

Células madre: un novedoso tratamiento para las periodontitis[★]

Yeilyn de la Caridad López Conde¹, Ailed Cabello Rojo¹, Daniela Mérida Argüés¹, Mildred Martín Pinto^{2*},
Jorge Fernández Cámara³

¹Estudiante de 3^{er} año de Estomatología. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Clínica Estomatológica de San Antonio de los Baños, Artemisa-Cuba.

²Especialista de I grado en Estomatología General Integral. Profesora Asistente. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Clínica Estomatológica de San Antonio de los Baños, Artemisa-Cuba.

³Especialista de I grado en Periodontología. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Clínica Estomatológica de San Antonio de los Baños, Artemisa-Cuba.

[★]Este trabajo se presentó como ponencia de investigación en el XXVIII Fórum Nacional de Ciencias Médicas Cienfuegos 2017.

Recibido: 09/10/17 | Revisado: 27/11/17 | Aceptado: 29/11/17 | Online: 29/12/17

*Correspondencia: (M. Martín Pinto). Correo electrónico: mildredmartin@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo: López YC, Cabello A, Mérida D, Martín M, Fernández J. Células madre: un novedoso tratamiento para las periodontitis. 16 de Abril. 2017;56(266):180-186.

Resumen

La periodontitis constituye la causa fundamental de pérdida dentaria a partir de los 35 años y su prevalencia es muy alta. Numerosos tratamientos han sido empleados, pero sin duda uno de los más novedosos es el empleo de las células madre. Con el objetivo de describir características de las células madre y su empleo en el tratamiento de la periodontitis se analizaron 24 bibliografías. Las células madre gracias a su capacidad de dividirse indefinidamente son fundamentales en la regeneración de tejidos y por ello son empleadas en el tratamiento de esta enfermedad y otros padecimientos con resultados cada vez más prometedores. El tratamiento con células madre garantiza la recuperación de tejidos dañados, desaparición rápida de inflamaciones post-operatorias y permanencia en el tiempo de la salud bucal de los pacientes con periodontitis crónica.

Palabras clave: periodontitis crónica, tratamiento, células madre

Mother cells: a novel treatment for the periodontitis

Abstract

The periodontitis is the fundamental cause of the tooth failure from 35 years old and its prevalence is very high. A lot of treatments have been used but without doubt one of the most newfangled is the use of mother cells. With the objective to describe mother's cells characteristics and its use in the periodontitis treatment, 24 bibliographies were reviewed. Because of mother cells their capacity of dividing indefinitely, are fundamentals in the tissues regeneration, that's why they are used in the treatment of this and others diseases with effects much more promising every time. The treatment with mother cells guarantees the impaired tissues, the fast disappearance of after-surgery inflammations and durability of the oral health in patients with chronic periodontitis.

Keywords: chronic periodontitis, treatment, mother cells

Introducción

Según la Organización Panamericana de la Salud, uno de los problemas de salud bucal que mayor mortalidad dentaria produce durante la vida del individuo después de la caries dental son las periodontopatías. Debido a que son de extensión universal, no hay países ni territorios libres de ellas, afectan indistintamente al sexo femenino y masculino, a cualquier edad, raza, condición económica y social¹.

La periodontitis crónica está causada por infecciones mixtas producidas por un biofilm de bacterias subgingivales. No existe un único patógeno que sea el responsable de la etiopatología de la periodontitis. Esta enfermedad tiene una mayor prevalencia a partir de la cuarta década de la vida, pero puede iniciarse desde edades más tempranas. Se trata de una enfermedad crónica que evoluciona por crisis. Los estudios epidemiológicos indican su distribución universal. Las periodontitis se caracterizan por la presencia de bolsas periodontales y pérdida ósea, con la consecuente movilidad dentaria².

El problema que representa la pérdida ósea en la enfermedad periodontal, que puede llevar a la pérdida dentaria, es objeto de estudio desde hace años. Las técnicas para resolverlo mejoraron con el tiempo, aunque no siempre son totalmente exitosas y en ocasiones resultan sumamente costosas³. En los últimos años se ha hecho evidente la potencialidad de las células madre adultas, entre ellas, las derivadas de la médula ósea. Un aspecto que se debe destacar y que conforma el elemento básico de este tipo de medicina, es que se apoya en los mismos factores intra e intercelulares que el organismo emplea para su autorreparación⁴.

