

Aspectos generales de la medicina regenerativa en Estomatología

General aspects of regenerative medicine in Dentistry

MSc. Dra. Denia Morales Navarro

Facultad de Estomatología. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el actual renacimiento y auge de la medicina regenerativa y el conocimiento de la amplia gama de posibilidades terapéuticas que brinda a la ciencia estomatológica, cobra creciente interés.

Objetivo: realizar una revisión bibliográfica sobre la medicina regenerativa en la rama estomatológica en sus aspectos generales.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica en el periodo comprendido entre abril y mayo de 2013. Se evaluaron revistas de impacto de *Web of Sciences* (36 revistas) y 3 revistas cubanas. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed y Scielo con la utilización de descriptores como "*regenerative medicine dentistry*", "*stem cells*", "*tissue engineering*" y su contraparte en español. Se incluyeron artículos en idioma inglés y español y publicaciones de los últimos 5 años, con solo 1 artículo con mayor tiempo de publicación. Se obtuvieron 120 artículos. El estudio se circunscribió a 56 que enfocaron estas temáticas de manera más integral. Se revisó un libro.

Resultados: al analizar el comportamiento de los artículos respecto a su representatividad en las diferentes revistas científicas donde fueron publicados, 7,02 % 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 dispersa entre las otras revistas.

Conclusiones: el conocimiento de los cimientos teóricos de la medicina regenerativa empleados para reemplazar, por células sanas, a las células dañadas por diversos procesos en determinados tejidos, justifica la potencialidad de su empleo en la profesión estomatológica bajo el correcto manejo de los conceptos de medicina regenerativa, células madre (con sus mecanismos de acción, tipos,

fuentes de obtención), factores solubles, trasplante de genes e ingeniería de tejidos.

Palabras clave: medicina regenerativa, Estomatología, células madre, ingeniería tisular, factores solubles, trasplante de genes.

ABSTRACT

Introduction: the current revival and development of regenerative medicine and its wide range of therapeutic possibilities in dentistry is a topic of growing interest.

Objective: carry out a bibliographic review about the general aspects of regenerative medicine in dentistry.

Methods: a bibliographic review was performed which covered the period April-May 2013. An evaluation was conducted of high impact journals from the Web of Sciences (36 journals) and 3 Cuban journals. Databases from reference systems such as MEDLINE, PubMed and Scielo were consulted with the aid of search terms like "regenerative medicine dentistry", "stem cells", "tissue engineering" and their Spanish counterparts. The review included papers in English and Spanish, and publications from the last five years. Only one paper had been published before that period. Of the 120 papers obtained, the reviewers selected the 56 which approached the study topic in a more comprehensive manner. One book was reviewed.

Results: an analysis of the representativeness of papers in the scientific journals where they were published showed that 7,02 % corresponded to the Cuban Journal of Hematology, Immunology and Hemotherapy, a sign of the importance awarded to the subject in the country. The remaining papers were scattered among the other journals.

Conclusions: knowledge about the theoretical foundations of regenerative medicine as applied to the substitution of healthy cells for cells damaged by various processes in certain tissues, justifies its potential use in dentistry, based on the correct application of the concepts of regenerative medicine, stem cells (including its action mechanisms, types, sources), soluble factors, gene transplantation and tissue engineering.

Key words: regenerative medicine, dentistry, stem cells, tissue engineering, soluble factors, gene transplantation.

INTRODUCCIÓN

Los defectos en los tejidos bucales y craneofaciales, como resultado de trauma, anomalías congénitas, la resección oncológica o enfermedades deformantes, constituyen un desafío. La restauración de estos tejidos es un tema desafiante para la clínica, las ciencias básicas y la ingeniería. Las deformidades estéticas pueden provocar fallas estructurales bucales y craneofaciales que logran ser perturbadoras para el paciente y afectar la función, por lo que la restitución de la estructura, la función, la estética y el alivio del dolor deben ser gestionados eficazmente por constituir problemas de tratamiento que suelen ser más complejos que en otras partes del cuerpo.¹

El actual renacimiento y auge de la medicina regenerativa y el conocimiento de la amplia gama de posibilidades terapéuticas que brinda a la ciencia estomatológica, cobra creciente interés para el gremio, constantemente interesado en la reconstrucción del sistema estomatognático y la restitución del equilibrio biopsicosocial de cada paciente, para con esto lograr la restitución de la salud, como concepto integrador.

El conocimiento de las bases teóricas de cada ciencia debe ser la motivación en la gestión del conocimiento científico, por lo que nos sentimos interesados en realizar una revisión bibliográfica sobre la medicina regenerativa en la rama estomatológica en sus aspectos generales.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de revisión bibliográfica sobre la medicina regenerativa en la rama estomatológica en sus aspectos generales. Esta revisión se realizó en Internet, en el periodo comprendido entre abril de 2013 y mayo de 2013. Se evaluaron revistas de impacto de la *Web of Scienes* relacionadas con este tema (36 revistas): *Journal of Oral Rehabilitation*, *Regenerative Medicine*, *Medicina oral*, *patología oral y cirugía bucal*, *Biotechnology Advances*, *Stem Cells International*, *Brazilian Dental Journal*, *Iran Red Crescent Medical Journal*, *Bio Research Open Acces*, *PLoS One*, *Expert Reviews Proteomics*, *Theranostics*, *Journal of The Royal Society Interface*, *Biomaterials*, *Comprehensive Biotechnology*, *Discovery Medicine*, *Journal of Prosthodontic Research*, *Archives of Oral Biology*, *Open Dental Journal*, *Journal of Endodontics*, *International Journal of Oral Science*, *Korean Journal of Orthodontics*, *Oral Surgery*, *Oral Medicine*, *Oral Pathology*, *Oral Radiology and Endodontology*, *Stem Cell Research & Therapy*, *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, *Cellular and Molecular Life Sciences*, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *Journal of Applied Oral Science*, *Burns*, *In Vitro Cellular & Develomental Biology*, *Animal*, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, *Journal of Controlled Rele*, *Oral Diseases y Clinical Oral Implants Research*. Se analizaron, además, la Revista Habanera de Ciencias Médicas, la Revista Cubana de Medicina y la Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia (3 revistas). La búsqueda se realizó en artículos publicados en los últimos 5 años. Se incluyó solo un artículo con mayor tiempo de publicación. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como MEDLINE, PubMed y Scielo, con la utilización de descriptores como "*regenerative medicine dentistry*", "*stem cells*", "*tissue engineering*" y su contraparte en español. Se incluyeron artículos tanto en idioma inglés como en español, y publicaciones de los últimos 5 años. Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 120 artículos, que fueron tamizados con el propósito de conservar solo los que describieran los elementos básicos generales de la medicina regenerativa y más aún aquellos que se refirieran al tema con un enfoque estomatológico. De esta manera el estudio se circunscribió a 56 artículos que enfocaron estas temáticas de manera más integral. Se revisó un libro publicado en los últimos 5 años.

