



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD PILOTO DE ODONTOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE ODONTÓLOGO.

TEMA DE INVESTIGACIÓN:

Células madre de la pulpa dental y su potencial terapéutico.

AUTOR:

César Bernabé Romero Rodríguez.

TUTORA:

Dra. Ingrid Ordoñez Romero, Esp.

Guayaquil, abril del 2018.

Ecuador.



I. CERTIFICACION DE. APROBACIÓN.

Los abajo firmantes certifican que el trabajo de Grado previo a la obtención del Título de Odontólogo, es original y cumple con las exigencias académicas de la Facultad de Odontología, por consiguiente, se aprueba.

.....
Esp. Miguel Álvarez Avilés MSc

Decano

.....
Esp, Julio Rosero Mendoza, Msc.

Gestor de Titulación



II. APROBACIÓN DE LA TUTORA.

Por la presente certifico que he revisado y aprobado el trabajo de titulación cuyo tema es “Células madre de la pulpa dental y su potencial terapéutico”, presentado por el Sr. César Bernabé Romero Rodríguez, del cual he sido su tutora, para su evaluación y sustentación, como requisito previo para la obtención del título de Odontólogo.

Guayaquil abril del 2018.

.....
Dra. Indrig Ordoñez Romero, Esp.

CC: 0704174465

Tutora



III. DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

Yo, **César Bernabé Romero Rodríguez**, con cédula de identidad N° **091893066-0** declaro ante el decano y las autoridades de la Facultad Piloto de Odontología de la Universidad de Guayaquil, que el trabajo realizado es de mi autoría y no contiene material que haya sido tomado de otros autores sin que este se encuentre referenciado.

Guayaquil, abril del 2018.

.....
César Bernabé Romero Rodríguez.

CC: 091893066-0



IV. DEDICATORIA.

Trabajo dedicado al forjador de mi camino, Dios, el que me custodia y guía siempre y me levanta en mi incesante tropiezo. A mi familia, especialmente mi madre , Amparo Rodríguez quien me enseñó con su ejemplo el verdadero significado del sacrificio que se necesita para conseguir las cosas, así mismo la humildad y por regalarme el primordial legado “la educación”, a mi padre César Romero que me enseñó que se podía trabajar y estudiar al mismo tiempo sin descuidar los estudios, a ellos por sus esfuerzos, sacrificios y por la semilla de superación que han sembrado en mí, depositando su entera confianza sin dudar de mis capacidades e inteligencia en cada reto académico que se me presentaba. A mi hermana Eleana, que ha estado conmigo desde mi inicio en esta carrera, dándome su apoyo en todo momento que lo necesitaba, a quien considero como una madre más, A mis hermanos Dalimber, Maureny, Ismael, Jeremy, que de varias maneras estuvieron conmigo en este proceso, a mis sobrinas, Kristie, Paulette y Emma. A Gloria Zambrano, por motivarme día a día para llegar a esta meta, por su apoyo siempre con sus conocimientos y por nunca dejarme rendir en los momentos que creía que no podía. No cesan mis ganas de agradecerles a todos ustedes y por compartir conmigo el cierre de este ciclo, ya que de alguna u otra forma son parte de la culminación de mi pregrado. ¡Gracias totales!



V. AGRADECIMIENTO.

A Universidad de Guayaquil, por atribuirme la oportunidad de desarrollar capacidades y competencias dentro de mi carrera. A la Facultad de odontología quién permitió formarme en sus instalaciones y optar mi grado académico en tercer nivel. A los doctores de quienes fui alumno, por su compromiso, orientación y preparación para un futuro competitivo. Reconocimiento especial a mi Directora de tesis, Dra. Ingrid Ordoñez, por brindarme sus conocimientos, aportes científicos y su apoyo incondicional en mi investigación, quién guio y le dio sentido a todas mis ideas, lo cual fue importante para realizar mi Proyecto de Investigación.



VI. CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR.

Esp. Miguel Álvarez Avilés MSc

DECANO DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Presente.

A través de este medio indico a Ud. que procedo a realizar la entrega de la Cesión de Derechos de autor en forma libre y voluntaria del trabajo “Células madre de la pulpa dental y su potencial terapéutico”, realizado como requisito previo para la obtención del título de Odontólogo, a la Universidad de Guayaquil.

Guayaquil abril del 2018.

.....
César Bernabé Romero Rodríguez.

CC: 091893066-0

VII. ÍNDICE.

Contenido

I.	CERTIFICACION DE. APROBACIÓN.	I
II.	APROBACIÓN DE LA TUTORA.	II
III.	DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN.	III
IV.	DEDICATORIA.	IV
V.	AGRADECIMIENTO.	V
VI.	CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR.	VI
VII.	ÍNDICE.	VII
VIII.	RESUMEN.	X
IX.	ABSTRACT.	XI
	INTRODUCCIÓN.	1
	CAPÍTULO I 4	4
	EL PROBLEMA. 4	4
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. 4	4
1.1.1	DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA. 5	5
1.1.2	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA. 5	5
1.1.3	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN. 6	6
1.2	JUSTIFICACIÓN. 6	6
1.3	OBJETIVOS. 7	7
1.3.1	OBJETIVO GENERAL. 7	7
1.3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO. 7	7
1.4	VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN. 7	7
1.4.1	VARIABLE INDEPENDIENTE. 7	7
1.4.2	VARIABLE DEPENDIENTE. 7	7
	CAPÍTULO II 8	8
	MARCO TEÓRICO. 8	8
2.1	ANTECEDENTES. 8	8
2.1.1	CRONOLOGÍA HISTÓRICA DE LAS CÉLULAS MADRE. 9	9
2.2	FUNDAMENTACION CIENTIFICA. 10	10
2.2.1	CELULAS MADRE. 10	10
2.2.2	CELULAS MADRE SEGÚN SU ORIGEN. 11	11
2.2.2.1	EMBRIONARIAS. 11	11

2.2.2.2	ADULTAS O POSTNATALES.....	12
2.2.3	CLASIFICACION DE LAS CÉLULAS DE ACUERDO A SU POTENCIAL DE DIFERENCIACIÓN.....	13
2.2.3.1	CÉLULAS MADRE TOTIPOTENCIALES.....	13
2.2.3.2	CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES.....	13
2.2.3.3	CÉLULAS MADRE MULTIPOTENCIALES.....	14
2.2.3.4	CÉLULAS MADRE OLIGOPOTENCIALES.....	14
2.2.3.5	CÉLULAS MADRE UNIPOTENCIALES.....	14
2.2.4	CELULAS MADRE DE LA CAVIDAD BUCAL.....	15
2.2.4.1	PULPA DENTAL.....	15
2.2.4.1.1	FUNCIONES DE LA PULPA.....	16
2.2.4.2	CELULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL.....	18
2.2.4.2.1	CÉLULAS MADRES EN PULPAS DE DIENTES TEMPORALES (SHED).....	19
2.2.4.2.2	CÉLULAS MADRES EN PULPAS DE DIENTES PERMANENTES (DPSCS).....	19
2.2.5	POTENCIAL DE LAS CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL.....	20
2.2.5.1	REGENERACIÓN DE DENTINA:.....	20
2.2.5.2	REGENERACIÓN DE TEJIDO ÓSEO:.....	21
2.2.5.3	ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	23
2.2.5.4	FORMACION DE CEMENTO.....	25
2.2.5.5	ELEVACIÓN DEL SENO MAXILAR.....	26
2.2.5.6	REGENERACIÓN MANDIBULAR.....	26
2.2.5.7	REGENERACIÓN DE DIENTES.....	27
2.2.5.8	RECUBRIMIENTO PULPAR.....	27
2.2.6	OBTENCIÓN DE LAS CELULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL. SELECCIÓN DEL PACIENTE.....	28
2.2.6.1	ESTADO DE SALUD GENERAL Y BUCAL DEL PACIENTE.....	28
2.2.6.2	EDAD DEL PACIENTE.....	29
2.2.6.3	GENERO DEL PACIENTE.....	30
2.2.7	CARACTERÍSTICAS DE DIENTES EMPLEADOS PARA LA OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE DENTALES.....	30
2.2.7.1	SELECCIÓN DEL DIENTE.....	30
2.2.7.2	METODO DE CONSERVACIÓN.....	31
2.2.7.3	METODO DE EXTRACCION PULPAR.....	31
2.2.7.4	AISLAMIENTO DEL TEJIDO PULPAR.....	32
CAPÍTULO III.....		33

MARCO METODOLÓGICO.....	33
1.0 DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	33
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	33
3.3 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.....	33
3.4 PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	34
3.5 DISCUSIÓN.....	34
CAPÍTULO IV.....	37
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	37
4.1 CONCLUSIÓN.....	37
4.2 RECOMENDACIONES.....	38
REFERENCIAS.....	39
Bibliografía.....	39

VIII. RESUMEN.

Introducción: Las células madre de la pulpa se encuentran presentes en todo momento y permanecen durante estadios adultos del organismo para servir como reparación de injurias. Las células madre de la pulpa dental son células clonogénicas, es decir que poseen un gran potencial de auto renovación, y elevadas capacidades de proliferación y de diferenciación; consideradas como una fuente rica de células pluripotenciales.

Materiales y métodos: Es una investigación de tipo cualitativa, descriptiva de revisión bibliográfica. Comprende información extraída de artículos científicos de las 2 últimas décadas en varias bases de datos como: Pubmed, Scielo, Cochrane, entre otros.

Objetivo: el objetivo primordial ha sido actualizar el conocimiento de las células madre de origen dentario, sus usos, beneficios en el área de odontología y el potencial terapéutico que promete a la medicina regenerativa. **Conclusiones:** esta terapia celular constituye un método novedoso y amplio potencial terapéutico, demostrando que juegan un papel importante en la regeneración de diferentes estructuras del complejo buco facial.

