



Empleo de células madre en la regeneración de los tejidos bucales **Use of stem cells in the regeneration of oral tissues**

Melanie Samara Vincés García

e.msvinces@sangregorio.edu.ec

RESUMEN

La odontología moderna en colaboración con la medicina regenerativa, buscan ofrecer tratamientos innovadores que permitan restablecer las estructuras bucales como tejidos y piezas dentales que presenten alteraciones o daños. El objetivo de este manuscrito es determinar el uso terapéutico de células madre en la regeneración de los tejidos orales. Se realiza una investigación con enfoque cualitativo de tipo analítica y descriptiva a través de una revisión bibliográfica. La asociación entre la odontología y la medicina regenerativa, con la aplicación de la ingeniería tisular, proponen tratamientos que garantizan recuperar los tejidos orales y las piezas dentales para que ejerzan las funciones para las que han sido creadas. La integración de la ingeniería tisular dentro de estos procesos ha influido como una opción de alcance biotecnológico real; sin embargo, las verdaderas protagonistas de estos procesos son las células madre que se encuentran en la pulpa dental, también conocidas como DPSC, gracias a sus múltiples propiedades de diferenciación y autorrenovación, así como la facilidad con la que pueden ser extraídas de su nicho biológico. Estos novedosos tratamientos no solo se enfocan en dar respuesta a las alteraciones de la cavidad bucodental, ya que con las características que presentan las células madre de esta área, se visualiza su uso en la regeneración de cualquier órgano o tejido del cuerpo humano, así como tratamiento para ciertas enfermedades crónicas degenerativas no transmisibles. Las células madre de la pulpa dental se convierten en una aliada irremplazable para tratamientos de la salud odontológica, la medicina convencional y estética.

Palabras clave: Restauración de tejidos; pulpa dental; células troncales.

ABSTRACT

Modern dentistry in collaboration with regenerative medicine, seeks to offer innovative treatments that allow the restoration of oral structures such as tissues and teeth that present alterations or damage. The objective of this manuscript is to determine the therapeutic use of stem cells in the regeneration of oral tissues. An analytical and descriptive qualitative approach research is carried out through a bibliographic review. The association between

dentistry and regenerative medicine, with the application of tissue engineering, propose treatments that guarantee the recovery of oral tissues and teeth so that they can perform the functions for which they were created. The integration of tissue engineering within these processes has influenced as an option of real biotechnological scope; However, the true protagonists of these processes are the stem cells found in dental pulp, also known as DPSC, thanks to their multiple differentiation and self-renewal properties, as well as the ease with which they can be extracted from their biological niche. . These innovative treatments not only focus on responding to alterations in the oral cavity, since with the characteristics that stem cells present in this area, their use is visualized in the regeneration of any organ or tissue of the human body, as well as treatment for certain chronic degenerative noncommunicable diseases. Stem cells from dental pulp become an irreplaceable ally for dental health treatments, conventional medicine and aesthetics.

Keywords: Tissue restoration; dental pulp; stem cell.



**Lic. Mariana Quintero, Mg.Ed.
DIRECTORA CENTRO DE IDIOMAS**



**Lic. Karen Resabala, M.TEFL
DOCENTE DELEGADA**

INTRODUCCIÓN

La presente investigación hace referencia a la fusión de la odontología moderna con la medicina regenerativa y el uso de las Células Madre (CM) en las terapias regenerativas. Las CM también conocidas como células troncales, son la materia prima del cuerpo humano. Se encuentran constituidas y organizadas de tal forma que son capaces de desarrollar todas las actividades asociadas a la vida. En su interior están compuestas de tal manera que las reacciones químicas que se generan les permiten crecer, producir energía, eliminar residuos, dividirse y formarse en células hijas (1, 2).

Guadarrama (3), expone que D´Aquino y Col en el año 2009 realizaron el primer ensayo clínico de trasplante de células madre de manera exitosa. Son estos tipos de estudios científicos *in vivo* los que han demostrado la viabilidad de las células madre pulpares en el tratamiento con terapias de regeneración en lesiones bucales, ya que las

CM obtenidas del tejido pulpo dental tienen mayores propiedades de proliferación, diferenciación, autorrenovación y la habilidad para diferenciarse en varios tipos de células especializadas, en comparación con las CM extraídas de la médula espinal.