Para el procesamiento de la información se elaboró un cuaderno de recolección de datos, a través de Microsoft Office Excel 2010, donde se confeccionó un documento que recogió todas las revistas analizadas y la cantidad de artículos de esta temática encontrados en ellas.

MEDICINA REGENERATIVA

Muchos han sido los criterios emitidos sobre la medicina regenerativa. Según *Niemansburg*², es un término sombrilla para un conjunto de abordajes innovadores que se centran en la capacidad del cuerpo de recuperación de tejidos dañados o degenerados, mientras que *Wang*³ considera que la medicina regenerativa constituirá la nueva revolución de la salud.

*Pérez Borrego*⁴ define la medicina regenerativa como la disciplina médica que se ha basado fundamentalmente en los nuevos conocimientos sobre las células madre (CM) y en su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos. Sostiene que 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 autoreparación.

La medicina regenerativa se sustenta en la terapia celular, en la administración de elementos subcelulares y en la ingeniería de tejidos, que son empleados para reemplazar, por células sanas, a las células dañadas por diversos procesos en determinados tejidos.^{4,5}

El Dr. C. *Porfirio Hernández Ramírez*⁶, pionero del estudio y aplicación clínica en Cuba de la medicina regenerativa, y actual miembro del grupo nacional de medicina regenerativa del MINSAP, considera que la medicina regenerativa es una rama de la medicina que se ha desarrollado considerablemente en los últimos años. Los avances en este campo se han vinculado estrechamente con los nuevos conocimientos adquiridos sobre las CM y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos. Esto produjo inicialmente cierta confusión que llevó a considerar la medicina regenerativa como una nueva disciplina, cuando en realidad lo nuevo eran los crecientes conocimientos adquiridos en los últimos años sobre la biología y potencialidades de las CM.

Ante esta variedad de criterios, algunos expertos en la materia han propuesto una definición con un carácter más integral y que pueda ser más esclarecedora: campo interdisciplinario emergente de investigación y aplicaciones clínicas centrado en la reparación, reemplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar una función dañada por cualquier causa, incluyendo defectos congénitos, trauma y envejecimiento. Utiliza una combinación de varios procedimientos tecnológicos que van más allá del trasplante tradicional y las terapias sustitutivas. Estos procedimientos pueden incluir, aunque no están limitados a ellos, el uso de moléculas, terapia génica, trasplante de CM, ingeniería de tejidos y terapia celular avanzada como la reprogramación celular.

La medicina regenerativa es una rama médica multidisciplinaria relacionada con diferentes áreas de la biomedicina con las que mantiene estrechos vínculos.⁶

Lejos estaba de imaginar el Dr. *Luis Carlos García Gutiérrez*, conocido como *Fisín*, hoy con 94 años de edad, que transcurridos más de 50 años de aquel día en que trasplantara un folículo dentario a un alveolo, su nombre se inmortalizaría como iniciador en Cuba de una modalidad terapéutica cuyas potencialidades son mucho mayores de lo que podemos imaginar hoy: la medicina regenerativa.⁷

CÉLULAS MADRE

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 microecológicas que les permitan proliferar y diferenciarse.⁸

Desde el punto de vista de su capacidad reproductiva y funcional, las CM se han definido como aquellas que pueden dividirse simultáneamente para mantener, por un lado, su auto-renovación, con producción de más CM semejantes a esta, y por otro lado generar células hijas comprometidas con diferentes linajes celulares que se diferencian en diferentes grupos de células especializadas, no solo morfológicamente, sino funcionalmente.⁹⁻¹⁵ Se les ha atribuido otra propiedad, la capacidad de implantación persistente, tanto en tejidos dañados como en sanos.⁹ Son responsables del crecimiento, la homeostasis y la reparación de muchos tejidos.¹⁶

Los términos aplicados en español para identificar estas células son variados. Inicialmente se usó el término del inglés, *stem cell*, pero después se han introducido diversos, entre estos los de CM, células troncales, células tronco, células estaminales, y en algunos casos células precursoras y células progenitoras.⁹ De acuerdo con su origen (o según su estado evolutivo), hay dos tipos principales de CM: las embrionarias y las posnatales o adultas.⁸

La potencialidad representa la capacidad y posibilidades de diferenciación de las células. De acuerdo con su potencial las CM se clasifican en totipotentes, pluripotentes y multipotentes. Las multipotentes son aquellas que en las condiciones apropiadas pueden formar un individuo completo, pues pueden producir tejido embrionario y extraembrionario. Las pluripotentes son las que tienen la habilidad de diferenciarse en tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo). Las multipotentes pueden diferenciarse en varios tipos celulares, pero no en todas las células de los diferentes linajes.⁹

Las CM pluripotentes inducidas (CMPi) son células adultas que son reprogramadas para ser semejantes a CM embrionarias. La capacidad de pluripotencialidad de estas ha provocado mucho entusiasmo en los últimos años por su amplio potencial clínico de aplicación en medicina regenerativa. Adicionalmente, han servido de modelo para el estudio de los tempranos estadios de la embriogénesis.^{17,18}