Sobre la base de estos datos, resulta razonable pensar que la terapia celular regenerativa con células madre adultas puede ser de utilidad en el tratamiento de la periodontitis, teniendo en cuenta la posibilidad de regeneración ósea que puede derivar de este tratamiento. Se ha demostrado que el periodonto tiene un gran potencial para ello³. Considerando la amplia utilización que

tiene en la actualidad las células madre en la terapéutica de diferentes enfermedades, se realizó el presente estudio.

Objetivo

Describir características de las células madre y su empleo en el tratamiento de las periodontitis.

Desarrollo

La enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal constituye la principal causa de pérdida dentaria a partir de los 35 años. En Cuba, entre el 60 y 100% de la población padece esta enfermedad y tiene una prevalencia en el mundo de un 93,2%⁵. La enfermedad periodontal es un proceso infeccioso de la encía y del aparato de inserción adyacente, producido por diversos microorganismos que colonizan el área supra y subgingival⁶. Con el nombre genérico de enfermedad periodontal, se agrupa una serie de entidades que afectan los tejidos de protección e inserción del diente, dentro de las cuales se encuentra la periodontitis, proceso inmunoinflamatorio crónico que de no recibir la adecuada atención, lleva, en la mayoría de los casos, a la pérdida dentaria. Existen variantes de la periodontitis y una cadena de sucesos patogénicos compartidos, que varían según su etiología y pronóstico. La más frecuente es la periodontitis crónica del adulto⁵.

Factores de riesgo y manifestaciones clínicas de las periodontitis

Dentro de los factores de riesgo de la periodontitis podemos encontrar gran variedad pero los fundamentales son: la higiene bucal deficiente, los factores genéticos, el tabaquismo y la diabetes mellitus. Se ha demostrado que los individuos con higiene bucal deficiente tienen 10 a 20 veces más probabilidades de padecer periodontitis a cualquier edad. Se encuentra además la microbiota del surco⁷. Los microorganismos periodontales son un factor fundamental en la aparición de esta enfermedad, produciendo una serie de productos tóxicos, como endotoxinas, amoníaco, leucotoxinas, y una serie de

enzimas que producen destrucción de los tejidos periodontales^{8,9}.

Epidemiología

Las enfermedades gingivales y periodontales están catalogadas entre las afecciones más comunes del género humano⁷. La gingivitis afecta aproximadamente 80% de los niños en edad escolar y más de 70% de la población adulta ha padecido de gingivitis, periodontitis o ambas. Los resultados de investigaciones y estudios clínicos revelan que las lesiones producidas por las periodontopatías en las estructuras de soporte de los dientes en los adultos jóvenes son irreparables y que en la tercera edad destruyen gran parte de la dentadura natural⁸.

La prevalencia y gravedad de las periodontopatías varía en función de factores sociales, ambientales, enfermedades bucales y generales y particularmente de la situación de higiene bucal individual. Los primeros signos de las periodontopatías suelen ser evidentes después del segundo decenio de la vida y es común observar destrucciones considerables después de los 40 años⁸.

Prevención

Las acciones preventivas están dirigidas a detener el avance de las enfermedades gingivales y periodontales o evitar su aparición en la población supuestamente sana o con riesgos e incluyen: el control de la placa dentobacteriana como acción preventivo-curativa que interesa a toda la estomatología, diagnóstico y tratamiento precoz e interferencia en el avance de las enfermedades periodontales, la detección y eliminación de los posibles factores de riesgo, así como la profilaxis bucal que incluye tartrectomía (eliminación de todos los depósitos ya sean calcificados, blandos o manchas extrínsecas sobre las superficies dentarias y posterior pulido de las superficies dentarias), detección y eliminación de hábitos nocivos, exploración clínica de caries y tratamiento de las mismas y valorar condición de riesgo de las fuerzas oclusales lesivas⁸.

Tratamiento

Varios estudios demostraron que con el tratamiento quirúrgico y control de placa dentobacteriana cada dos semanas, se podía controlar de manera efectiva tanto la gingivitis como la periodontitis. Pero estas no son las únicas variantes existentes para el tratamiento de la periodontitis pues actualmente se han desarrollado investigaciones acerca del uso de las células madre en la terapia periodontal².

La estomatología ha comenzado una nueva era en la cual los nuevos enfoques terapéuticos como la terapia génica, la ingeniería tisular y la medicina regenerativa ampliarán el arsenal de posibilidades para los pacientes. Un médico estomatólogo cubano puede ser considerado pionero de la medicina regenerativa en Cuba, el Dr. Luís Carlos García Gutiérrez, pues en 1954 hizo en un paciente el trasplante exitoso del folículo dentario de su tercer molar en el sitio de extracción de un primer molar, donde ese folículo se desarrolló con todas las características del molar extraído^{10,11}.