La presencia de enfermedades bucodentales son una grave problemática de salud, pues presentan una tasa elevada de morbilidad. La Organización Mundial de la Salud (4), estima que aproximadamente 3500 millones de personas en todo el mundo se ven afectadas con estas patologías, las cuales causan dolor, molestias, y en casos extremos desfiguración facial, por lo que la atención psicológica para el paciente es requerida.

Después de las caries dentales, las periodontopatías se presentan con mayor frecuencia, pues, afectan principalmente a los tejidos que rodean y sostienen a los dientes. En su forma más grave, las encías pueden separarse de los dientes y del hueso de apoyo, provocando que los dientes tengan mayor movilidad de la requerida y en el peor de los casos perder estas piezas. Se estima que en casos graves afectan a casi el 10% de la población mundial, sus principales causas son la mala higiene bucodental y el consumo de tabaco (4).

Cuando un diente se daña es difícil que se restaure sin necesidad de algún tipo de intervención, la pérdida del mismo induce un gran impacto en la calidad de vida del paciente, incluso puede repercutir en la autoestima del paciente debido a las complicaciones o alteraciones físicas que se puedan generar. Sin embargo, es posible recuperar la función masticatoria, para ello se recomienda el uso de implantes o prótesis, aunque esta misma medida no aplica para sustituir los tejidos bucales perdidos (5).

Debido a las evidencias que muestran diversos estudios en medicina regenerativa con el uso de las CM y su respuesta gracias a sus múltiples propiedades, en odontología ha despertado un gran interés, es necesario plantear la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es el uso terapéutico de células madre en la regeneración los tejidos orales?

La investigación en salud bucal abre las puertas a nuevas formas de tratamientos para lograr un mejor pronóstico bucodental. Entre los avances odontológicos, existe un nuevo campo de investigación e innovación. La medicina regenerativa, la cual presenta un excelente desempeño en el tratamiento quirúrgico oral y maxilofacial, e induce la regeneración maxilar, promoviendo la reconstrucción duradera de los tejidos.

El objetivo general de este trabajo es: determinar el uso terapéutico de las células madre en la regeneración de los tejidos orales. Los objetivos específicos son: describir las características y fuentes de obtención de CM, caracterizar la aplicación de CM en relación con la medicina regenerativa, y describir el uso terapéutico actual y futuro de la medicina regenerativa en odontología. Este manuscrito tiene siguiente estructura: introducción; método; desarrollo, discusión; conclusiones y bibliografía.

Método

Se realizó una investigación bajo un enfoque cualitativo, y es de tipo descriptivo. La revisión bibliográfica estableció como tema de estudio el uso de células madre en la regeneración de los tejidos bucales. Esta información fue recolectada a través de fuentes primarias, tales como: ensayos clínicos y artículos científicos publicados en las bases de datos Scielo y Pubmed.

Para la búsqueda de la información de este manuscrito se emplearon los siguientes descriptores: células madre, tejidos bucales, medicina regenerativa, terapia tisular, terapias de regeneración de tejidos odontológicos. Se identificaron 40 publicaciones que responden a la temática; sin embargo, fueron seleccionados 21 estudios, los cuales guardaban relación con los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión utilizados para la selección de información fueron: artículos publicados durante el periodo 2015 al 2021, redactados en idioma inglés y español por ser una temática de salud de interés universal. Los criterios de exclusión, en cambio, fueron: tesis de grado para obtención del título de tercer nivel o rangos menores; publicaciones en idioma portugués o japones; investigaciones con personas con discapacidad y mujeres embarazadas.

Desarrollo y discusión

En la odontología este tipo de tratamientos nacen como respuesta a los daños generados por diversas patologías como las periodontopatías que, son un conjunto de enfermedades que afectan a la décima parte de la población mundial. Los factores que producen su aparición son la práctica de inadecuados hábitos, principalmente, el consumo de tabaco y la mala higiene bucodental (4).