Según *Hazeltine*,¹⁹ las CM pluripotenciales, que incluyen las CM embrionarias y las CMPi, ofrecen una potencial fuente de células para la investigación, estudio de drogas y aplicaciones en medicina regenerativa por su capacidad única de auto-renovarse y diferenciarse en células somáticas de cualquier tipo. *Reiland*²⁰ sostiene que tanto las CM embrionarias como las CMPi tienen un gran potencial como modelos de sistemas para el entendimiento de la diferenciación y función de tejidos, para test de toxicidad, estudio de drogas y para terapias de trasplante celular. Mientras, *Boyd*²¹ considera que las CMPi permiten crear modelos humanos de enfermedades, lo que constituye un paso de gran importancia para el empleo de los productos de estas células en la clínica, al permitir proveer inicialmente una útil prueba *in vitro* para el estudio de medicamentos. Sin embargo, *Gu*²² cree que la biología de estas sigue siendo no del todo comprendida a pesar de los avances significativos en el campo. *Kooreman*²³ nos hace reflexionar sobre el obstáculo que constituye el riesgo de formación de teratomas en la aplicación clínica de estas.

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 auto-renovación, 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, incluyendo las que pueden estar en un estado quiescente o "dormidas" en un "área de penumbra".

En algunos casos en que se ha realizado una aplicación local de CM, se ha producido un incremento sérico de determinadas citocinas que pudiera ser secundario a un aumento de la secreción por las CM implantadas, que rebasa el ambiente puramente local. Quizás estos factores solubles circulantes puedan ejercer su acción sobre células diana también afectadas, pero distantes del sitio de implantación de las CM y que representaría un efecto telecrino.⁶

CM mesenquimales (CMM)

Son células adultas multipotentes, con morfología fibroblastoide y plasticidad hacia diversos linajes celulares como condrocitos, osteocitos y adipocitos. Estas pueden ser aisladas y expandidas en medio de cultivo por sus propiedades de adhesión al plástico, diferenciación y proliferación *in vitro*.²⁴ Han sido aisladas a partir de una variedad de tejidos adultos y son consideradas como una fuente ideal para la terapia basada en células, por presentar propiedades únicas, tales como ser multipotentes²⁵⁻²⁷ y tener funciones inmunomoduladoras.²⁸ Estudios de investigación básica y preclínica se ha efectuado para superar las deficiencias clínicas.²⁹

Son un excelente candidato para la terapia de células porque:²⁵

1. Son fácilmente accesibles y pueden ser aisladas y expandidas *in vitro* a escalas clínicas en un período relativamente corto, mientras se mantiene la estabilidad genética.
2. Se pueden biopreservar con pérdida mínima de potencia y almacenar hasta su uso.
3. Las humanas son hipoimmunogénicas.
4. Puede ser factible que se administren por vía intravenosa.

Inmunomodulación

Las propiedades inmunomoduladoras de las CMM se han identificado recientemente en los animales y los seres humanos y pueden estar relacionados con efectos terapéuticos tales como la angiogénesis, antiinflamación y antiapoptosis. Informes recientes sugieren que tienen baja inmunogenicidad inherente. Las propiedades inmunomoduladoras de estas células pueden hacerlas más atractivas que otros tipos para algunas aplicaciones en el trasplante celular.³⁰

Por la capacidad inmunomoduladora que poseen, pueden evitar el rechazo alogénico mediante diferentes mecanismos. Numerosos estudios han demostrado que no permiten el reconocimiento de antígenos al interferir en la función de las células dendríticas y de los linfocitos T, por lo que tienen un efecto inmunosupresor local por su capacidad de secretar citocinas. Este efecto se potencia cuando las células son expuestas a un medio con actividad inflamatoria o caracterizada por la presencia de altos niveles de interferón gamma. En estudios *in vitro* se ha demostrado que no expresan los antígenos del sistema principal de histocompatibilidad de clase II, lo que indica que constituyen un potencial terapéutico en la enfermedad injerto contra huésped porque pueden reducir o suprimir las reacciones inmunes inducidas. Se ha indicado que pueden inhibir la proliferación de linfocitos inducida por aloantígenos y mitógenos como fitohemaglutinina y concavalina A, así como su activación por anticuerpos anti CD3 y CD28. También se ha señalado que pueden inhibir la expresión de moléculas involucradas en la presentación de antígenos y en cultivo con células mononucleares de sangre periférica, incrementan la proporción de subpoblaciones de linfocitos T con fenotipo de células reguladoras.

Las CMM *in vitro* pueden inhibir la proliferación de los linfocitos T y B, apoyan el desarrollo de células T reguladoras, disminuyen la actividad lítica de las células citotóxicas naturales o asesinas naturales y de los linfocitos T citotóxicos e inhiben la diferenciación de monocitos en células dendríticas.²⁴

Fuentes de CM

- CM adultas

En el campo de la Odontología se han identificado muchas fuentes en la región bucal y maxilofacial. Estas células se cree que residen en una zona específica de cada tejido, es decir, un "nicho de CM".

- CMM de médula ósea

La matriz ósea adulta contiene pocas células progenitoras multipotentes. A pesar de su heterogeneidad, poseen una alta capacidad replicativa y la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células del tejido conectivo.

- Células madre óseas (CMO) bucofaciales

A pesar de la cresta ilíaca ha servido como la fuente primaria de CMO hasta la fecha, CMO humanas también pueden ser aisladas de aspirado de médula ósea bucofacial obtenidos durante los procedimientos quirúrgicos dentales, tales como

el tratamiento de implantes dentales, extracción de terceros molares y exéresis de quistes. Estas células derivadas de huesos bucofaciales se pueden obtener hasta los 62 años, no afectando esta variable el patrón de expresión génica.