Palabras clave: Células madre, pulpa dental, alternativas terapéuticas

IX. ABSTRACT.

Introduction: The stem cells of the pulp are present at all times and remain during adult stages of the body to serve as an injury repair. Stem cells of dental pulp are clonogenic cells that is, they have a great potential for self-renewal, and high proliferation and differentiation capabilities; considered as a rich source of pluripotent cells. **Materials and methods:** This research is qualitative with a descriptive bibliographic review. The bibliographic review includes information extracted from scientific articles from the last 2 decades in various databases such as PubMed, Scielo, Cochrane, among others.

Objective: The primary objective is to update the knowledge of dental stem cells, their uses, benefits in the field of dentistry and the therapeutic potential that promises regenerative medicine. **Conclusions:** Stem cell is a modern therapeutic method which plays important role in the regeneration of different of the complex buccofacial structures

Key words: Stem cells, dental pulp, therapeutic potential.

INTRODUCCIÓN.

La célula es una unidad microscópica constituyente principal de todos los organismos vivos, compuesta de tres elementos principales: membrana celular, citoplasma y núcleo. Según bases de la teoría celular, fue en el siglo XVII que se describió por primera vez la existencia de esta unidad morfológica por Robert Hooke (Bruce , Dennis , & Hopkin , 2011).

Cada célula está constituida y organizada de tal forma que es capaz de desarrollar todas las actividades asociadas a la vida: nutrición, relación y reproducción, considerada un ser con vida propia; en cuyo interior hay numerosas reacciones químicas que le permiten crecer, producir energías, eliminar residuos, dividirse y formarse en células hijas que son origen de una célula madre (Tobert, 2014).

Una célula madre se define generalmente como células clonogénicas capaces de auto renovación, por periodos indefinidos durante toda la vida de un individuo y que bajo las condiciones apropiadas o señales correctas del microambiente puede dar origen a diferentes linajes con características y funciones especializadas como miocitos, neuronas o hepatocitos (Aron, 2013); esto hace referencia a que pueden ser inducidas por un estímulo adecuado a diferenciarse a células con funciones especiales, con el potencial de convertirse en distintos tipos de células especializadas que luego formarán un tejido u órgano perdido o enfermo.

Como es de conocimiento, las células madre se obtienen a menudo de la sangre del cordón umbilical y la médula ósea. Pero en el año 2000 fueron aisladas por primera vez por Gronthos y col de la pulpa de terceros molares retenidos (Gronthos, Mankani, Brahim, Gehron, & Shi, 2000). Años después el Dr. Songtao Shi, luego de extraer un

diente a su hija de 6 años de edad, nota algo que lo inquieta en el diente llevándolo a su laboratorio, donde descubre la presencia de células madre. Desde ese entonces en el 2003 el investigador del National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos, revela la existencia de células madre de la pulpa de dientes temporales, (Tabak, 2005).

Las células madre de la pulpa dental son células clonogénicas, que poseen un gran potencial de auto renovación, también una elevada capacidad de proliferación y de diferenciación, la cual representa al potencial para transformar el fenotipo de la célula de origen en varios tipos celulares diferentes al tejido original, (Jucht, Rujano, Romero, & Rondón, 2014).

Las células madre de la pulpa se encuentran presentes en todo momento y permanecen durante estadios adultos del organismo para servir como reparación de injurias. Son células multipotentes y con capacidad de diferenciación hacia células como adipocitos, condrocitos, osteocitos entre otras, (Cea, Sánchez , & Sanguenza, 2015).

Durante la infancia la pérdida de dientes es un hecho que se ha controlado genéticamente. Aunque las piezas dentales pueden a su vez resistir a enormes fuerzas abrasivas, son susceptibles de ser dañados por varias acciones como traumas, ácidos o bacterias. Si una pieza dental permanente se pierde o se destruye, no se regenera. En la actualidad pueden ser reemplazados con prótesis convencionales fijas, removibles, o también implantes que son realizados con materiales sintéticos. El progreso en el conocimiento acerca de la biología de las células madre, la capacidad de su aislamiento postnatal de diferentes fuentes de la cavidad oral, de materiales de transporte de estas células y los factores de crecimiento, crean posibles tratamientos basados en la biología, alternativos a los tradicionales, (Plana, 2013).

La exploración sobre las células madre busca ampliar el conocimiento acerca de cómo un organismo se desarrolla de una sola célula y como las células que se encuentran sanas pueden reemplazar a las células afectadas en los organismos adultos. Esta prometedora área de la ciencia, investiga la posibilidad de terapias basadas en células

madre para tratar las enfermedades y reparar tejidos, esto es lo que se conoce como medicina regenerativa o reparadora, (Rendón, Jiménez, & Urrego, 2011).

En la actualidad las células madre de la pulpa dental tienen un papel importante en diferentes investigaciones en el ámbito de la odontología. Por lo que es necesario realizar una revisión para actualizar a la comunidad odontológica sobre el tema, para que estos tratamientos puedan ser implementados como métodos alternativos en pacientes que lo requieran, con el fin de mejorar los tratamientos existentes, y a su vez la calidad de vida de los pacientes tratados, (Jucht, Rujano, Romero, & Rondón, 2014).

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la actualidad la regeneración de tejidos orales, creación de biomateriales y técnicas más biocompatibles para reparar, reemplazar o regenerar diferentes tejidos orales es cada vez más necesaria por la alta demanda de tratamientos odontológicos que requieren devolver la estructura y función de estos tejidos. Un órgano dental regenerado tendría mayores e importantes ventajas frente a los diferentes procedimientos restaurativos como prótesis o implantes, ya que estaría estructurado con los mismos tejidos de origen: esmalte, dentina, pulpa, cemento, percepción sensorial y vascularización.

Durante la vida de un individuo se pueden presentar diferentes circunstancias que conllevan a la pérdida de piezas dentarias, dichos causantes pueden ser lesiones como: caries (la cual es de alta prevalencia en la población), patologías pulpares y periapicales. La pérdida de piezas dentarias, causan problemas en la masticación, estética, fonética, deglución comprometiendo la calidad de vida del paciente. La odontología moderna en la actualidad está contemplando la aplicación de terapias regenerativas por medio de la ingeniería tisular, para el manejo de tejidos orales perdidos.

Las células madre obtenidas de la pulpa dental hoy en día presentan mayores ventajas y beneficios a las obtenidas por medio del cordón umbilical o médula ósea ya que pueden ser fácilmente crio preservadas, son pluripotenciales, multipotentes y regenerativas. La obtención de las mismas no es invasiva, técnicamente el procedimiento de extracción

comienza luego de la exodoncia de la pieza dental, teniendo en cuenta que se debe mantener la integridad de la pulpa para la obtención de las células madre; se pueden adquirir de los dientes deciduos, dientes permanentes y terceros molares.

En la cavidad bucal existen otras zonas donde también se pueden obtener células madre, desde el ligamento periodontal, de la mucosa oral, de la papila dental, sin embargo, el potencial terapéutico de la pulpa es mucho mayor.

Las células madre de la pulpa dental se consideran una fuente rica de células pluripotenciales que son adecuadas en la ingeniería de tejidos. Estas células son capaces de diferenciarse en varios tipos incluyendo odontoblastos, osteoblastos, condrocitos y adipocitos. Una de las ventajas es que no tienen el riesgo de ser rechazadas por el cuerpo, tienen mejor capacidad proliferativa que otras células (Soto, y otros, 2014), lo que permite que su cultivo sea más rápido y por periodos extensos; tienen mayor capacidad regenerativa: generar hueso, médula ósea, cemento, dentina, ligamento periodontal y pulpa dental.

1.1.1 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.

Tema: “Células madre de la pulpa dental y su potencial terapéutico”.

Objeto de estudio: Células madre de la pulpa dental.

Campo de acción: Universidad de Guayaquil – Facultad Piloto de Odontología.

Área: Pre-grado.

Periodo: Ciclo II 2017-2018.

Línea de investigación: Salud oral, Tratamiento.

Sub-línea de investigación: Biología, Tratamiento.

1.1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el potencial terapéutico de las células madre de la pulpa dental?

1.1.3 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

- ¿Resulta un método terapéutico, seguro y práctico las células madre?
- ¿Cuál es el sitio biológico ideal para la obtención de células pluripotenciales?
- ¿Las células madre pueden recuperar la función del tejido perdido?
- ¿Pueden las células madre ser trasplantadas sin algún rechazo?
- ¿Cómo se realiza la conservación de las células madres?
- ¿Aportarían las células madre dentales a la medicina?
- ¿Todas las piezas dentales contienen células madre?

1.2 JUSTIFICACIÓN.

Esta investigación se realiza con la intención de dar a conocer los beneficios terapéuticos que se pueden obtener con las células madre de la pulpa dental. La pulpa dental de los dientes deciduos y permanentes puede ser la mejor fuente de células madre, debido al tipo de células madre pluripotentes que poseen. Actualmente en la odontología clínica se realizan tratamientos a los tejidos lesionados utilizando biomateriales, sin poder recuperar la integración, ni capacidad funcional de lo reparado.

Existen diferentes patologías que requieren tratamientos de endodoncia, periodontal, ortodoncia, implantología, formación de nuevo hueso de nuevas piezas dentales completos o solo parte de ellos, que podrán beneficiarse del tratamiento celular, utilizando células madres de la pulpa dental.

Esta investigación está enfocada en resaltar las aplicaciones más importantes de las células madres de la pulpa dental en las distintas áreas de la odontología, así como también dar a conocer es estado actual de las investigaciones y aplicaciones de las células madre en el complejo bucal. La realización de esta investigación es de suma importancia ya que actualmente no existe un gran número de revisiones que recopilen la evidencia de la utilización de dichas células en el ámbito odontológico.

1.3 OBJETIVOS.

1.3.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar el potencial terapéutico de las células madres de la pulpa dental en el ámbito odontológico.

1.3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.