El complejo pulpo dentinario es el responsable de mantener la vitalidad del diente, responder frente a los estímulos y mantener su funcionalidad (6). Los diferentes factores responsables de su deterioro son: la presencia de caries bucales, las periodontopatías y la práctica de malos hábitos, los cuales causan daños a nivel bucodental y, al ser intervenidos en el momento oportuno pueden surgir complicaciones mayores.

Las periodontopatías se presentan como un conjunto de enfermedades localizadas en la encía y las otras estructuras de soporte del diente como, el ligamento y hueso alveolar. Los síntomas que presentan estas patologías son: sangrados, hinchazón de las encías, dolor e incluso los pacientes pueden padecer de halitosis (3). La periodontitis es la segunda causa responsable de la pérdida de dientes en adultos y afectación en otros tejidos de la cavidad bucal (4).

La odontología esta en constante estudio de nuevos campos de investigación, y la ingeniería tisular ha llamado su atención, debido a que su principal objetivo es la regeneración o reemplazo bioartificial de tejidos u órganos dañados. La ingeniería tisular

se presenta como una ciencia multidisciplinaria que estudia y desarrolla procedimientos a partir de la regeneración de los tejidos. Su desarrollo se basa en tres componentes principales: los factores de crecimiento, los scaffolds y las células madre (7).

Los factores de crecimiento están encargados de inducir a los procesos de diferenciación y proliferación a través de los receptores unidos a la superficie celular facilitando la migración celular, estas se activan, gracias a la acción de las moléculas de señalización, como las citoquinas, los compuestos químicos y las hormonas. La proteína BMP conjuntamente con el TGB- β en el proceso de regeneración dentinopulpar son los factores de crecimiento más reconocidos (7).

Los scaffolds, también son conocidos como andamios; están encargados de generar un sustrato especial para la adhesión celular. Su función es generar propiedades mecánicas que sirven para la construcción de estructuras tridimensionales y el envío de las señales bioactivas, esta acción garantiza la unión celular, facilitando también, la difusión de nutrientes, oxígeno y residuos (7).

Las CM son la materia prima del cuerpo, a partir de ellas se generan otras células con funciones especializadas, a estas se las conoce como células hijas (CH). Su aplicación como principales protagonistas de las terapias de regeneración han demostrado excelentes resultados en intervenciones para reconstruir o restaurar órganos y tejidos de diferentes partes del cuerpo (1), lo cual pronóstica un buen panorama en la aplicación de tratamientos con CM para los procesos de regeneración de tejidos de la odontología moderna.

La ingeniería Tisular presenta una relación interdisciplinaria entre la medicina y la bioingeniería, para regenerar, reparar o reemplazar tejidos. La regeneración celular es el proceso que permite desarrollar estos procesos a partir de las CM (3). En este sentido la regeneración tisular sería la respuesta a la restitución e integración de los tejidos después de un trauma, a diferencia de la reparación, que resulta como tejido cicatricial, cuyas características serán diferentes al original. Así pues, el hueso se convierte en el único tejido del organismo, que se restituye totalmente tras una lesión (8,9,10).

Por su parte, los avances de medicina han logrado restaurar de tejidos y órganos de diferentes partes del cuerpo, incluidos los de la cavidad bucal, como el tejido periodontal, basada en la ingeniería reconstructiva con CM. Dentro de este contexto, la odontología conjuntamente con la medicina y la ingeniería tisular pretenden restaurar los tejidos orales dañados al igual que las piezas óseas bucales mediante la aplicación de la misma estrategia.

Entre los estudios que han sido primordiales para los avances de la Medicina regenerativa están los de Gronthos y Cols en el año 2000, quienes aislaron por primera vez CM, al extraerlas la pulpa de terceros molares (3). Por su parte, el Dr. Songtao Shi, el reconocido investigador del National Institute of Health en EE. UU, sintió curiosidad al extraer un diente a su hija de 6 años de edad, luego de llevarlo a su laboratorio encontró

la existencia de células madre en la pulpa de aquel diente temporal, en ese mismo momento hizo público su descubrimiento (6).