Se ha observado mayor capacidad de proliferación y diferenciación osteogénica de CMO bucofaciales en comparación con las de cresta ilíaca en la región craneofacial. Por otra parte, el potencial adipogénico de CMO bucofaciales es menor que el de las ilíacas, lo que puede disminuir la formación desfavorable de grasa durante la regeneración del tejido óseo. Sin embargo, el volumen de colección de médula ósea bucofaciales menor (0,03 a 0,5 mL) que de la médula ósea de cresta ilíaca. Por lo tanto, un protocolo de la expansión de células fiable y segura debe ser establecido cuando se utilizan para los ensayos clínicos.

- CM derivadas de tejido dental

Varias fuentes de CM se han identificado en los tejidos dentales humanos, y ellas se han caracterizado ampliamente. En 2000, las CM dentales humanas adultas se identificaron por primera vez en la pulpa dental. Posteriormente fueron también aisladas de la pulpa dental de los dientes deciduos humanos.^{30,31}

Con el descubrimiento de las CM adultas de la pulpa dental surge el uso de una nueva población en la cavidad oral, enfatizando la investigación en el campo de la ingeniería de los tejidos dentales.³² La pulpa dental parece ser una fuente alternativa y más fácilmente disponible.

La principal ventaja, según *Lizier*³³, de utilizar CM de dientes exfoliados es que se puede conseguir de forma no invasiva. Los dientes deciduos son rutinariamente extraídos en la infancia y generalmente desechados como residuo médico sin ningún tipo de preocupación ética.

*Nakamura*³⁴ considera que a pesar de los extensos informes sobre CM de la pulpa dental, las características y el perfil de expresión génica de CM de dientes exfoliados siguen siendo poco conocidos.

El ligamento periodontal es otra fuente de CMM adultas en los tejidos dentales y estas se pueden aislar de los dientes extraídos. Ellas han demostrado la capacidad de regenerar los tejidos periodontales en modelos animales experimentales.³⁰

*Seong*³⁵ plantea que los estudios sobre estas células son pocos aún y que se basan en el aislamiento en terceros molares no erupcionados, que no son fáciles de obtener en las clínicas. Según *Choi*,³⁶ recientemente varias investigaciones informaron de la pluripotencia de las células del ligamento periodontal y que se encontró que las células en el ligamento periodontal expresan marcadores de CMM de médula ósea.

Se han identificado CM en los tejidos dentales en "desarrollo", tales como el folículo dental, mesénquima dental y papila apical. El folículo dental, el cual es un saco dental que contiene el diente en desarrollo, es capaz de formar el ligamento periodontal y contiene las CM del folículo dental.³⁰ *Honda*³⁷ piensa que esta es una atractiva fuente, recientemente identificada de células precursoras multipotentes, para la ingeniería de tejidos debido a la facilidad de la cosecha celular. El folículo dental humano obtenido entre las edades de 18 y 25 años

contiene al menos 3 poblaciones celulares distintas que exhiben morfologías celulares muy diferentes, patrones de expresión génica, potencial de diferenciación y potencial de mineralización en condiciones de cultivo definidas.

Las CM de la papila apical se encuentra en el tejido papila en la parte apical de las raíces de los dientes en desarrollo. Se sugiere que "en desarrollo" los tejidos dentales puede proporcionar una mejor fuente de CM inmaduras que los tejidos dentales "desarrollados". Cabe señalar que estos tejidos suelen ser descartados en la clínica como desechos médicos y por lo tanto presentan una fuente particularmente atractiva debido a su disponibilidad. Por eso, muchos grupos de investigación han utilizado CM dentales para aclarar diversos fenómenos biológicos y establecer posibles aplicaciones clínicas. Sin embargo, estas células son heterogéneas con diferentes estados de diferenciación, ya que incluyen verdaderas células "madre", células progenitoras y posiblemente fibroblastos. Por lo tanto, es necesario clasificar de manera eficaz y purificar estas células para prevenir resultados clínicos inesperados.

- CM derivadas de la mucosa bucal

Hasta la fecha, dos tipos diferentes de CM adultas se han identificado en la mucosa bucal. Una de ellas son los progenitores epiteliales bucales, que son una subpoblación de queratinocitos bucales pequeños (menor que 40 micras). Aunque estas células parecen ser las CM equipotencial, es decir, que solo puede desarrollarse en células epiteliales, que poseen clonogenicidad y la capacidad de regenerar un injerto de mucosa bucal altamente estratificada y bien organizada *ex vivo*, lo que sugiere que pueden ser útiles para el injerto intrabucal. Otras CM en la mucosa bucal se han identificado en la lámina propia de la encía. Estas células exhiben clonogenicidad, auto-renovación y una capacidad de diferenciación multipotente similar a las del hueso. Proliferan más rápidamente que las óseas, muestran una morfología estable y no pierden sus características con pases prolongados.

- CM derivadas de periostio

Histológicamente, el periostio se compone de dos capas distintas y hasta cinco claramente diferentes regiones funcionales cuando se disocia enzimáticamente y se cultiva. El área exterior contiene principalmente fibroblastos y fibras elásticas, y la zona interior contiene CM, células progenitoras osteogénicas, osteoblastos y fibroblastos, así como microvasos y los nervios simpáticos. Aunque la población heterogénea de células aisladas a partir del periostio parece sufrir preferentemente diferenciación osteogénica, estas células son capaces de diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condrocitos. El potencial osteogénico robusto de las células derivadas de periostio ha inspirado a estomatólogos a utilizar el periostio bucofacial para la regeneración ósea.

- CM derivadas de glándulas salivales

A pesar que la existencia de CM de las glándulas salivales ha sido sugerida por los estudios *in vivo*, no se ha identificado una CM individual que dé lugar a todos los tipos de células epiteliales dentro de la glándula.

- CM derivadas de tejido adiposo

Estas células son una fuente alternativa para la regeneración ósea. De hecho, la viabilidad de la utilización de CM autólogas de tejido adiposo para la regeneración ósea bucofacial y la colocación del implante se ha demostrado.²⁹

*Broccaioi*³⁹ defiende que el tejido adiposo en la zona facial puede ser fácilmente removido con mínimo disconfort y complicaciones para el paciente. El autor logra el aislamiento de CM de esta fuente con un comportamiento semejante al de otras células provenientes de tejido adiposo de diferentes partes del cuerpo.