- Describir las características y propiedades de las células madre de la pulpa dental.
- Detallar los protocolos de recolección y conservación de las células madre de la pulpa dental.
- Determinar las aplicaciones terapéuticas de las células madre de la pulpa dental.

1.4 VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN.

1.4.1 VARIABLE INDEPENDIENTE.

Células madre de la pulpa dental.

1.4.2 VARIABLE DEPENDIENTE.

Potencial terapéutico.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO.

2.1 ANTECEDENTES.

A mitad de la década de los 80, muchos científicos comprendieron que quien mantenía el buen funcionamiento del organismo eran las células como elementos fundamentales, ya que aquellas son las que se encargan de generar varias células. En el año 1985 fue descrita la presencia de células mesenquimales en la pulpa dental por Yamahura. Años más tarde en investigaciones manifestaron que aquellas células demuestran potencial condrogénico y ontogénico in vitro y que además podían diferenciarse en la dentina, in vivo. (Navarrete, y otros, 2014).

En el año 2003 el Dr. Songtao Shi, investigador del instituto Nacional de Salud fue quien describió células madre pluripotenciales en las piezas dentales primarias, mediante la observación meticulosa de un diente perdido de su hija Julia que tenía 6 años de edad. Ahí observó que desde la pulpa de esa pieza dental se podían extraer células madre (Bruce , Dennis , & Hopkin , 2011).

Luego de cultivarlas en el laboratorio, éstas mantenían una habilidad de formar células nerviosas, tejido adiposo e incluso formar huesos. Posterior logró aislar células madre vivas en ese tejido. Luego junto a su equipo de labores, procedieron a realizar ensayos con piezas dentales temporales de niños, revelando que cada pieza dental puede albergar desde doce y veinte células madre que si se realiza el proceso de cultivo pueden reproducirse y crecer. La pérdida de las piezas temporales es un proceso normal en todos los niños, una de las condiciones es que no estén cariados. (Gronthos, Mankani, Brahim, Gehron, & Shi, 2000)

Investigadores de la Escuela de Odontología de la Universidad del Sur de California (Estados Unidos) en el año 2006 lograron crear nuevas raíces de dientes en cerdos, con células madre de dientes de humanos. Este proyecto fue regido por el Dr. Songtao Shi. (Rendón, Jiménez, & Urrego, 2011)

En la revista científica Journal Of Dental Research, una pareja de odontólogos en el año 2008 en la Universidad Federal de São Paulo, publicaron un artículo y describieron que se podían formar dientes primitivos, se basaron en el cultivo de células madre que fueron extraídas de la papila de las piezas dentales de ratones que tenían entre 3 y 7 días de vida. Las células que fueron extraídas del germen dental de ratas pasaron por un proceso de cultivo y luego fueron sembradas sobre andamios que eran biodegradables, el siguiente paso fue implantarlas en la mandíbula de ratas adultas y ahí se cultivaron por un tiempo de 12 semanas, cuando finalizó el tiempo de cultivo, ellos pudieron encontrar en los análisis radiográficos, histológicos e inmunohistoquímicos, pequeñas formas de coronas dientes que se habían formado de manera bien organizadas; contenían dentina, esmalte, pulpa y tejido del ligamento periodontal. (Navarrete, y otros, 2014)

2.1.1 CRONOLOGÍA HISTÓRICA DE LAS CÉLULAS MADRE.

- ✓ **1910** Carrel y Burrows Cultivan tejidos humanos
- ✓ **1963** McCulloch Descubren la presencia de auto replica de Célula Madre en la Médula Ósea de ratones
- ✓ **1968** Primer Trasplante de Médula Ósea (TMO)

- ✓ **1978** Las Células Madre Hematopoyéticas (CMH) son descubiertas en la sangre del cordón umbilical
- ✓ **1981** Las Células Madre Embriónicas son obtenidas de la masa celular interna
- ✓ **1992** Células Madre Neurales son cultivadas in vitro
- ✓ **1995** Es aprobada la enmienda Dickey para uso de Dinero Federal Médico en las investigaciones donde las Células Madre son derivadas de la destrucción del embrión
- ✓ **1997** La leucemia es la 1ª en evidenciar que las Células Madre Hematopoyéticas son la razón para el cáncer de Células Madre de la oveja Clonada “Dolly”
- ✓ **1998** James Thompson establece las primeras Líneas Celulares Humanas Embriónicas
- ✓ **2000** Múltiples reportes de Células Madre Adultas son publicados, incluso hasta en la actualidad
- ✓ **2003** El descubrimiento de nuevos orígenes de Células Madre son encontrados en los Dientes Primarios
- ✓ **2006** Son creadas nuevas líneas de células madre sin destruir el Embrión
- ✓ **2006-7** El presidente George W Bush veta el financiamiento Federal de investigaciones con Células Madre Embrionarias
- ✓ **2009** Barack Obama pone fin al veto impuesto por su antecesor, en el financiamiento Federal de investigaciones con Células Madre Embrionarias (Valencia, Espinoza, & Saadia, 2011)

2.2 FUNDAMENTACION CIENTIFICA.

2.2.1 CELULAS MADRE.

Las células madre, genera mucha importancia desde los últimos años, desde que la terapia génica y la clonación han tomado como concepto de discusión en la literatura global. El estudio de la biología de la célula madre empezó en 1916 donde el investigador Danchakoff propone la existencia de una célula como provenientes de otras en la médula ósea, (Almunia, 2013).

Varios términos se han empleado para denominar a las células madre entre ellos; células troncales, ítem Cells, células progenitoras, células precursoras entre otros. Tanto en el punto de vista morfológico como funcional, estas pueden dividirse y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, (Julio Guerra Menéndez; Dra. Nereyda Cabrera Carballo , 2012).

En el año 2007 Pérez y colaboradores, distinguen a las células madre por dos propiedades fundamentales: son autorrenovables, es decir, se multiplican infinitamente y se conservan indiferenciadas, y producen uno o varios tipos de células diferenciadas (células cutáneas, hepatocitos, miocitos, neuronas, etc.), (Pérez, Veloz, & López, 2007).

Se describe a la célula madre como aquella que tiene la capacidad de dividirse o autorreplicarse en ciclos indeterminados en toda la vida de un individuo y que bajo situaciones correctas, que son caracteres apropiados de un microambiente donde ellas puedan diferenciarse entre varios linajes con características, funciones especializadas como miocitos, hepatocitos o neuronas, (Almunia, 2013).

Éstas tienen la capacidad de ser clonogénicas y auto renovadora por lo tanto pueden reproducirse quedando como células hijas una réplica de manera exacta y precisa de las primeras. Su replicación puede pasar por muchas generaciones y no pierden sus características únicas, mantienen su integridad estructural y funcional reemplazando las células dañadas de los tejidos, (Dager, Salas, & Yanelis, 2014).

Son células capaces de dividirse continuamente y producir células progenitoras con capacidad de dar lugar a células especializadas. Esta capacidad de diferenciación se conoce con el nombre de plasticidad. (Rendón, Jiménez, & Urrego, 2011)

2.2.2 CELULAS MADRE SEGÚN SU ORIGEN.

2.2.2.1 EMBRIONARIAS.

Las células madre embrionarias tienen potencialidad de ser pluripotentes, provienen del blastocito, dan lugar a todos los linajes celular del cuerpo como son endodermo,

mesodermo y ectodermo. Poseen capacidad de crear teratomas, replicarse y dividirse cuando son cultivadas por extensos periodos de tiempo, no muestran alteraciones cromosómicas, presentan marcadores característicos de progenitores totipotenciales que ayudan la identificación, (Jiang & Herzog, 2003).

Con el pasar de los años desde el momento que han sido manipuladas han enfrentado varias oposiciones en muchos países, los principales motivos son aspectos políticos, religiosos y éticos, (Almunia, 2013).

Entre sus ventajas pueden proliferar indefinidamente, por su habilidad de generar variedades de grupos celulares, al ser cultivadas in vitro pueden contribuir en varios tratamientos de enfermedades como diabetes y párkinson ya que estas enfermedades presentan tejidos visiblemente complicados, (Jiang & Herzog, 2003).

2.2.2.2 ADULTAS O POSTNATALES.

Son células indiferenciada es decir que no son especializadas, poseen una capacidad de autorenovarse por ciertos periodos de tiempo y también pueden diferenciarse, se especializan en el tipo de célula del tejido que proviene. Se pueden encontrar fuentes de células madre adultas en la pulpa dental, en la córnea, retina, hígado, piel, tracto intestinal, páncreas y de la médula ósea, (Navarrete, y otros, 2014).

Un tema importante de las células madres adultas es que aún no se comprueba que provoquen cáncer a diferencia de las células embrionarias que desde su obtención y expansión se complica un poco, necesitan una respuesta inmunitaria dado que son alogénicas y en los animales que se experimentan han causado varios tumores, (Dager, Salas, & Yanelis, 2014).

Entre las células madre adultas debemos hablar de las que provienen de la pulpa, aquellas pueden diferenciarse en células neuronales, adipocitos, cementoblastos y osteoblastos. Ella habitan en la periferia de la microvasculatura pulpar y ayudan en la homeostasis de los vasos sanguíneos y la angiogénesis, (Rendón, Jiménez, & Urrego, 2011).

Las células madre adultas presentan ventajas sobre las embrionarias, se pueden manipular de una manera simple, a su vez son autólogas por lo que no ocasionan problemas inmunológicos y no presentan inconvenientes legales y éticos. Las células madre adultas se pueden diferenciar en base a su necesidad y tienen un importante papel en el proceso del homeostasis y pueden reparar tejidos. (Danchakoff, Sabin, & Maximow, 1924)

2.2.3 CLASIFICACION DE LAS CÉLULAS DE ACUERDO A SU POTENCIAL DE DIFERENCIACIÓN.

2.2.3.1 CÉLULAS MADRE TOTIPOTENCIALES.

Se denominan células con capacidad para generar embrión y hasta un individuo completo, pueden diferenciarse en cualquier estirpe celular. Un ejemplo podemos mencionar el huevo fertilizado, que puede ser capaz de dar origen a todos los tejidos embrionarios y extra embrionarios, (Navarrete, y otros, 2014).