Además, el Dr. Songtao Shi, también expuso que entre todas las células encontradas en el diente incisivo temporal de su hija, entre 12 y 20 de ellas resultaron ser células madre, y aquellas CM extraídas de la pulpa dental se caracterizaron por crecer con más rapidez y por tener un potencial mayor que el de las células madre adultas habituales para diferenciarse en otro tipo de células (6). Este hallazgo ha sido clave para el desarrollo de la odontología moderna.

Las CM poseen propiedades que las distinguen de otras células y les confieren características óptimas para su uso en la medicina regenerativa, estas propiedades son: la diferenciación o la capacidad de dividirse de manera simétrica, así como la capacidad de diferenciarse en distintos tipos celulares (lo que conocemos como multidiferenciación), y autorrenovación, pues, presentan una elevada tasa de proliferación y regeneración clonal (1,9).

Según su origen pueden ser Células Madre Adultas (CMA) y Células Madre Embrionarias (CME). Las CMA se encuentran en cantidades pequeñas en la médula ósea o el tejido adiposo. Tienen una capacidad más limitada para generar diferentes células del cuerpo. Actualmente, se realizan estudios en relación con personas con enfermedades neurológicas o cardíacas, por su parte, las CME son pluripotentes, es decir, pueden dividirse en más CM o pueden convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo. Esta versatilidad permite que sean utilizadas para regenerar o reparar tejidos y órganos enfermos (8).

Según su potencial de diferenciación las CM se clasifican en totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. Así, las CM Totipotenciales son aquellas que pueden obtenerse durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, es decir, cuando el óvulo fecundado está en el proceso de segmentación. Gracias a su capacidad de diferenciación pueden crear nuevos embriones y formar un organismo completo (9,11).

Por su parte, las CM Pluripotenciales son capaces de diferenciarse en cualquier célula o tejido que corresponda al linaje embrionario (capa endodérmica, ectodérmica y mesodérmica), incluyendo también a las células sexuales o germinales. De la misma forma, se puede encontrar a CM fetales, las cuales se obtienen cuando el embrión se ha transformado en un feto (9,11).

Mientras que, las CM Multipotenciales (CMM) son células capaces de producir un rango limitado de linajes de células diferenciadas de acuerdo con su localización, por ejemplo, las CM del sistema nervioso central tienen el potencial de generar 3 tipos celulares: neuronas, oligodendrocitos y astrocitos. Las CMM tienen la capacidad de generar un órgano en su totalidad. Pueden ser encontradas en la médula ósea y la sangre del cordón umbilical, sin embargo, en los seres humanos se encuentran en regiones como el cerebro, la piel, el músculo cardíaco y esquelético, la retina y el páncreas y, las CM

Unipotenciales se conocen como células oligopotenciales, su nombre se debe a que solo pueden especializarse a un linaje celular (9,11).

Existen diferentes lugares donde se pueden encontrar CM, en el cordón umbilical humano, en la médula, en el tejido adiposo, en el líquido amniótico. La sangre del cordón umbilical contiene células madre hematopoyéticas (CMH) y células madre mesenquimales (CMM). las CMH tienen la capacidad de formar glóbulos rojos y las demás células del sistema inmune, por su parte, las CMM pueden generar tejido óseo, el cartílago, y otros tipos de estructuras (12).

La médula se encuentra en el centro de los huesos, es un tejido gelatinoso suave. En la médula se pueden encontrar CMM y CMH, estas células se obtienen mediante la punción múltiple y directa que se realiza en los huesos a nivel de la cadera (crestas iliacas), el proceso se efectúa a través de la punción en dos únicos orificios en la piel bajo anestesia general (12).

En el tejido adiposo o tejido graso, se encuentran únicamente CMM, estas células se pueden diferenciar en adipocitos, condrocitos, miocito, osteoblastos y neucrocitos. Mientras que las CM que se encuentran en el líquido amniótico son CME, también se encuentran en el saco amniótico. Actualmente se recomienda que estas membranas sean congeladas para usos terapéuticos futuros (12).