- CM epiteliales dentales

No se dispone de información para que las CM epiteliales dentales en los seres humanos. El principal problema es que las células epiteliales dentales, tales como ameloblastos y ameloblastos precursores se eliminan pronto después de la erupción del diente. Por lo tanto, las células epiteliales que pueden ser estimuladas *in vivo* para formar el esmalte no están presentes en los dientes adultos humanos.

- CM epiteliales dentales de desarrollo

La aplicación clínica de estas células es difícil, si no poco realista, ya que requeriría la donación de gérmenes dentales de niños.³⁷⁻³⁹

- CM de mucosa nasal

En la lámina propia de la región olfatoria humana, se encuentran las glándulas mucosas de *Bowman*. En la lámina propia hay también vasos sanguíneos y se han identificado CM multipotentes con capacidad para diferenciarse en células neurales. Mediante el empleo de diferentes marcadores específicos, se observó que estas células están muy relacionadas con las células mesenquimales de la médula ósea. Se pudo apreciar que ellas presentan un alto grado de proliferación, inclinación a la diferenciación en células óseas y poca propensión a la transformación en condrocitos y adipocitos. Recientemente se ha propuesto llamarlas CM olfatorias ectomesenquimales.

En una investigación reciente se pudo demostrar la eficacia terapéutica del suministro de CMM por vía intranasal en ratas "hemiparkinsonizadas". La administración intranasal ofrece una alternativa no invasiva para el trasplante celular al sistema nervioso central. En otra investigación reciente se ha empleado con éxito la administración de CM mediante atomización nasal. Se señaló que una vez que las microgotas portadoras de las CM son inhaladas a través de la nariz, la solución evade la barrera hematoencefálica y las CM se asientan en el cerebro.⁴⁰

- Las CM pluripotentes

La pluripotencialidad se define como la capacidad de las células individuales para generar todos los linajes del organismo maduro en respuesta a señales desde el embrión o el ambiente de cultivo celular. Por lo tanto, la diferenciación de células

pluripotenciales hacia linajes bucales, clínicamente útiles, es el foco primario en la investigación dental.²⁹

- Células embrionarias

Estas células pueden formar cualquier tejido del cuerpo y han exhibido un insuperable potencial para la proliferación *in vitro*.⁴¹ Las CM embrionarias son producidas por el cultivo de células recogidas de la masa celular interna del blastocisto no diferenciado, lo que representa una etapa temprana del desarrollo embrionario después de la fertilización. Este origen embrionario es la razón principal de que las cuestiones éticas y morales están asociadas con el uso de CM embrionarias humanas. En el campo de la Estomatología, se espera que las células madre embrionarias puedan proporcionar un sistema modelo *in vitro* y el trasplante de sustrato en los modelos animales para estudiar la diferenciación controlada en linajes específicos de tejidos y órganos bucales, que puede ser útil para una mejor comprensión de la biología del desarrollo bucal y dar lugar a estrategias futuras de la odontología regenerativa. Sin embargo, las aplicaciones son limitadas porque son alogénicas. Para superar este problema se han propuesto la creación de bancos de células madre embrionarias humanas con antígeno leucocitario humano de comparación y la generación personalizada de las células. Sin embargo, estas estrategias se basan en técnicas ineficientes y caras y son tediosas y éticamente complicadas.

- CMPi

Se espera que esta tecnología pueda revolucionar la medicina, teniendo en cuenta la capacidad de estas células para diferenciarse en todos los tejidos/órganos y apoyar así el campo emergente de la "medicina personalizada", que utiliza las células del paciente para proporcionar terapias biológicamente compatibles y tratamientos individualizados. Las CMPi se han generado a partir de diversas células mesenquimales bucales, tales como los fibroblastos gingivales y los del ligamento periodontal. La mayoría de estas células tienen una eficiencia de reprogramación más alto que los fibroblastos de la piel usados convencionalmente, posiblemente por su alta expresión de factores de reprogramación endógenos y/o genes asociados, así como su alta tasa de proliferación. Se espera que las células de origen bucal puedan proporcionar una fuente ideal, especialmente para los investigadores dentales. Sin embargo, el conocimiento científico de estas y cómo controlar su diferenciación y destino es todavía limitado. Además, la prevención de la formación de tumores en la implantación *in vivo* de las estas células es crítico para su aplicación clínica.³⁰

Según *Kitada*⁴², las CMPi de pacientes con enfermedades intratables podrían proporcionar un sistema valioso para analizar el mecanismo de aparición de la enfermedad *in vitro*.

- Banco de CM de origen dental

La creciente evidencia ha demostrado que los tejidos dentales son una fuente rica de CMM. Sin embargo, el uso de las propias CM derivadas de tejidos dentales de un paciente en el momento de necesidad terapéutica tiene serias limitaciones ya que requeriría la extracción de un diente. Un banco de células madre dentales, es decir, el proceso de almacenamiento de CM obtenidas de los

dientes temporales de los pacientes y los terceros molares, puede ser una estrategia para aprovechar el potencial de la terapia regenerativa de esta fuente. Recientemente los bancos de células/tejidos en el campo de la odontología se han planificado y puesto en práctica en varios países. Una vez que se obtienen las células madre del paciente, pueden ser criopreservados durante muchos años para conservar su potencial regenerativo. Estas células madre autólogas dadas a un paciente serían reconocidas como células huésped y por lo tanto deben ser toleradas por el sistema inmune.⁴³