Las células madre son células que se encuentran en todos los organismos multicelulares y que tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas, además de autorrenovarse para producir más células madre. En los mamíferos, existen diversos tipos de células madre que se pueden clasificar teniendo en cuenta su potencia, es decir, el número de diferentes tipos celulares en los que puede diferenciarse.

En los organismos adultos, las células madre y las células progenitoras actúan en la regeneración o reparación de los tejidos del organismo. Estas pueden hallarse en muchos tejidos del cuerpo, como la médula ósea, la grasa, la sangre y otros órganos como el corazón. Pueden encontrarse células madre inmaduras en el embrión, así como en la sangre del cordón umbilical de un bebé recién nacido¹².

Tipos de células madre

Teniendo en cuenta su potencia, las células madre pueden dividirse en cuatro tipos:

- Células madre totipotentes. Pueden crecer y formar un organismo completo, tanto los componentes embrionarios (como por ejemplo, las tres capas embrionarias, el linaje germinal y los tejidos que darán lugar al saco vitelino), como los extraembrionarios (como la placenta). Es decir, pueden formar todos los tipos celulares. La célula madre totipotente por excelencia es el cigoto, formado cuando un óvulo es fecundado por un espermatozoide¹².
- Células madre pluripotentes. No pueden formar un organismo completo, pero sí cualquier otro tipo de célula correspondiente a los tres linajes embrionarios. Pueden, por tanto, formar linajes celulares. Se encuentran en distintas etapas del desarrollo embrionario. Las células madre pluripotentes más estudiadas son las células madre embrionarias que se pueden aislar de la masa celular interna del blastocisto. El blastocisto está formado por una capa externa denominada trofoblasto, formada por unas 70 células, y una masa celular interna constituida por unas 30 células que son las células madre embrionarias que tienen la capacidad de diferenciarse en todos los tipos celulares que aparecen en el organismo adulto, dando lugar a los tejidos y órganos. En la actualidad se utilizan como modelo para estudiar el desarrollo embrionario y para entender cuáles son los mecanismos y las señales que permiten a una célula pluripotente llegar a formar cualquier célula plenamente diferenciada del organismo¹².
- Células madre germinales. Son células madre embrionarias pluripotentes que se derivan de los esbozos gonadales del embrión. Estos esbozos gonadales se encuentran en una zona específica del embrión denominada cresta gonadal, que dará lugar a los óvulos y espermatozoides. Tienen una capacidad de diferenciación similar a las de las células madre embrionarias, pero su aislamiento resulta más difícil. Hoy se pueden manipular células humanas de adulto y generar células con pluripotencialidad inducida, las cuales poseen el mismo potencial de crecimiento y diferenciación de las células madre embrionarias, e

irán sustituyendo o ampliando con creces las posibilidades biotecnológicas soñadas para las embrionarias¹².

- Células madre multipotentes. Son aquellas que sólo pueden generar células de su misma capa o linaje de origen embrionario (por ejemplo: una célula madre mesenquimal de médula ósea, al tener naturaleza mesodérmica, dará origen a células de esa capa como miocitos, adipocitos u osteocitos, entre otras). Otro ejemplo son las células madre hematopoyéticas, las cuales son células madre de la sangre que puede diferenciarse en los múltiples tipos celulares de la sangre¹².
- Células madre unipotentes. También llamadas células progenitoras son células madre que tiene la capacidad de diferenciarse en sólo un tipo de células. Por ejemplo las células madre musculares, también denominadas células satélite sólo pueden diferenciarse en células musculares¹².

Además de por el criterio de potencia, las células madre también pueden clasificarse en cuanto a si se encuentran en el embrión o en tejidos adultos¹². Actualmente se trabaja en la investigación con células madre embrionarias y células madre adultas. Aunque las investigaciones con células madre embrionarias aportan resultados muy prometedores estos, generalmente, se encuentran en fase de investigaciones básicas y ensayos preclínicos, mientras que las células madre adultas pasaron rápidamente a la aplicación clínica y en la actualidad existen diferentes publicaciones que avalan su utilidad³.