Según Dager y colaboradores en el año 2014 estas células totipotenciales podrían tener la capacidad de crear desde un embrión hasta un individuo completo (Dager, Salas, & Yanelis, 2014)

(Almunia, 2013) En su artículo menciona que las células totipotenciales pueden llegar a formar células de todo tipo de linajes del organismo. Él define que en los mamíferos el cigoto y las que son obtenidas de los primeros blastómeros son totipotenciales.

2.2.3.2 CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES.

Las células pluripotenciales pueden dar origen a tejidos u órganos que corresponden a los estratos germinales como el ectodermo, el mesodermo y endodermo, pero no pueden dar origen a un individuo completo y tampoco no producen el tejido extra embrionario. Podemos mencionar como ejemplo las células madre de la pulpa dental, (Navarrete, y otros, 2014).

(Almunia, 2013) Define que son células que tienen la posibilidad de derivar de todos los linajes del cuerpo, pero no los tejidos que son necesarios para el desarrollo del trofoblasto.

2.2.3.3 CÉLULAS MADRE MULTIPOTENCIALES.

La capacidad de estas células multipotenciales es que son capaces de crear un subconjunto de tipos celular pero solo de su misma capa o linaje de origen embrionarios, (Navarrete, y otros, 2014).

Pueden dar origen a células de un determinado órgano o tejido en particular, pero en una línea celular concreta, (Dager, Salas, & Yanelis, 2014).

(Díaz, 2014) Indica que tienen la capacidad para diferenciarse en los tipos celulares que se requieran y que su presencia se encuentra en los tejidos inmaduros.

2.2.3.4 CÉLULAS MADRE OLIGOPOTENCIALES.

Pueden dar origen a dos o más tipos de células en un tejido. Podemos mencionar como un ejemplo la célula madre neuronal, ella puede dar origen a un subgrupo de varias neuronas en el cerebro, (Navarrete, y otros, 2014).

2.2.3.5 CÉLULAS MADRE UNIPOTENCIALES.

Las células unipotenciales como su nombre lo explica solo tienen la capacidad de diferenciarse por un único tipo de células, mencionamos como ejemplo las células germinales, ellas solo pueden crear a los gametos, (Navarrete, y otros, 2014).

Son células en estadio adulto y su producción de ellas permite ser de un solo linaje celular, como ejemplo pueden ser las espermatogonias, (Almunia, 2013).

2.2.4 CELULAS MADRE DE LA CAVIDAD BUCAL.

A partir del hallazgo de las células madres en la cavidad dental, se han dado avances liderados por los investigadores en la biología celular y molecular. Esto ha permitido el desarrollo de estrategias nuevas con el objetivo de llegar a la regeneración de los tejidos orales afectados por los diferentes traumas, (Plana, 2013).

En la cavidad bucal se localizan células que tienen potencial de multidiferenciación, se encuentran en el grupo de las células madre adultas que poseen capacidad de generar nuevas células de carácter osteodontogénico, adipogénico y neurogénico. Encontramos cuatro tipos de grupos principales de células madre que son de origen de la cavidad bucal:

1. Células madre en pulpa de dientes temporales (SHED Cells).
2. Células madre en pulpa de dientes permanentes (DPSC s)
3. Células madre presentes en espacios periodontales (PDLSCs).
4. Células madre de la mucosa bucal.

(Jucht, Rujano, Romero, & Rondón, 2014).

2.2.4.1 PULPA DENTAL.

La pulpa dental proviene de un tejido conectivo especializado y delicado, en ella encontramos vasos sanguíneos que poseen una pared delgada y encerradas dentro de la dentina encontraremos nervios y terminaciones nerviosas. Además, posee células especializadas entre ella los odontoblastos, estos se pueden observar periféricamente en contacto con la matriz de la dentina, (Figuroa & Gil, 2013).

Se considera a la pulpa como un tejido blando y que da vida al diente, su localización es en el centro de la cavidad del diente y que forma estructuras mineralizadas. Su origen es en la papila dental que proviene del ectomesénquima en la odontogénesis. Su forma

depende de la del diente. Es responsable de crear dentina y estimula la formación del esmalte, (Dr Julio César Urla X; Dra Ana María Interiano C, 2017).

Se la denomina unidad funcional ya que se establece la relación entre la pulpa y la dentina como complejo dentino-pulpar. Tiene un techo y un piso. En el techo se encuentran los cuernos pulpares, estos varían según las dimensiones de la pieza. El piso puede tener una, dos o tres radiculares, el cual terminará cada uno en un orificio que se llamará foramen apical o ápice del diente, Su dimensión es mayor y su estructura es diferente de la del tejido radicular. Posee una porción coronaria y radicular. (Figuroa & Gil, 2013)

Su desarrollo proviene de la lámina dental del mesoderma, su forma se determinará por el órgano del esmalte. En la maduración de este tejido, se empiezan a formar odontoblastos que van depositando dentina en las puntas de las cúspides. Una vez que la papila dental madure, crea dentina y se dirige hacia apical logrando que el tejido se vuelva acelular y vascular. (EcuRed, Pulpa Dentaria, 2014)

La pulpa coronal sigue el contorno de la superficie externa de la corona. Se une a la pulpa radicular desde la región cervical. La edad de la pulpa coronal vaya avanzando sus dimensiones disminuyen de tamaño, esto se debe a la formación continua de dentina. La pulpa radicular es afilada o de forma cónica. Su tejido es conjuntivo laxo, es soporte de las estructuras celulares, vasculares y nerviosas como son los odontoblastos, fibroblastos y células mesenquimales indiferenciadas. En los dientes anteriores la pulpa radicular es única, en los dientes posteriores encontraremos pulpas radiculares múltiples, (Figuroa & Gil, 2013).

2.2.4.1.1 FUNCIONES DE LA PULPA.

Las funciones de la pulpa son: Formadora, nutritiva, sensorial, protectora.

✓ Formadora:

Formar la dentina, es su principal función que la pulpa tiene, esta función se mantendrá durante toda su vitalidad. Los odontoblastos son quienes tienen a cargo la elaboración de la misma y dependiendo el momento en que se dé el proceso, inician los distintos

tipos de dentina, como es la dentina primaria, secundaria y terciaria o reparativa. La dentina reparativa se forma dependiendo a las respuestas que dé a los estímulos que se presenten como, caries (biológicos), físicos (calor, presión) o químicos (sustancias nocivas provenientes de algunos materiales dentales, (Díaz, 2014).

✓ **Nutritiva:**

Tiene función nutritiva ya que proporciona de sustancia fundamental el suministro vascular para el metabolismo y el mantenimiento tanto de las células y de la matriz orgánicas, (Figuroa & Gil, 2013).

✓ **Sensorial:**

Para responder a los diferentes estímulos que se producen por agresiones con dolor dentinal o dolor pulpar, utiliza los nervios sensitivos. Cuando la pulpa y la dentina experimentan sensibilidad, no es importante el agente estimulante y su naturaleza ya que siempre la respuesta tendrá dolor. Este dolor de la dentina es de corta duración, pero agudo. Al contrario del dolor que presenta la pulpa, puede ser sordo, pero pulsátil, durante cierto tiempo. Analizar estos datos es de suma importancia para lograr un correcto diagnóstico diferencial, (Díaz, 2014).

✓ **Protectora:**

La pulpa presenta dos líneas de defensa, con una capacidad reparativa que forma dentina cuando existen agresiones. La primera línea de defensa es cuando la pulpa forma dentina peritibular, hace que los conductos se estrechen así impide que penetren microorganismos hasta la pulpa. Se lo denomina esclerosis dentinal. (Figuroa & Gil, 2013)

La segunda línea de defensa se activa cuando la pulpa empieza a formar dentina terciaria, reparativa o de irritación. Son los odontoblastos que formarán esta nueva dentina, ellos provienen de las células madre de la pulpa y depositan dentina debajo de los túbulos. Este proceso según experimentos en animales de laboratorio, demuestra que desde que empieza la agresión pulpar hasta neo formar los odontoblastos dura cinco

días. En los humanos se ha confirmado que la velocidad de aposición es menor, (Figueroa & Gil, 2013)

2.2.4.2 CELULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL.

Cuando un diente presenta daño en esmalte y en dentina penetrando a la pulpa empieza un proceso reparador en el cual se forman nuevos odontoblastos que reparan la lesión y forma dentina, con esta hipótesis se pudo comprobar que la pulpa dental contenía células madre, (Plana, 2013).

En el año 2000 se aislaron el primer tipo de células madre dentales de la pulpa. Se extrajeron de terceros molares humanos, demostraron capacidad clonogénica, se diferenciaron a odontoblastos y fueron capaces de generar el complejo dentino pulpar, dando como resultado un mayor porcentaje de proliferación que las células madre mesenquimales, esto pudo ser observado cuando se implantaron de forma subcutánea en ratas inmunocomprometidas, (Almunia, 2013).

In vitro estas células madre de la pulpa logran diferenciarse a osteoblastos y madurar, así logran producir tejido fibroso autólogo, a diferencia in vivo las células consiguen generar tejido óseo calcificado con canales haversianos y osteocitos, también pueden generar tejidos que son complejos como el dentino/pulpar. Por esta razón se han realizado investigaciones sobre si existe la posibilidad de formar dentina terciaria, desde estas células. Así poder emplearlas en tratamientos directos o indirectos en situaciones de una caries profunda cercana a la pulpa. (Plana, 2013)

En el proceso de obtención se pueden mencionar que tienen ventajas ya que su obtención no es invasiva por lo tanto no requiere una intervención quirúrgica a diferencia de la obtención de las células madre del tejido adiposo. Se pueden obtener de varias piezas dentales y en diferentes momentos de la vida por lo que su obtención no es única como el proceso de obtención de las células madre del cordón umbilical. Y una de sus ventajas más importantes es que sus procesos de obtención no causan problemas éticos, problemas que si enfrentan la obtención de células a partir de embriones. Los dientes deciduos, dientes permanentes, los dientes a los que se les realiza pulpectomía o

terceros molares, son dientes que se pueden obtener la pulpa, (Navarrete, y otros, 2014).