FACTORES SOLUBLES

El desarrollo alcanzado por la ingeniería genética y la biotecnología ha permitido obtener diferentes moléculas eficaces en la regeneración de algunos tejidos. Gran parte de las enfermedades que podrían beneficiarse con la aplicación de la medicina regenerativa, responden a trastornos en que interactúan diferentes factores celulares y no a la falta de una sola proteína. Se ha planteado que la terapia celular regenerativa puede ser una estrategia integral más lógica y eficaz, pues sería capaz de aportar no solo CM, sino también diversas moléculas activadoras y reguladoras producidas o inducidas por ellas, con capacidad para favorecer la diferenciación de las células implantadas y también la estimulación de las células propias del tejido receptor, lo que contribuiría a una regeneración más fisiológica del tejido dañado. Estudios relativamente recientes han permitido identificar un importante número de moléculas solubles producidas por las CM, que una vez liberadas en los sitios dañados, ejercen su acción provocando auto estimulación y actuando además sobre las células sanas residentes en un microambiente apropiado. También se han señalado las ventajas del uso de plaquetas como fuente de factores regenerativos, teniendo en cuenta la cantidad de estos elementos solubles que ellas contienen. No obstante, esto no excluye la posibilidad de combinar la terapia celular con factores regenerativos específicos o con el aporte de factores plaquetarios, lo que podría potenciar la regeneración de los tejidos afectados.⁶

Las plaquetas son un producto normal que se encuentra en la cascada de la coagulación y el proceso inflamatorio de la curación. Ellos producen gránulos que liberan factores de crecimiento (FC) que promueven la curación.⁴⁴

Plasma rico en plaquetas (PRP)

Es una fracción de plasma purificada a partir de sangre total. Entre todos estos factores de crecimiento liberados de las plaquetas activadas, el FC transformante $\beta 1$ es el componente más alto. El PRP activado se ha empleado para formar un coágulo de fibrina que proporciona una estructura de 3D para la supervivencia celular.⁴⁵ PRP es una fuente autóloga de diversos factores de crecimiento que se obtiene por secuestro y la concentración de sangre venosa recién extraída. El PRP se encontró para promover la cicatrización de los tejidos y ha sido ampliamente utilizado en cirugía bucal y maxilofacial. Estudios anteriores muestran que cuando se activan las plaquetas en el PRP entregan una alta concentración de factores de crecimiento en el lecho receptor, incluyendo el FC derivado de plaquetas, FC transformante- β , FC insulínico, FC endotelial vascular, FC de fibroblastos básico y factor de activación de plaquetas-4, todos los cuales están involucrados en los procesos de reparación.⁴⁶⁻⁴⁸

El PRP es el plasma con una mayor concentración de las plaquetas de línea base, que se incrementan hasta 3-5 veces. Puede aplicarse externamente, añadido al material implantado o inyectarse en la lesión como una matriz para la regeneración.

Como efecto inmediato, proporcionará más rápida hemostasis y la adhesión de tejido mediante la formación de un coágulo de fibrina, similar a la cola de fibrina.

La aplicación de PRP aumenta la respuesta fisiológica a un trauma emulando y superando la deposición «normal» de FC y proteínas.⁴⁹ Según Kim,⁵⁰ el PRP contiene FC que mejoran el potencial osteoinducción de materiales de injerto que tienen sólo potencial osteoconducción. Lee⁵¹ considera que el PRP es una terapéutica emergente y Del Fabbro⁵² defiende que varios estudios *in vitro*, experimentos con animales y estudios clínicos han demostrado que los FC derivados de las plaquetas pueden desencadenar eficazmente la estimulación de la regeneración ósea y de tejido blando, así como reducir la inflamación, el dolor y los efectos secundarios no deseados.

Plasma rico en FC (PRFC)

Esta tecnología ha permitido transformar el potencial de plaquetas y fibrina endógena en casi 4 formulaciones diferentes con potencial terapéutico. Ha favorecido la traducción clínica de la tecnología de regeneración endógena del laboratorio al paciente de una manera sencilla, fácil y predecible.⁵³ El PRFC es una tecnología terapéutica endógena que está ganando interés en la medicina regenerativa debido a su potencial para estimular y acelerar la cicatrización de los tejidos y la regeneración ósea. Esta tecnología autóloga está diseñada para la entrega *in situ* de varios moduladores celulares y la formación de una matriz de fibrina.⁵⁴

TRASPLANTE DE GENES

En los últimos 35 años se han visto avances progresivos. El fundamento básico de este tratamiento era muy simple, pues planteaba introducir un gen normal en el organismo de una persona enferma por una deficiencia de ese gen, particularmente en casos con enfermedades monogénicas, con la finalidad de que el gen injertado produjera el elemento deficiente con niveles similares a los que se alcanzan en una persona normal. En la actualidad ese concepto se ha ampliado y el uso de genes con fines terapéuticos ha creado promisorias perspectivas para el tratamiento de diversas enfermedades. La modificación genética podría mejorar algunas características de las células tales como su supervivencia, propiedades metabólicas, capacidad proliferativa y de diferenciación. Las células genéticamente modificadas pueden transportar un gen cuyo producto posee acciones paracrinas, endocrinas o ambas, que pueden contribuir a alcanzar mayores beneficios terapéuticos. Estos procedimientos han sido muy limitados para extraer conclusiones y además, la variabilidad de sus resultados plantea la necesidad de mayor número de estudios controlados que permitan evaluar la verdadera utilidad de la terapéutica génica. Recientemente el trasplante génico ha dado resultados considerados espectaculares por la comunidad científica, pues se ha logrado la reprogramación de células adultas que han adquirido características similares a las embrionarias. Estas son las llamadas CMPi. Este éxito abre nuevas y prometedoras posibilidades en el campo de la medicina regenerativa.⁶

INGENIERÍA DE TEJIDOS

La ingeniería tisular es un área científica interdisciplinar que busca reparar, reemplazar, mantener o mejorar la función particular de un órgano o tejido creando un entorno extracelular en el que se incorporan células.⁵⁵ Según Ward,⁵⁶ la

ingeniería de los tejidos es un terreno de estudio interdisciplinario que aplica los principios de ingeniería a la biología y a la medicina, conjuntamente con el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan y mejoren la función normal. *Chackartchi*,⁵⁷ al referirse a este tema, considera que se ha descrito como un nuevo campo de investigación, de rápido desarrollo, cuyo objetivo es la fabricación de tejidos o como la "ciencia del diseño y fabricación de nuevos tejidos para el restablecimiento funcional de órganos alterados y la sustitución de estructuras dañadas por traumatismos o enfermedades".