En la actualidad el tratamiento con células madre se considera un avance de la medicina contemporánea y un pilar fundamental en el surgimiento de la medicina regenerativa. Una contribución a la rápida aplicación de este tipo de medicina fue el conocimiento de que las células madre adultas poseían una capacidad regenerativa mayor de lo que convencionalmente se aceptaba, pues se evidenció que estas podían dar lugar a células de diferentes tejidos del organismo, entre ellas el tejido óseo¹³.

El problema que representa la pérdida ósea en la enfermedad periodontal, que puede llevar a la pérdida dentaria, es objeto de estudio desde hace años. Nuevos planteamientos, basados en el conocimiento de la biología molecular y celular en el desarrollo y regeneración periodontal, ofrecen interesantes alternativas a los tratamientos actuales¹⁴. El tratamiento con células madre en Cuba garantiza la recuperación de tejidos dañados, desaparición rápida de inflamaciones post-operatorias y permanencia en el tiempo de la salud bucal de los pacientes con periodontitis crónica.

Cuando se aplica la medicina regenerativa en los defectos óseos provocados por la enfermedad periodontal se observa la formación de un nuevo hueso en perfecto estado y la rápida recuperación de su tejido circundante. Es necesario destacar la rápida evolución clínica, y en la evolución a los siete días, la coloración rosa coral y ausencia de inflamación. Para la explicación de este hecho se toman en cuenta los posibles mecanismos de acción de las células madre implantadas que pudieran explicar los rápidos cambios clínicos iniciales que podrían estar relacionados con la liberación de factores de crecimiento, entre ellos, citocinas, con capacidad antiinflamatoria, angiogénica y vasodilatadora, entre otras funciones; elementos estos que pueden tener una capacidad autocrina al actuar sobre las propias células implantadas; y también paracrina, por su acción sobre las células vecinas al tejido que fue implantado con células madre¹³⁻¹⁶.

Terapéutica basada en evidencias

En el campo de la estomatología cubana es necesario destacar la relevante labor realizada por Pérez Borrego *et al*¹⁶ en terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas, aplicada en pacientes afectados por periodontitis, en quienes obtuvieron resultados sorprendentes. Así, de los 84 pacientes 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 se encontró una evidente disminución de dientes afectados y 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^{13,16,17}.

Pérez^{3,13} apoya la posibilidad de obtener mejoría en los pacientes con periodontitis, con probabilidades de mejores corolarios al año de evolución, y justifica plenamente continuar la investigación con un número mayor de pacientes, que pueda aportar mayores evidencias para la utilización de este nuevo proceder terapéutico. No se reportan manifestaciones secundarias al tratamiento regenerativo^{3,13,15,16,18,19}.

Diversas investigaciones han mostrado la efectividad de las células madre, no sólo en la periodontitis sino en otras afecciones relacionadas con la estomatología. Estas pueden ser una alternativa para tratar las deficiencias mandibulares, trastornos de la articulación temporomandibular (ATM), la fisura del paladar, labio leporino entre otras^{17,20}. Los avances recientes en la identificación y caracterización de células madre dentales y las estrategias de la ingeniería tisular dentaria, sugieren que en la próxima década la bioingeniería se acercará a la creación de tejidos dentales, y se demostrará que puede proveer un tratamiento seguro y que justifique el costo-beneficio²¹⁻²⁴.

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 realizadas²¹⁻²⁴ 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.

Regeneración de dientes

En estudios realizados a nivel experimental²¹⁻²⁴ 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.

Conclusiones

La periodontitis constituye la causa fundamental de pérdida dentaria en los adultos. El uso de células madre constituye una novedosa alternativa en el tratamiento de esta enfermedad y en los estudios realizados se ha evidenciado buena evolución clínica de los pacientes.

Autoría

Todos los autores participaron en igual medida en la realización del estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