2.2.4.2.1 CÉLULAS MADRES EN PULPAS DE DIENTES TEMPORALES (SHED)

Las células madre de la pulpa dental en dientes deciduos son inmaduras y no especializadas, poseen la capacidad de diferenciarse, su aparición comienza a la sexta semana de vida en la etapa del desarrollo embrionario humano. Se pueden multiplicar de manera rápida al igual que su crecimiento y diferenciación al contrario de las células madre adultas, dado que las de dientes temporales son inmaduras, pero conservan el potencial para convertirse en variedades de tejidos.

Estudios como el documentado en el año 2003 por el Dr. Songtao Shi consideran que las capacidades terapéuticas de los dientes deciduos generan mejor fuente de células madre que los premolares y terceros molares, además que pueden convertirse y utilizarse de manera fácil.

2.2.4.2.2 CÉLULAS MADRES EN PULPAS DE DIENTES PERMANENTES (DPSCS).

Los terceros molares y premolares que son extraídos para un tratamiento de ortodoncia son los que se han logrado estudiar. Dado que los terceros molares son los últimos en lograr erupcionar poseen una pulpa joven que contiene una gran cantidad de células no especializadas. Las células madre de la pulpa de dientes permanentes logran expresar marcadores óseos como también lo hacen los osteoblastos, entre ellos: osteocalcina, colágeno tipo 1, fosfato alcalina y sialoproteínas óseas. Su diferenciación en esta línea ósea se regula por la familia osteoreguladora de TGFB y las citoquinas, esto refleja que las células madres de la pulpa dental de dientes permanentes tienen semejanzas a las células madre de estroma medular que son ascendentes de los osteoblastos. (Terán & Macías, 2011)

Una de sus capacidades es la de rehabilitar el sistema dentino-pulpar, el cual contiene una matriz mineralizada con túbulos de forma lineales, su tejido es fibroso y rico en vasos sanguíneos con una disposición similar al complejo dentino pulpar y odontoblastos. Se aconseja realizar el aislamiento de estas células mientras la corona se encuentra en proceso de formación, porque en este estadio sus células son indiferenciadas, y tienen compatibilidad con los biomateriales, razón por la que ayuda a la regeneración tisular.

Su recolección se considera fácil y sus procedimientos es de escasa morbilidad. (Figuroa & Gil, 2013)

2.2.5 POTENCIAL DE LAS CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL.

2.2.5.1 REGENERACIÓN DE DENTINA:

La dentina es un tejido avascular mineralizado y constituye en mayor porcentaje de la estructura dentaria, se encuentra atravesado en su totalidad por túbulos dentinarios. En su porción coronal se encuentra revestido por el esmalte y en su porción radicular por el cemento. En la parte interna se encuentra limitada por la cámara pulpar, que como sabemos es quien contiene a la pulpa dental. A su vez la zona entre el esmalte y la dentina se denomina límite amelodentinario, esta zona es donde se conectan diferentes tejidos de distintos orígenes embrionarios y estructura. La zona entre el cemento y la dentina se denomina límite cementodentinario, (Figuroa & Gil, 2013).

Se mencionan dos estrategias para la regeneración de dentina. Estas son:

- ✓ Terapia in vivo donde proteínas óseas morfogenéticas (BMP) son directamente aplicadas en la exposición pulpar.
- ✓ Terapia ex vivo que consiste en el aislamiento de células madre desde el tejido pulpar, su diferenciación en odontoblastos y finalmente transplantado autológicamente, (Julio Guerra Menéndez; Dra. Nereyda Cabrera Carballo , 2012).

Al mencionar la creación de la dentina tenemos que saber que tiene mucho que ver la creación de la pulpa, ya que en el momento que las células madre de la pulpa crea dentina reparativa también genera dentina propiamente dicha. Estudios en el año 2000 cuando con células madre pulpares que fueron trasplantadas con hidroxiapatita mas fosfato tricalcico en ratones inmunocomprometidos, ya que generan estructuras similares a la dentina, con fibras colágenas perpendiculares a la superficie mineralizada, como sucede normalmente in vivo, en presencia de la sialoproteina dentinal, (Jucht, Rujano, Romero, & Rondón, 2014).

Una dentina desmineralizada induce a la diferenciación de las células madre de la pulpa en odontoblastos, lo cual lleva a la formación de dentina. Estos odontoblastos pueden resistir a lesiones leves como atrición o caries de aparición temprana, también secretan una matriz de dentina reparativa, pero estos odontoblastos pueden morir cuando existe un trauma mayor como una caries avanzada. Su caracterización se realiza por medio de marcadores específicos, se pudo observar capacidad de auto regeneración, (Jucht, Rujano, Romero, & Rondón, 2014).

2.2.5.2 REGENERACIÓN DE TEJIDO ÓSEO:

En Guayaquil en el año 2011 el Dr. Jorge Barona realizó un estudio con 3 pacientes comparando la cicatrización con aplicación de células madre de la pulpa dental y el proceso fisiológico, dichas células fueron aisladas y criopreservadas de terceros molares. Luego de la extracción se colocó en colágeno, se implantaron las células y se procedió a suturar. Después de 2 meses a los pacientes se les realizaron radiografías para observar los resultados de la neoformación ósea. En el primer paciente el resultado fue óptimo el lado en el que se implementaron las células madre, ya que en el lado que no se implementaron faltaron 3,5 mm para llegar al límite cemento esmalte. (Terán & Macías, 2011)

En el segundo paciente el lado implantado obtuvo 0.5 mm con respecto al límite, no llegó al punto ideal, pero en el lado sin células madre faltaron 3mm para llegar al límite

cemento esmalte. El tercer paciente obtuvo un resultado óptimo en el lado implando mientras que en lado sin implantar se obtuvo -3mm con referencia a 0. (Terán & Macías, 2011)

En el año 2008 se implantaron células madre de la pulpa dental con la finalidad de regenerar hueso alveolar a 6 pacientes. Cuando pasaron cuatro meses se pudo observar un proceso de regeneración ósea en tres pacientes según los autores. Un ensayo clínico que se trataba de regeneración ósea en los alveolos después de una extracción de terceros molares impactados, donde colocaron una esponja de colágeno con células madre de la pulpa dental y compararon el proceso de regeneración con alveolos no injertados, (Almunia, 2013).

Los resultados de este ensayo al análisis radiográfico y la profundidad de sondaje fueron mejores entre el grupo de estudio ya que después de tres meses desde la cirugía, histológicamente se observó el hueso vascularizado, mientras que los otros alveolos que no recibieron el injerto se encontraban inmaduros y con hueso fibroso, (Almunia, 2013).

En defectos óseos de 5mm con morfología de 3 paredes se aplicaron células madre de la pulpa dental, se realizó un análisis histomorfométrico en dos diferentes momentos. Luego de haber pasado 4 semanas desde que se realizó el injerto, se observó una mayor regeneración ósea en el grupo que fueron implantadas las células madre de la pulpa en un 58 %. Luego de 3 semanas más se asimilaron los porcentajes en resultados histomorfométrico a un 63% y 60 %. Dado estos resultados se demostró que la regeneración ósea se aceleró con la aplicación de células madre de la pulpa dental y en las que no se aplicaron células la regeneración ósea se produjo, pero de manera lenta, (Almunia, 2013).

Se utilizaron células de la pulpa dental que después de su selección, fueron expandidas y cultivadas para poder diferenciarse en células precursoras osteoblasticas que lograron capaces de formar huesos lamelar con presencia de osteocitos. Se menciona que éstas células de la pulpa tienen similares características y propiedades similares a los de la médula ósea ya que pueden producir una matriz extracelular mineralizada in vitro, así se

evidencia que las células de la pulpa dental, son progenitoras de odontoblastos y osteoblastos, (Almunia, 2013).

Investigaciones actuales que después de tres años de que se implantaron células madre con un bio-complejo colágeno no se encontraron alteraciones o infecciones en las zonas intervenidas. Estas células pueden regenerar a un hueso compacto, pero no a uno esponjoso con gran implicación clínica. El director del Instituto Wake Forest para medicina regenerativa indica que si estas células regeneran hueso compacto en la mandíbula tienen potencial para el tratamiento de cáncer oral, (Valencia, Espinoza, Saadia, Neri, & Nario, Mayo- Agosto 2013).

(Aquino, y otros, 2009) realizaron un estudio sobre la aplicación de células madre pulpares para poder mejorar la regeneración ósea luego de extraer los terceros molares impactados, ya que luego de la misma se produce una pérdida de la corteza alveolar, lo que produce que el área quede sin paredes y podría causar a largo plazo la extracción los segundos molares. Los resultados fueron sorprendentes con la aplicación de células madre de la pulpa, se utilizó una matriz de colágeno en el lugar de la extracción.