Es necesario mencionar que, aunque ya existen estudios sobre las células madre que se encuentran en la pulpa dental y en otras zonas de la cavidad oral, ningún estudio reciente hace mención a ello al hablar de la localización de CM de manera general. El proceso de obtención de CM de la cavidad bucodental resulta ser más sencillo, sin embargo; las propiedades de estas células dependerán del lugar en el que se encuentran alojadas, así tenemos: las CM de la pulpa dental (DPSCs), CM de dientes temporales recientemente exfoliados (SHED), CM del ligamento periodontal (PDLSCs), CM de la papila dental (ABSCs), CM de la papila apical (SCAP) y CM del folículo periapical (PAFSCs) (13).

Por lo anteriormente dicho, estas células presentan diferentes características entre ellas, por ejemplo: las SHEDs pueden convertirse en adipocitos, osteoblastos, osteocitos y neuronas; como resultados de la manipulación con enzimas y factores tisulares de crecimiento. Mientras que, las DPSCs pueden regenerar el complejo pulpo dentinal, estas células también poseen la capacidad evidenciar marcadores óseos como las sialo proteínas óseas y fosfatasas alcalinas. Los terceros molares son la principal fuente de obtención de estas células (14).

Los estudios recientes sobre las células troncales de la cavidad bucal enfatizan en que estas pueden diferenciarse en distintos linajes de células dentales, tales como; odontoblastos, células pulpares, células del ligamento periodontal, cemento y también el hueso alveolar. El trasplante de DPSC dentro de la terapia regenerativa en odontología tiene una visión prometedora en cuanto a la regeneración de tejidos y estructuras propias de la cavidad bucal (15).

La odontología ha ingresado a una nueva era, que va de mano con la terapia genética, y la medicina regenerativa, estos nuevos enfoques terapéuticos amplían las posibilidades funcionales de los tratamientos para los pacientes, a partir del uso de las CM de la pulpa dental, ya que estas presentan un mayor potencial de multidiferenciación en comparación de las CM extraídas de la medula espinal y tejido graso (15).

El proceso de aislamiento y cultivo de las DPSC se ha desarrollado mediante varios experimentos, por ejemplo: en el estudio realizado en el 2014, Raoof y sus colaboradores (2), aislaron y cultivaron las DPSC utilizando tres metodologías; en la primera colocaron en el tejido de la pulpa dental digestión con colagenasa o enzima dispasa y se sembraron las células aisladas en placas de cultivo, en el segundo; en pequeños trozos al tejido vivo de pulpa dental y se colocó directamente en las placas de Petri, y en el tercero se puso en contacto a la pulpa dental con tripsina al inicio y luego se cortó el tejido vivo en pequeños trozos y se colocaron en placas de Petri para su crecimiento (2).

Al finalizar el informe final puso en evidencia que el tercer método, a diferencia de los dos primeros experimentos, presentó un crecimiento celular mejor durante los primeros dos días de cultivo, con una confluencia del 60%, hay que destacar que este experimento los tres cultivos estuvieron expuestos a un medio esencial mínimo (2).

Gioventù y colaboradores (2), desarrollaron una metodología en la que estudiaron 4 piezas dentales completas correspondiente a seres humanos, por medio del proceso de las criopreservación y con la ayuda de un rayo láser hicieron micro canales en el diente para almacenarlos a -80°C . como resultado este ensayo demostró que al usar esta técnica se ahorra tiempo y, por ende, reducen los costos iniciales.

Dentro de este contexto, la odontología conjuntamente con la medicina regenerativa, plantean como objetivos recuperar tejidos orales dañados y restaurar las piezas óseas bucales, tanto en su estructura anatómica como en funcionalidad. Se puede realizar la intervención en los procesos de regeneración dental, regeneración de las glándulas salivales, regeneración del cóndilo mandibular, y regeneración de tejidos periodontales (3,16,17).

La regeneración dental se refiere al tratamiento que se aplica frente a la pérdida de piezas dentales, esto se realiza mediante la manipulación de genes MSX y PAX-9, más la influencia de los factores de crecimiento utilizados en la bioingeniería (16). Otra opción es la implantación de andamios poliméricos biodegradables que contiene CM dentoepiteliales y CMM en la mandíbula (18).