CONCLUSIONES

El conocimiento de los cimientos teóricos de la medicina regenerativa empleados para reemplazar, por células sanas, a las células dañadas por diversos procesos en determinados tejidos justifica la potencialidad de su empleo en la profesión estomatológica, bajo el correcto manejo de los conceptos de medicina regenerativa, células madre (con sus mecanismos de acción, tipos, fuentes de obtención), factores solubles, trasplante de genes e ingeniería de tejidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. *J Oral Rehabil.* 2009;36(5):368-89.
2. Niemansburg S, van Delden JJM, Bredenoord AL. Regenerative medicine interventions for orthopedic disorders: ethical issues in the translation into patients. *Regen. Med.* 2013;8(1):65-73.
3. Want AJ, Nienow AW, Hewitt CJ, Coopman K. Large-scale expansion and exploitation of pluripotent stem cells for regenerative medicine purposes: beyond the T flask. *Regen. Med.* 2012;7(1):71-84.
4. Pérez Borrego A, Domínguez Rodríguez L, Ilisástigui Ortueta ZT. De la terapia celular a la regeneración periodontal. *Rev Haban Cienc Méd [Internet].* 2009 [citado 1 abril 2013];8(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. *Rev Cubana Med [Internet].* 2011 [citado 1 abril 2013];50(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000400001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet].* 2009 [citado 1 abril 2013];25(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Cruz Tamayo F. ¿Qué no se detenga la Ola Regenerativa! *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet].* 2013 [citado 1 abril 2013];29(1). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es

8. Rodríguez-Lozano FJ. Mesenchymal dental stemcells in regenerativedentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 17(6):e106-27.
9. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y enfermedades renales. En: Arce Bustabad S. Trasplante renal y enfermedad renal crónica. Sistema de leyes integradoras. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2009.
10. Kim SH. Gene expression profile in mesenchymal stem cells derived from dental tissues and bone marrow. *J Periodontal Implant Sci*. 2011; 41(4):192-200.
11. Martino S, D'Angelo F, Armentano I, Kenny JM, Orlacchio A. Stem cell-biomaterial interactions for regenerative medicine. *Biotechnol Adv*. 2012; 30(1): 338-51.
12. Patel DM, Shah J, Srivastava AS. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Medicine. *Stem Cells Int*. 2013; 2013:4962-18.
13. Estrela C, Gonçalves de Alencar AH, Kitten GT, Franco Vencio E, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Braz. Dent. J*. 2011; 22(2):91-8.
14. Hosseinkhani M, Shirazi R, Rajaei F, Mahmoudi M, Mohammadi N, Abbasi M. Engineering of the Embryonic and Adult Stem Cell Niches. *Iran Red Crescent Med J*. 2013; 15(2):83-92.
15. Rizk A, Rabie BM. Electroporation for Transfection and Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. *Biores Open Access*. 2013; 2(2): 155-62.
16. Bressan E, Ferroni L, Gardin C, Pinton P, Stellini E, Botticelli D, et al. Donor Age-Related Biological Properties of Human Dental Pulp Stem Cells Change in Nanostructured Scaffolds. *PLoS One*. 2012; 7(11):e4914-6.
17. Dado D, Sagi M, Levenberg S, Zemel A. Mechanical control of stem cell differentiation. *Regen. Med*. 2012; 7(1):101-16.
18. Srijaya TC, Pradeep PJ, Zain RB, Musa S, Kasim NHA, Govindasamy V. The Promise of Human Induced Pluripotent Stem Cells in Dental Research. *Stem Cells Int*. 2012; 2012:4238-68.
19. Hazeltine LB, Selekmán JA, Palecek SP. Engineering the human pluripotent stem cell microenvironment to direct cell fate. *Biotechnol Adv*. 2013. doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.03.002.
20. Railand S, Salekdeh GH, Krijgsveld J. Defining pluripotent stem cells through quantitative proteomic analysis. *Expert Rev. Proteomics* 2011; 8(1):29-42.
21. Boyd A, Fairchild PJ. Approaches for immunological tolerance induction to stem cell-derived cell replacement therapies. *Expert Rev. Proteomics* 2010; 6(3):435-48.
22. Gu E, Chen W-Y, Gu J, BurridgeP, Wu JC. Molecular Imaging of Stem Cells: Tracking Survival, Biodistribution, Tumorigenicity and Immunogenicity. *Theranostics*. 2012; 2(4): 335-45.

23. Kooreman NG, Wu JC. Tumorigenicity of pluripotent stem cells: biological insights from molecular imaging. *J R Soc.* 2010; 7(6):S753-63.
24. Socarrás-Ferrer BB, del Valle-Pérez LO, de la Cuétara-Bernal K, Marsán-Suárez V, Sánchez Segura M, Macías-Abraham C. Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet] 2013 [citado 1 abril 2013]; 29(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. Yamada Y, Fujimoto A, Ito A, Yoshimi R, Ueda M. Cluster analysis and gene expression profiles: A cDNA microarray system-based comparison between human dental pulp stem cells (hDPSCs) and human mesenchymal stem cells (hMSCs) for tissue engineering cell therapy. *Biomaterials* 2006; 27 (20): 3766-81.
26. Faça VM. Human mesenchymal stromal cell proteomics: contribution for identification of new markers and targets for medicine intervention. *Expert Rev Proteomics.* 2012; 9(2): 217-30.
27. Casado-Díaz A, Pérez GD, Quesada-Gómez JM. Stem Cell Research and Molecular Markers in Medicine. *Comprehensive Biotechnology (Second Edition)*; 5: 455-66.
28. Ma L, Makino Y, Yamaza H, Akiyama K, Hoshino Y, Song G, et al. Cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth is a feasible stem cell resource for regenerative medicine. *PLoS One.* 2012; 7(12): e517-77.
29. Tobita M, Orbay H, Mizuno H. Adipose-derived Stem Cells: Current Findings and Future Perspectives. *Discov Med* 2011; 11(57): 160-70.
30. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry Part I: Stem cell sources. *J Prosthodont Res.* 2012; 56(3): 151-65.
31. Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Tsiftoglou A, Garefis P, Koidis P, et al. Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP). *Arch Oral Biol.* 2011; 56(7): 709-21.
32. Guzmán-Uribe D, Alvarado Estrada KN, PozosGuillén AJ, Martín Pérez S, Rosales Ibáñez R. Development of A Three-Dimensional Tissue Construct from Dental Human Ectomesenchymal Stem Cells: *In Vitro* and *In Vivo* Study. *Open Dent J.* 2012; 6: 226-34.
33. Lizier NF. Scaling-Up of Dental Pulp Stem Cells Isolated from Multiple Niches. *PLoS One.* 2012; 7(6): e39-885.
34. Nakamura S, Yamada Y, Katagiri W, Sugito T, Ito K, Ueda M. Stem Cell Proliferation Pathways Comparison between Human Exfoliated Deciduous Teeth and Dental Pulp Stem Cells by Gene Expression Profile from Promising Dental Pulp. *J Endod.* 2009; 35(11): 1536-42.
35. SeongSik K. Differentiation and characteristics of undifferentiated esenchymal stem cells originating from adult premolar periodontal ligaments. *Korean J Orthod.* 2012; 42(6): 30717.