Se compararon las densidades óseas con otras zonas de extracción y en 7 días observaron como en el lado de la aplicación de células madre era mayor la densidad ósea. Luego de 3 meses fueron analizados se reflejó el mantenimiento de una arquitectura adecuada, organizada y vascularizada, a diferencia del lado sin aplicación de células presentaba un hueso fibroso con reabsorción ósea. Esto daba como resultado que con una matriz apropiada con células madre pulpares se puede conseguir de manera eficaz una regeneración ósea, (Aquino, y otros, 2009)

2.2.5.3 ENFERMEDAD PERIODONTAL.

En Cuba se realizó un estudio con terapia de células madre, aplicadas en pacientes afectados con periodontitis. Fueron 84 pacientes atendidos durante los años 2008-2012. Se realizó en el Hospital Pediátrico Docente “William Soler de la Habana, en el servicio

de Cirugía Maxilofacial. 42 se trataron con células madre y la misma cantidad con terapia convencional. Se encontró una evidente disminución de dientes afectados y presencia de bolsas periodontales a los 6 meses posteriores al tratamiento en ambos grupos, tendencia que se mantuvo presente durante los 12, 18, 24 y 30 meses posteriores en el grupo de estudio. (Borrego, y otros, 2013)

Mientras que, en el control, las manifestaciones de la enfermedad fueron apareciendo paulatinamente a medida que avanzaba el tiempo. Se demostró un aumento mantenido en la mejoría de los signos de la periodontitis, así como ganancia de la inserción periodontal por formación de nuevo hueso, lo que no ocurrió en los que recibieron tratamiento convencional. El resultado de este estudio dio como conclusión que la terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas es eficaz para el tratamiento de pacientes con periodontitis. (Borrego, y otros, 2013)

La ingeniería tisular genera una alternativa para la posibilidad de regenerar el periodonto y su funcionalidad de todos sus tejidos, recurriendo al tratamiento con células madre. Se denomina enfermedad periodontal a un conjunto de entidades patológicas de origen infeccioso y su naturaleza es inflamatoria, esta afecta a los tejidos que rodea al diente. Tiene una etiología multifactorial, por aquello desde sus inicios como el progreso de la misma va a depender de diferentes factores, también podemos encontrar un factor microbiano, genéticos, inmunológicos y ambientales, (Hategan, 2015).

En una paciente con más de 10 años de periodontitis avanzada, se realizó un tratamiento que consistía en la aplicación de células madre de la pulpa dental en los defectos óseos en la zona inferior. En la primera semana desde el tratamiento no reflejó efectos adversos, ni signos de inflamación gingival. En la tercera semana del tratamiento la paciente al momento de masticar lo hacía con mayor seguridad que antes de empezar el tratamiento, (Hategan, 2015).

Después de 3 meses al momento de la evaluación clínica y radiográfica, su encía estaba normal y en el examen radiográfico se observó zona radiopaca en el lugar que existía el

defecto, el cual era compatible con una neoformación ósea. Al sexto mes se observó la encía con características de normalidad, la movilidad dentaria fue disminuyendo en los sectores que fueron tratados, y en el examen con radiografía evolutiva existía aumento de la densidad ósea, (Hategan, 2015)

Cabe mencionar en esta revisión que en las primeras investigaciones en los diferentes defectos que presentaba el periodonto se utilizaron células madre de la médula ósea, ya que éstas tenían capacidad para regenerar el periodonto, cemento y ligamento periodontal, pero existía la dificultad de que no se lograba regenerar el hueso alveolar maduro ni la neo vascularización. Desde ahí se introdujo la posibilidad para usar células madre de la pulpa dental, ya que éstas contaban con la ventaja para regenerar periodonto completo, además que el proceso de obtención desde una clínica dental se podía realizar sin acudir a una técnica invasiva, (Plana, 2013).

Entonces, de todas las fuentes de células madre que son de origen dental, se define a las de la pulpa con capacidades mayores para ayudar a generar estructuras asociadas a las piezas dentales, quedando como las posibles idóneas en la aplicación para la periodoncia restauradora, debido a que in vitro demostraron capacidad migratoria y en estudio animal en un ratón lograron regenerar el ligamento periodontal, (Plana, 2013).

2.2.5.4 FORMACION DE CEMENTO.

Se define al cemento como un tejido mineralizado y avascular, que logra envolver en su totalidad a la superficie radicular del diente. Su composición es de una parte inorgánica hidroxiapatita 45-50 % con un segmento orgánico con fibras colágenas y no colágenas, que es el otro 50%, (Hategan, 2015).

Se puede clasificar en cemento celular y acelular. La función del cemento acelular que contiene fibras de Sharpey es anclar todos los haces de fibras del ligamento periodontal al diente. El cemento celular se encuentra recubriendo la porción apical de la raíz y está compuesto por cementocitos, su función adaptativa es quien ayuda al movimiento del

diente en la parte interna del maxilar cuando se establece un tratamiento ortodóntico, (Hategan, 2015).

Se han registrado análisis in vivo con células madre de la pulpa dental, que fueron realizados con ratones inmunocomprometidos en los cuales se sugirió la aplicación de éstas células para el proceso de regeneración de hueso alveolar, ya que proporcionaban una formación de una capa fina similar al cemento. En sus componentes se encontraban fibras colágenas que se asociaron al hueso alveolar muy cercano al periodonto regenerado. Estas fibras de colágeno cuando se desarrollan in vivo en humanos, tienen la capacidad de adherirse a la nueva estructura que se forma de cemento, teniendo una similitud a la unión fisiológica de las fibras de Sharpey, (Hategan, 2015).

2.2.5.5 ELEVACIÓN DEL SENO MAXILAR.

Solo existe un único ensayo clínico que fue desarrollado por el Dr. Rickert en el año 2010, se evaluó el potencial de las células madre de la pulpa dental en la elevación del seno maxilar. Para este ensayo se desarrolló un estudio a boca partida en 12 pacientes, para lo cual de manera aleatoria en unos se realizó el injerto maxilar con xenoinjerto y células madre de la pulpa dental, y a los otros con xenoinjerto 70% y hueso autólogo 30%. Después de alrededor de cuatro meses los resultados en el análisis histomorfométrico mostró mayor generación ósea en el grupo de células madre de la pulpa 18%, mientras que un 12 % los del grupo con hueso autólogo, (Jucht, Rujano, Romero, & Rondón, 2014).

2.2.5.6 REGENERACIÓN MANDIBULAR.

La revisión bibliográfica nos demuestra que existe evidencia que refleja que se puede reponer defectos óseos mediante la generación de un biocomplejo con células madre que provienen de la pulpa y un andamiaje con colágeno. Después de un año del injerto se evidenció la óptima regeneración ósea. En un estudio para reparar un defecto óseo mandibular se lo pudo completar a los 6 meses, luego de la reconstrucción posquirúrgica.

En pacientes que presentaban reabsorción bilateral de la cresta alveolar distal al segundo molar inferior, procedente de una impactación del tercer molar en la lámina cortical del alveolo se pudo realizar una regeneración tisular completa, (Jucht, Rujano, Romero, & Rondón, 2014).

2.2.5.7 REGENERACIÓN DE DIENTES.

Existen estudios de nivel experimental donde se ha podido observar que las células madre adultas cuando se estimulan de manera correcta, pueden originar a un diente con su tejido óseo circundante. Una inducción de ese tipo se realizó con estímulos de genes como MSX y PAX-9 añadiendo factores de crecimiento. Además, según estudios recientes demuestran que los tejidos que se encuentran presentes en las piezas dentales en estadio de brote, se pueden usar en la bioingeniería creando la totalidad de la corona dental, (Jucht, Rujano, Romero, & Rondón, 2014).

Estos avances que existen sobre la identificación y caracterización de las células madre dentales seguirán buscando estrategias para la ingeniería tisular dentaria, muy probablemente que en la próxima década la bioingeniería siga en la generación de tejidos dentales para proveer tratamientos seguros y el costo- beneficio pueda tener una justificación. (Jucht, Rujano, Romero, & Rondón, 2014)

2.2.5.8 RECUBRIMIENTO PULPAR

(Serrano, 2017) Realizó un estudio en 24 pacientes de edades entre 18 y 25 años, en la clínica de odontología de la Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez de la ciudad de Juliaca, el cual se realizarían recubrimientos pulpar directo con células madre. Colocaron células madre sobre los dientes que tenían exposición pulpar, para lo cual se utilizaron 18 dientes y la diferencia se obturó con un cemento a base de policarbolxilato.

A los pacientes seleccionados para el recubrimiento pulpar directo con células madre, se les realizó el recuento de plaquetas entre los cuales se obtuvo un promedio entre 500 000/mm y 3 800 000/mm, los cuales se encontraron dentro de los valores normales

siendo este requisito indispensable para el estudio de investigación. Sintomatológicamente en los casos a los que se aplicó células madre sobre la pulpa dental humana, se observó que 100% de los casos presentaron ausencia de dolor preoperatorio. Histopatológicamente en la pulpa dental humana a los casos que se aplicó células madre, se observó que el 78% de los casos presentaron entre 25% y 50% de formación de puente dentinario y se observó una inflamación crónica leve. (Serrano, 2017)

2.2.6 OBTENCIÓN DE LAS CELULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL. SELECCIÓN DEL PACIENTE.

2.2.6.1 ESTADO DE SALUD GENERAL Y BUCAL DEL PACIENTE.

Es importante tener la aprobación de un comité de ética para desarrollar un estudio y de manera importante el consentimiento del paciente para el mismo. El tejido pulpar para ser extraído debe preferiblemente ser en pacientes que se encuentren sistémicamente sanos. Entre otras condiciones, el paciente no debe referir el consumo de alcohol, drogas o cigarrillos, un ejemplo de aquello es la citotoxicidad de la nicotina que puede inhibir los procesos de mineralización de las células pulpares. Con esto se puede asegurar una mayor probabilidad tasa al aislar las células madre de la pulpa dental, (Díaz, 2014).

Antes de la extracción dental se debe investigar enfermedades sistémicas y también realizar exploración por si existen infecciones orales. Por ello se deben seleccionar las personas que no presenten enfermedades. Los pacientes que realizaran la conservación o estudio, deben realizarse tratamientos de higiene oral profesional por siete días antes del proceso de extracción dental, así se logrará disminuir la carga microbiana, (Díaz, 2014).

Aunque en investigaciones actuales se encontró presencia de células madre en la pulpa dental con inflamación (vital), aquellas poseen la capacidad para generar una matriz mineralizada como in vitro como in vivo. Estos resultados proponen a la pulpa dental como tejido interesante como fuente de células madre, hasta cuando la pulpa se

encuentra con patología. Pero si comparamos su potencial de autorrenovación y expansión in vitro nos daremos cuenta que la pulpa con inflamación presenta variaciones importantes y valores inferiores, (Díaz, 2014).