Para la regeneración de las glándulas salivales se considera realizar un trasplante de células madre, este es un tema prioritario para la oncología y cirugía de cabeza y cuello, debido a que la radioterapia afecta inevitablemente la función de las glándulas salivales y como efecto secundario produce xerostomía también conocido como síndrome de boca seca, sin embargo, esta comorbilidad puede ser tratada con medicina tópica (19).

La alteración del cóndilo mandibular es causada por la lesión en el disco o cóndilo de la articulación temporomandibular asociado a un traumatismo o artritis que puede alterar la función masticatoria y producir dolor de por vida en los pacientes. Se considera realizar un trasplante de DPSCs y SHEDs en presencia de implantes de titanio (3,19).

Finalmente, para la regeneración radicular y periodontal se recomienda una vez inducido el proceso de apicogénesis luego del trasplante de SHEDs en dientes permanentes inmaduros o con pulpa necrótica, obteniendo tejido pulpar similar que conlleva al cierre apical, la capacidad para generar factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias, las células pulpares permitirán la formación de cemento, hueso y ligamento periodontal (3).

A pesar que la terapia regenerativa presenta grandes avances y beneficios, es importante saber en qué momento se debe recurrir a estos procedimientos que, al tener una alta complejidad, se recomienda considerar su aplicación en casos donde hayan fracasado los tratamientos convencionales como; injertos óseos, implantes dentales o reconstrucción de maxilares ocasionados por trauma (20).

Sancho (20) afirma que las CM de la papila apical de los dientes permanentes son las precursoras de los odontoblastos primarios responsables de la formación de la dentina radicular. Mientras que, las células madre de la pulpa son probablemente las precursoras de los odontoblastos encargados de formar dentina reparativa, incluso los queratocitos de las CM de la mucosa bucal son capaces de reparar defectos de lesiones cutánea.

El resultado de la aplicación de CM en las intervenciones de odontología, no solo se enfoca en dar respuesta a los daños causados por las periodontopatías, sino también; contemplan su aplicación en intervenciones como: problemas mandibulares, trastornos de la articulación, paladar hendido y labio leporino, lo que indica que estamos cerca de la revolución de la bioingeniería médica al alcance de todos.

Por ello, es necesario decir que, las terapias que utilizan CM aún se encuentran en desarrollo, y los escenarios de acción son muchos, pues se están haciendo las investigaciones para incluir el uso de CM en el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles, degenerativas como: la diabetes, enfermedad celiaca, falla cardíaca, entre otras (12).

Nura (21) enfatiza en que los trasplantes con las células madre dentales (DPSC) y sus proteínas serán una fuente prometedora para intervenir en las enfermedades neurológicas, se espera que a futuro se puedan reconstruir los tejidos destruidos por causa de diversas patologías degenerativas del SNC. La odontología regenerativa apenas está surgiendo, sin embargo, avanza con pasos firmes y se esperan avances prometedores en cuanto a la medicina clínica y los usos terapéuticos, pues ya se ha demostrado que las DPSC contienen un alto potencial de diferenciación, lo que indica que se pueden convertir en la próxima fuente de obtención de células madre para las terapias regenerativas.

Conclusiones

El uso de células madre en los tratamientos de regeneración odontológica orienta al desarrollo de estrategias basadas en principios biotecnológicos de la medicina moderna. Las investigaciones evidencian que, las células madre de la pulpa dental utilizadas en el área de odontología son la nueva tendencia de reconstrucción y regeneración de tejidos y piezas dentales, gracias a su alto potencial autorrenovación y multidiferenciación.

El proceso de extracción de las células madre de pulpa dental es menos invasivo (a diferencia de las CM presentes en otras estructuras del cuerpo) ya que, pueden ser obtenidas de piezas dentales temporales, permanentes o de zonas bucales de fácil acceso. Las DPSCs se encuentran protegidas por la dentina y esmalte del diente, gracias a esto no requieren de ningún tipo de alteración genética ya que son microbiológicamente estériles.