1. Traviesas EM, Seoane AM. Prevalencia y gravedad de las periodontopatías en adultos jóvenes del municipio Artemisa en relación con la práctica del tabaquismo. *Rev Cubana Estomatol* [revista en la Internet]. 2007 Jun [citado 2016 Feb 10];44(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072007000200003&lng=es
2. Escudero-Castaño N, Perea-García MA, Bascones-Martínez A. Revisión de la periodontitis crónica: evolución y su aplicación clínica. *Av Periodon* [revista en la Internet]. 2008 Abr [citado 2016 Feb 10]; 20(1):27-37. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852008000100003&lng=es
3. Pérez A, Domínguez L, Ilisástigui ZT, Hernández P. Utilización de células madre en el tratamiento de defectos óseos periodontales. *Rev Cubana Estomatol* [revista en la Internet]. 2009 Dic [citado 2016 Feb 09];46(4):122-128. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000400012&lng=es
4. Arrieta KM, Díaz A, González F. Prevalencia de caries y enfermedad periodontal en estudiantes de odontología. *Rev Cubana Estomatol* [revista en la Internet]. 2011Mar [citado 2016 Feb 10];48(1):6-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072011000100003&lng=es
5. Betancourt K, Barciela J, Guerra J, Cabrera N. Uso de células madre en el complejo bucofacial. *AMC* [revista en la Internet]. 2012 Oct [citado 2016 Feb 09];16(5):651-661. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000500015&lng=es
6. Carini F, MenchiniFabris 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.
7. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2000 Nov. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852008000100003&lng=es
8. Rosales M, Marín ME, Méndez A, Guillaume V, Echarry O, Mojaiber A, et al. Capítulo 4: Guías Prácticas clínicas de enfermedades gingivales y periodontales. En: Colectivo de autores. *Guías Prácticas de Estomatología*. La Habana: Ciencias Médicas; 2013.
9. Pérez LY, De Armas A, Fuentes E, Rosell F, Urrutia D. Prevalencia de enfermedad periodontal y factores de riesgo asociados: Policlínico «Pedro Borrás», Pinar del Río. *Rev Ciencias Médicas* [revista en internet]. abril 2011;15(2). Disponible en: [http://www.publicaciones.pri.sld.cu/rev-fcm/rev-fcm15-2/Rfv15\(2\)/040211.html](http://www.publicaciones.pri.sld.cu/rev-fcm/rev-fcm15-2/Rfv15(2)/040211.html)
10. Hernández-Ramírez P. Reflexiones sobre la introducción y desarrollo de la terapia celular en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en la Internet]. 2013 Sep [citado 2016 Mar 03];29(3):304-306. Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300011&lng=es
11. Cruz-Tamayo F. ¡Que no se detenga la ola regenerativa! Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013;29(1).
 12. Hernández P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. Rev Cubana Med [revista en la Internet]. 2011. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852008000100003&lng=es
 13. Pérez A, Ilisástigui ZT, Hernández P, Forrellat M, Fernández N, González AI, et al. Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis. Rev Haban Cienc Méd [revista en la Internet]. 2013 Jun [citado 2016 Feb 09];12(2):227-236. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2013000200010&lng=es
 14. Rendón J, Jiménez LP, Urrego PA. Células madre en odontología. CES en Odontología [Internet]. 2011. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2013000500030&lng=es
 15. 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 [revista en la Internet]. 2013 Dic [citado 2016 Feb 09];29(4):419-425. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000400012&lng=es
 16. Pérez A, Ilisástigui O ZT, Hernández P, Domínguez L, González AI, Martínez MD, et al. Historia de la aplicación de la terapia celular en Periodoncia. Rev Habanera Cienc Méd. 2009 [citado 22 Mar 2016];8(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000500002
 17. Hernández P. Células Madres en Cuba. Medicina Regenerativa [Internet]. La Habana: INFOMED; 2010. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2081000500057&lng=es
 18. Quevedo JL, Mayedo Y. Estudios con células madre en periodoncia. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas Holguín. 2013;17(1).
 19. Torres L, Marimón ME, Morejón FC, Camacho R, León L. Autotrasplante de células madre en defecto óseo de rama mandibular por quiste dentígero. Rev Ciencias Médicas. 2011 [citado 22 Mar 2016];15(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942011000400010&script=sci_arttext
 20. Veitia F, Arce MA, Hernández VJ. La terapia celular en la enfermedad periimplantaria. Primera experiencia en Villa Clara. Medicent Electrón. 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
 21. Nieto R. Ingeniería de tejidos oro-faciales elaborado por transdiferenciación de células troncales mesenquimales humanas [Internet]. España: Universidad de Granada; 2010 [citado 15 Oct 2011]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/4933>
 22. Morales D. Aspectos generales de la medicina regenerativa en Estomatología. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2014 Jun [citado 2016 Ago 26];51(2):206-223. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072014000200009&lng=es
 23. Santiago E, LaO N, Urgellés Y, Riesgo Y, Alí NA. Ventajas y usos de las células madre en estomatología. MEDISAN [Internet]. 2014 Sep [citado 2016 Ago 26];18(9):1282-1292. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900014&lng=es
 24. González LJ, Font A, Nova J. Investigación con células madre de origen dentario. Actualización. Rev Gaceta Dental. 2011;22(3).