36. Choi S, Cho T-J, Kwon S-K, Lee G, Cho J. Chondrogenesis of periodontal ligament stem cells by transforming growth factor- β 3 and bone morphogenetic protein-6 in a normal healthy impacted third molar. *Int J Oral Sci.* 2013;5(1):713.
37. Honda MJ, Imaizumic M, Suzukic H, Ohshimac S, Tsuchiya S, Satomura K. Stem cells isolated from human dental follicles have osteogenic potential. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(6):700-8.
38. Broccaioli E, Niada S, Rasperini G, Ferreira LM, Arrigoni E, Yenagi V, et al. Mesenchymal Stem Cells from Bichat's Fat Pad: *In Vitro* Comparison with Adipose-Derived Stem Cells from Subcutaneous Tissue. *Biores Open Access.* 2013;2(2):107-17.
39. Sujesh M, Rangarajan V, Kumar R, Kumar GS. Stem Cell Mediated Tooth Regeneration: New Vistas in Dentistry. *J Indian Prosthodont Soc.* 2012;12(1):17.
40. Hernández Ramírez P. La mucosa nasal como vía y fuente para la medicina regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]* 2011 [citado 1 abril 2013];27(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
41. Marot D, Knezevic M, Novakovic GV. Bone tissue engineering with human stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2010;1:10.
42. Kitada M, Wakao S, Dezawa M. Muse cells and induced pluripotent stem cell: implication of the elite model. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(22):373-950.
43. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry Part II: Clinical applications. *J Prosthodont Res.* 2012;56(4):229-48.
44. Soomekh DJ. Current Concepts for the Use of Platelet-Rich Plasma in the Foot and Ankle. *Clin Podiatr Med Surg.* 2011;28(1):155-70.
45. Wua C-C. Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis. *Biomaterials* 2011;32(25):5847-54.
46. Zhang S, Mao T, Chen F. Influence of platelet-rich plasma on ectopic bone formation of bone marrow stromal cells in porous coral. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(9):961-5.
47. Bi L, Cheng W, Fan H, Pei G. Reconstruction of goat tibial defects using an injectable tricalcium phosphate/chitosan in combination with autologous platelet-rich plasma. *Biomaterials* 2010;31(12):3201-11.
48. Carvalho MD, Suaid FF, Santamaria MP, Casati MZ, Nociti FH, Sallum AW, et al. Platelet-rich plasma plus bioactive glass in the treatment of intra-bony defects: a study in dogs. *J. Appl. Oral Sci.* 2011;19(1):82-9.
49. Pallua N, Woltera T, Markowicza M. Platelet-rich plasma in burns. *Burns* 2010;36(1):4-8.

50. Kim BK, Kim SG, Kim SY, Lim SC, Kim YK. A comparison of bone generation capability in rabbits using tooth ash and plaster of Paris with platelet-rich plasma or fibrin sealant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(3):e8-14.
51. Lee JY, Nam H, Park YJ, Lee SJ, Chung CP, Han SB, et al. The effects of platelet-rich plasma derived from human umbilical cord blood on the osteogenic differentiation of human dental stem cells. *In vitro Cell Dev Biol Anim.* 2011;47(2):157-64.
52. Del Fabbro M, Boggian C, Taschieri S. Immediate Implant Placement Into Fresh Extraction Sites With Chronic Periapical Pathologic Features Combined With Plasma Rich in Growth Factors: Preliminary Results of Single-Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(11):2476-84.
53. Anitua E, Sánchez M, Orivea G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(7-8):741-52.
54. Anitua E, Alkhraisat MH, Orive G. Perspectives and challenges in regenerative medicine using plasma rich in growth factors. *J Control Release.* 2012;157(1):29-38.
55. Zhanga L, Wanga P, Meib S, Lic C, Caia C, Dinga Y. In vivo alveolar bone regeneration by bone marrow stem cells/fibrin glue composition. *Arch Oral Biol.* 2012;57(3):238-44.
56. Ward BB, Brown SE, Krebsbach PH. Bioengineering strategies for regeneration of craniofacial bone: a review of emerging technologies. *Oral Dis.* 2010;16:709-16.
57. Chackartchi T, Iezzi G, Goldstein M, Klinger A, Soskolne A, and Piattelli A, et al. Sinus floor augmentation using large (12 mm) or small (0.251 mm) bovine bone mineral particles: a prospective, intraindividual controlled clinical, microcomputerized tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(5):473-80.

Recibido: 15 de diciembre de 2013.

Aprobado: 23 de marzo de 2014.

MSc. *Denia Morales Navarro*. Facultad de Estomatología. La Habana, Cuba.
Correoelectrónico: deniamorales@infomed.sld.cu