado 02 Jul 2019]; 8 (2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200007&lng=es

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200007&lng=es

33. Pérez Borrego A, Ilisástigui Ortueta ZT, Hernández Ramírez P, Domínguez Rodríguez L, González Iglesias AI, Martínez de Pinillo MÁ, et al. Historia de la aplicación de la terapia celular en periodoncia. Rev haban cienc méd [Internet]. Dic 2009 [citado 02 Jul 2019];8(Suppl5):[aprox. 7 p.].

<http://www.revprogaleno.sld.cu/>

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000500002&lng=es

34. Infante Vigil-Escalera A. Avances prometedores en Odontología restauradora cubana. Juventud Rebelde [Internet]. Ene 2016 [citado 02 Jul 2019]. Disponible en:

<http://www.juventudrebelde.cu/suplementos/en-red/2016-01-30/avances-prometedores-en-odontologia-restauradora-cubana>

35. Prósper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. Anales Sis San Navarra [Internet]. Ago 2006 [citado 02 Jul 2019];29(Suppl2):[aprox. 16 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400018&lng=es

36. Luna M. Dientes nuevos a partir de células madre. ABC Salud [Internet]. Feb 2014 [citado 02 Jul 2019];79:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.abc.es/salud/noticias/20140220/abci-celulas-madre-dientes-201402201119.html>

37. Nguyen TT, Mui B, Mehrabzadeh M, Chea Y, Chaudhry Z, Chaudhry K, et al. Regeneration of Tissues of the Oral Complex: Current Clinical Trends and Research Advances. J Can Dent Assoc [Internet]. 2013 [citada 02 Jul 2019];79: [aprox. 9 p.]. Disponible en:

<http://www.jcda.ca/uploads/d1/d1.pdf>

Recibido: 9 de noviembre de 2018

Aprobado: 24 de junio de 2019