2.2.6.2 EDAD DEL PACIENTE.

Las células en pacientes con edad menor de 22 años de edad exhiben una duplicación más rápida que las células de los pacientes mayores de 22 años, varios reportes lo definen así. Aunque la edad no se determina como factor crucial para el máximo potencial de división celular, pero a su vez si en el tiempo de duplicación, (Díaz, 2014).

Para obtener las células madres de la pulpa dental, autores concluyen que la edad promedio es entre los 19 a 30 años, debido a su capacidad de autorrenovación y diferenciación multilinaje. No es imposible también aislarlos en pacientes con menos de 19 años, sus características son similares y su obtención es fácil, ya que entre esa edad se realizan los tratamientos ortodóntico por ende la extracción de los terceros molares. Así lo demuestran algunos autores de investigaciones que emplearon piezas dentales en pacientes con menos de 19 años para sus estudios y pudieron lograr el aislamiento, la caracterización y diferenciar las células madre de la pulpa dental con éxito, (Díaz, 2014).

Realizar extracción de dientes totalmente sanos es poco común después de los 30 años, existen autores que pudieron emplear dientes de pacientes mayores de 30 años obteniendo resultados exitosos, esto demuestra que se pueden aislar las células en cualquier edad, lo único que puede ser un factor influyente es la velocidad para la duplicación celular. Es importante recordar que los costos de los procedimientos de obtención de las células madre de la pulpa dental son altos y requieren un tiempo largo en los laboratorios, por ellos es importante buscar reducir el tiempo, pero sin afectar los resultados. La manera de emplear los dientes de pacientes de edades entre los 18 a 22 años favorecen en costo, (Díaz, 2014).

2.2.6.3 GENERO DEL PACIENTE.

Se han realizado varios estudios para definir si existen diferencias en las células obtenidas de dientes de mujeres y de hombres. En estos estudios se evaluaron el aislamiento, la morfología, la tasa de proliferación, expresión de antígenos de superficie y la diferenciación de las células obtenidas. En todos estos aspectos no se encontraron diferencias entre el género masculino y femenino, (Díaz, 2014).

2.2.7 CARACTERÍSTICAS DE DIENTES EMPLEADOS PARA LA OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE DENTALES.

2.2.7.1 SELECCIÓN DEL DIENTE.

La pulpa dental de los dientes temporales ha demostrado sus capacidades, por lo que sí existe el caso de pacientes en edad menor, que deseen realizar la conservación de sus células madre, se puede hacer sin problema alguno, eligiendo las piezas dentales más sanas. En los dientes permanentes, con mayor frecuencia se realiza la obtención de las células madre de los terceros molares incluidos ya que la mayoría de ellos deben ser extraídos por indicaciones ortodónticas, desde ese punto de vista su obtención se considera fácil, (Díaz, 2014).

Al sexto año de vida empieza el desarrollo del germen del tercer molar, en esta edad los tejidos embrionarios de la lámina dental se encuentran paralizados y no están diferenciados dentro de los maxilares. El proceso de mineralización de la corona se da durante los ocho años de vida, por lo que en la mayoría de casos las raíces de éstos dientes se encuentran incompletas a los 18 años, lo que nos dice que la estructura de las piezas dentales se encuentran en estado inmaduro en esta edad, las células indiferenciadas que se pueden encontrar en la zona rica en células de la pulpa son necesarias para el desarrollo, (Díaz, 2014).

Los premolares son a menudo empleados, ya que también son indicados para la exodoncia por motivos ortodóntico. Se reportó un caso de extracción de las células en dientes anteriores, el incisivo central y lateral que habían sido indicados para un

tratamiento de endodoncia debido a un trauma dental. Dientes considerados supernumerarios como el mesodens también son aceptables para la obtención de las células madre de la pulpa. Como se menciona en el texto, tanto piezas dentales temporales como permanentes pueden ser aceptados para la obtención de las células madre de la pulpa, sin embargo, la condición principal es que los dientes se encuentren totalmente sanos en el momento de su extracción. (Díaz, 2014)

2.2.7.2 METODO DE CONSERVACIÓN.

Después de la exodoncia los dientes se deben desinfectar con isodine, y etanol al 70%. No se requiere un lavado adicional del diente. Estos deben ser transportados y conservados en PBS (Solución que muestra mejor comportamiento de crecimiento celular, cuando se emplea como medio de almacenamiento durante, 96 o 120 horas), también se recomienda el uso de la solución de conservación HTS, con la cual se presenta mayor crecimiento celular cuando se realiza extracción del tejido pulpar a las 24, 48 y 72 horas tras la exodoncia. Se debe adicionar 100 U/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin y 3 g/ml de anfotericina B a 4-C, para evitar la contaminación bacteriana y micótica de los cultivos, (Díaz, 2014).

2.2.7.3 METODO DE EXTRACCION PULPAR.

Realizar una limpieza de los restos del medio de conservación previo a la extracción del tejido pulpar con etanol al 70%. Se plantea una combinación de las metodologías empleadas para evitar el sobrecalentamiento y la contaminación, al utilizar una ranura de 0,5 a 1 mm de profundidad por medio de un disco de baja velocidad estéril, alrededor de CEJ sin alcanzar el tejido pulpar, posteriormente separar los fragmentos dentales y extracción de la pulpa dental por medio de instrumentos endodóntico o pinzas. Dicho proceso se debe realizar en presencia de un mechero para generar un campo de trabajo estéril, (Díaz, 2014).

2.2.7.4 AISLAMIENTO DEL TEJIDO PULPAR.

Después del lavado con solución amortiguadora estéril con fosfato (PBS), en cabina de flujo laminar, al obtener la pulpa dental del diente, esta se coloca en una caja de Petri estéril, el tejido de la pulpa debe cortarse en pedazos tan pequeños como sea posible (piezas de 1 mm³). Las piezas del tejido se deben lavar dos veces con PBS estéril y se colocan en una solución de 3 mg/ml de colagenasa tipo I y 4 mg/ml dispasa durante 30 – 60 min a 37 ° C, con agitación suave, en un agitador orbital (Oktar et al., 2011). Las suspensiones celulares se obtienen pasando los tejidos a través de una malla de 70 µm. Alternativamente, se debe centrifugar a 130x g durante 5 min y el sedimento debe ser suspendido en el medio de crecimiento, (Díaz, 2014).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO.

3.1 DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN.

El diseño de esta investigación es cualitativo, dado que se caracterizará las células madre de la pulpa dental desde la perspectiva de su potencial terapéutico, por consiguiente, se expondrá los beneficios de sus aplicaciones en el campo odontológico. La investigación que se realizó es de tipo bibliográfica, debido a que compendia información extraída de artículos científicos publicados en varias bases de datos, tales como: Pubmed, Scielo, Cochrane, entre otros.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.

Al tratarse de un trabajo de investigación bibliográfico no cuenta con un universo y muestra.

3.3 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.

- ✓ **Método histórico-lógico:** se emplea este método para conocer la evolución de las aplicaciones terapéuticas de las células madre de la pulpa dental.
- ✓ **Método bibliográfico:** se utiliza este método para obtener información de diferentes fuentes, por lo cual se identifica, selecciona y accede a documentos

que contengan información científica acerca las propiedades biológicas de las células madre de la pulpa dental.

- ✓ **Método descriptivo:** se describe las características y propiedades de las células madre de la pulpa dental.
- ✓ **Técnicas:** compendio de información, revisión bibliográfica, análisis de las fuentes bibliográficas.

3.4 PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

El proceso de la investigación parte por el planteamiento del problema, seguido de la determinación de los objetivos y justificación de la investigación. El Marco teórico se inicia con la búsqueda de antecedentes que permitan desarrollar la evolución de las aplicaciones terapéuticas de las células madre de la pulpa dental a través del tiempo.

A continuación, se recopila información referente al tema de investigación, se selecciona las fuentes bibliográficas más adecuadas en cuanto a conocimiento científico. Luego se analiza la información obtenida y se redacta los resultados obtenidos. Por último, se realiza la discusión del tema, estableciendo semejanzas y diferencias con los resultados de otras investigaciones, y al finalizar se redacta las conclusiones y recomendaciones.

3.5 DISCUSIÓN.

Todos los tejidos de nuestro organismo tienen la capacidad intrínseca de renovarse a partir de células remanentes con dicha capacidad, fenómeno que impulsó la llamada “medicina regenerativa”, la cual aprovecha los mecanismos de renovación celular para reparar tejidos dañados. En las últimas 4 décadas se han presentado infinidad de estudios a partir del descubrimiento de las células madre y su capacidad regenerativa obtenidas de la médula ósea y el cordón umbilical, así como la aplicación de las mismas en enfermedades, fundamentalmente en ortopedia, trauma y angiología.

A partir de estos estudios en cuanto a características, función y aplicación de las células madre, en el campo de la odontología se dan grandes avances en el nuevo milenio con el hallazgo de células madre a partir de la pulpa dental.

Luego de tantos estudios sobre los procesos de reemplazo de estructuras bucodentales afectadas por lesiones infecciosas traumas, desordenes hereditarios o enfermedades neoplásicas que presentan una gran demanda por parte de los pacientes, se busca sustituir estructuras pérdidas por medio de la estrategia de ingeniería tisular dentaria, novedoso sistema actualmente en estudio que busca reparar o reemplazar los tejidos afectados usando los mismos tejidos del paciente por medio de células madre obtenidas de la pulpa de dientes deciduos o permanentes.

Es importante saber que cada una de las técnicas de aplicación de las células madre obtenidas de la pulpa presenta ventajas y desventajas y muchas se encuentran en proceso de desarrollo, así como hay estudios con aplicaciones clínicas regenerativas que han dado resultados positivos.

En el año 2004, demostraron la propiedad de diferenciación de células madre, en cementoblastos, adipocito y células formadoras de colágeno. Las células madre fueron obtenidas de 25 terceros molares extraídos quirúrgicamente preservadas en condiciones de cultivo definidas trasplantadas a roedores inmunocompetente en la que mostraron la capacidad de generar una estructura similar al cemento y ligamento periodontal que contribuye la reparación del tejido periodontal, (Byoung-Moo Seo, 2004).

En el año 2013, se publicó un artículo de terapia celular aplicada a pacientes con periodontitis, que acudían a la consulta de periodoncia del Servicio de Cirugía Máxilo-facial del Hospital William Soler donde se trataron a 84 pacientes, de los cuales a 42 se aplicaron células mononucleares y los otros 42 pacientes con terapia convencional. La disminución de las bolsas periodontales se mantuvo con buenos resultados en ambos grupos de estudio hasta los 6 meses; luego de estos meses en el grupo de terapia convencional las manifestaciones fueron apareciendo paulatinamente, mientras que en el primer grupo se demostró la ganancia de inserción periodontal y formación de nuevo hueso, demostrando también resultados positivos, (Peréz Borrego, 2013).

Un estudio experimental realizado en el año 2014, en las aulas de la Universidad San Pablo, cuyo objetivo fue el estudio de la regeneración ósea en los alveolos pos extracción y en modelos de inestabilidad peri implantaria (realizada en minipigs), con el uso de células madres de origen pulpar (cultivo de células madre mesénquimales) y de biomateriales como (hidroxiapatita y fosfato tricalcico), realizando la regeneración ósea guiada de los diferentes defectos óseos, demostrando la formación de hueso y dentina; e indicando como dato importante el papel de las sustancias osteoconductoras en la regeneración frente a las células madre aisladas, (Domínguez, 2014).

Este estudio tiene resultados favorables al igual que el realizado por el Dr., Jorge Barona en el año 2011, donde comparó la cicatrización fisiológica pos extracción, con la cicatrización con aplicación de células madre de la pulpa dental. Donde se encontró que la implementación de células madre inducen a la neoformación ósea de una forma más rápida (66,67%) que de forma fisiológica. (Terán & Macías, 2011)

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

4.1 CONCLUSIONES.

- Los avances de la medicina regenerativa en el campo de la odontología han demostrado las propiedades, usos y posibles aplicaciones actualmente en estudio, de las células madre de la pulpa dental (que constituyen la unidad de generación durante la embriogénesis y regeneración de la vida adulta) en la regeneración de diferentes estructuras del complejo bucal.
- Importancia de almacenaje de dientes deciduos exfoliados, los terceros molares, dientes supernumerarios y órganos dentarios (especialmente premolares) que por razones ortodónticas son indicados para exodoncia para la posterior obtención de las células madre de origen dentario.
- Se demostró que estas células juegan un papel importante en el campo de la odontología por su mecanismo de acción en la diferenciación de las células del complejo pulpa-dental ligamento periodontal, incluso en la regeneración de deficiencias esqueléticas o cicatrización ósea postquirúrgica.
- La utilización de la ingeniería tisular para regenerar tejido dentario puede ser posible en un futuro no muy lejano. La investigación de esta estrategia está en una etapa primaria con restricción ética sobre el uso de la aplicación clínica para regeneración dentaria.

- Se ha demostrado que las células madre de origen pulpar aportan a la mejor de la dentina terciaria, permite la implantación del tejido pulpar vital y tiene la capacidad para interactuar con materiales biológicos.

4.2 RECOMENDACIONES.

- ✓ Informar a la comunidad estudiantil y profesional del campo de la odontología el contenido científico actualizado de este tema para conocer detalladamente las ventajas, desventajas y usos de esta nueva tendencia de células madre de origen dental.
- ✓ Se recomienda la continuidad sobre el tema, que investigación de revisión bibliográfica actualizada, pueda servir de base para futuros estudios.
- ✓ Se recomienda informar a las personas sobre la conservación de las células madre de origen dental y su ventaja de la fácil obtención por medio de exfoliaciones o exodoncias, algo habitual en la práctica clínica diaria.
- ✓ Se recomienda a la Facultad Piloto de Odontología, empezar un proyecto enfocado en este novedoso tema.

REFERENCIAS.

Bibliografía

1. Bruce , A., Dennis , B., & Hopkin , K. (2011). *Introducción a la Biología Celular*. Editorial Médica Panamericana.
2. Almunia, J. V. (2013). Obtención y caracterización de células madre de pulpa dental humanas e interacción con B-fosfato tricálcico. *Facultad de Medicina y Odontología Departamento de Estomatología*, 33.
3. Aquino, A, D. R., V, L., V, T., L, L., A, G., . . . G, P. (2009). Reparación del defecto óseo de la mandíbula humana mediante el injerto de vástagos de pulpa dental / células progenitoras y biocomplejos de esponja de colágeno. *Departamento de Medicina Experimental, Sección de Histología y Embriología*.
4. Aron, N. (26 de Febrero de 2013). *Delatando a la ciencia 2*. Obtenido de Awesome Inc: <http://delatandoalaciencia2.blogspot.com/>
5. Borrego, A. P., Ortueta, Z. T., Ramírez, P. H., Barrios, M. F., Delgado, N. F., Iglesias, A. I., . . . Méndez, A. C. (2013). Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*.
6. Byoung-Moo Seo, M. M. (2004). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament . *The Lancet - Articles*, Vol. 364.
7. Cea, S., Sánchez , & Sanguenza, G. (2015). Células madre mesenquimales orales: Estado del arte en Odontología. *AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA*, 98.
8. Dager, M. E., Salas, M. N., & Yanelis, M. (2014). Ventajas y usos de las células madre en estomatología. *MEDISAN*, 2.
9. Danchakoff, Sabin, & Maximow. (1924). Células Madre: Conceptos generales y perspectiva de investigación.
10. Díaz, A. P. (2014). Metodología sobre obtención de muestra, cultivo y caracterización in vitro de células madre mesenquimales humanas obtenidas de la pulpa de dientes permanentes. *Universidad Nacional de Colombia*, 47.
11. Domínguez, D. M. (2014). La terapia con células madre de origen dental constituye una prometedora línea de investigación en ingeniería tisular. *Revista Gaceta Dental* .
12. Dr Julio César Urla X; Dra Ana María Interiano C. (2017). Histología General Aparato Estomatognatico. *Facultad de Odontología Universidad de San Carlos de Guatemala*, 1.
13. EcuRed. (2014). Pulpa Dentaria. *EcuRed Conocimientos con todos y para todos*.
14. EcuRed. (2018). *Célula*. Obtenido de EcuRed: <https://www.ecured.cu/C%C3%A9lula>
15. Figueroa, P. M., & Gil, P. M. (2013). Órganoo dentino pulpar- sensibilidad dentinaria. *Universidad central de venezuela Facultad de Odontología*, 1.

16. Fuchu, X. Y. (2000).
17. Gearhat, D. Y. (2001). Células Madre: Conceptos generales y perspectiva de investigación.
18. Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Gehron, & Shi, S. (5 de Diciembre de 2000). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Obtenido de Copyright © 2018 National Academy of Sciences.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11087820>
19. Hategan, L. E. (2015). Regeneración de tejido periodontal in vitro con células madre pluripotentes de la pulpa dental del tercer molar. *UIC Barcelona*.
20. Jiang, & Herzog. (2003).
21. Jucht, D., Rujano, R., Romero, M., & Rondón, L. (2014). Utilización de células madre en el ámbito odontológico. *Acta Bioclínica*.
22. Julio Guerra Menéndez; Dra. Nereyda Cabrera Carballo , D. K. (2012). Uso de células madre en el complejo bucofacial. *Revista Archivo Médico de Camagüey*.
23. Navarrete, E. S., Ulloa, L. V., Murillo, M. P., Sánchez, P. C., Reyes, A. M., & Garduño, M. G. (2014). Células pluripotenciales de la pulpa dental humana. *Odontología actual*, 3.
24. Orlic. (2000).
25. Pérez Borrego, c. (2013). Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, Vol. 12 No 2.
26. Pérez, J. C., Veloz, I. G., & López, R. O. (2007). Células madre. *Medicina Universitaria*, 1.
27. Plana, D. J. (2013). Aplicaciones clínicas de células madre de origen dental. *Universidad de Oviedo*, 9.
28. Rendón, J., Jiménez, L. P., & Urrego, P. A. (2011). Celulas madre en odontología. *Revista CES Odontología Vol. 24 - No.1*, 52.
29. Serrano, P. G. (2017). Eficacia regenerativa del recubrimiento pulpar directo con células madre sobre la pulpa dental humana. *Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez. Juliaca, Perú.*, 2.
30. Soto, E., Vargas, L., Oropeza, M., Cano, Morán, & García. (2014). Células pluripotenciales de la pulpa dental humana. *Odontología Actual*, 10-11.
31. Tabak, B. L. (2005). The National Institute of Dental and Craniofacial Research: Research for the practicing dentist. *The Journal of the American Dental Association*, 728 - 737.
32. Terán, J. B., & Macías, E. (2011). Cicatrización Fisiológica Vs Cicatrización con implantación de células madre en alveolos de terceros molares. *Universidad Católica de Santiago de Guayaquil*, 20.
33. Tobert, M. (15 de Noviembre de 2014). *CONCEPTODEFINICIÓN.DE*. Obtenido de ©2014 Venemedia.: <http://conceptodefinicion.de/celula/>

34. Valencia, Espinoza, Saadia, Neri, V., & Nario. (Mayo- Agosto 2013). Panorama actual de las células madre de la pulpa de dientes primarios y permanentes. *Rodyb Volumen II. Número 2.*, 10.
35. Valencia, R., Espinoza, R., & Saadia, M. (2011). Celulas madre de la pulpa de dientes primarios o permanentes . *Odontopediatría*, 5.