La odontología y la medicina se perfilan como pilares para la salud bucodental del siglo XXI, proponen nuevas ideas como respuesta a patologías a las que antes era inimaginable lograr un tratamiento que garantizara resultados funcionales y estéticos al paciente. Se espera que las DPSC se utilicen a futuro en los procesos de regeneración de tejidos, órganos y en tratamientos que ofrezcan una cura efectiva o avances en la mejora de la calidad de vida. Por lo tanto, es necesario que se continúe con investigaciones que permitan comprobar que este tipo de procedimientos serán la clave para tratar un sinnúmero de afecciones. Además, resulta conveniente incentivar a la comunidad de odontología a plantear nuevos procedimientos que den respuesta a las necesidades de los pacientes y que sean financieramente accesibles.

Bibliografía

1. Quesada Leyva L, León-Ramentol CC, Fernández-Torres S, et al. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. MEDISAN. [Revista en internet] 2017. [Citado 2021 jul 16]; 21[5]: 574 – 580. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n5/san09215.pdf>
2. García-Torres LS, Flores-Hernández FY, Santibáñez-Escobar LP. Células madre de la pulpa dental (DPSC): prospectivas terapéuticas en enfermedades crónico degenerativas. Rev Sal Ja. [Revista en internet]. 2017 [Citado 2021 jul 16]; 4 [3]: 168-176. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2017/sj173d.pdf>
3. Guadarrama-Plata O, Guadarrama-Quiroz LJ, y Robles-Bermeo NL. Aplicaciones odontológicas de las células madre pulpares de dientes temporales y permanentes. Revisión de estudios in vivo. Rev. ADM [Revista en Internet]. 2018 [Citado 2021 agosto 10]; 75 [3]: 127-134. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2018/od183c.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. Salud Bucodental [Internet] 2020. [Citado 2021 junio 16] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>

5. Hille F, Días E. Células madre e ingeniería de tejidos: Los avances y desafíos de la odontología del futuro. RAAO. [Revista en internet] 2015 [Citado 2021 junio 16]; 56 [2]: 31-34. Disponible en: <https://www.ateneo-odontologia.org.ar/articulos/liv02/articulo5.pdf>
6. Comisión Europea. Los dientes de leche, fuente alternativa de células madre [Internet] 2020. [Citado 2021 junio 16] Disponible en: <https://cordis.europa.eu/article/id/20133-baby-teeth-offer-alternative-source-of-stem-cells/es>
7. Castañeda-Revill K. Terapia regenerativa pulpar. [Internet]. ALICIA 2019 [consultado 2021 Jul 14]. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/USMP_8561229fed530800f375a6f8c9fdeab1
8. Células madre: qué son y qué hacen [Internet]. Arizona: Mayo Clinic; 2019. [consultado 2021 Jul 14]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/bone-marrow-transplant/in-depth/stem-cells/art-20048117>
9. Curbelo S, Meneses R, Pereira-Prado R, et al. Regeneración ósea como un ejemplo de ingeniería tisular en odontología, con énfasis en el desarrollo de los andamios. Rev Odonto Esomat.[Revista en Internet] 2020. [consultado 2021 sep 20]; 22(36): 74-87. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-93392020000300074&script=sci_arttext
10. Losa-Jamara DO, Uvilla-Gavilánez TM, Guerrero-Arriaga FG, et al. Importancia de la medicina regenerativa en la odontología. Recimundo. [Revista en internet] 2018. [Citado 2021 agosto 12]; 2(Esp): 224. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/174/pdf>
11. Morales-Navarro D, Vila-Morales D. Regeneración ósea guiada en estomatología. Rev Cub Estomat. [Revista en internet] 2018. [Citado 2021 agosto 12]; 5(11): 67 – 83. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000100008
12. Surat P. Fuentes de célula madre, tipos, y aplicaciones en la investigación [internet] s.f. [Citado 2021 agosto 12]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/life-sciences/Stem-Cell-Sources-Types-and-Uses-in-Research-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Stem-Cell-Sources-Types-and-Uses-in-Research-(Spanish).aspx)
13. Hu L, Liu Y, Wang S. Regeneración dental y periodontal a base de células madre. Oral Dis. [Revista en Internet] 2018 [citado 2021 agosto 16]; 24 (5):696- 705. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636235/>
14. Santiago-Dager E, LaO-Salas N, Urgellés-Pérez Y. et al. Ventajas y usos de las células madre en estomatología. MEDISAN [Revista en Internet] 2014 [citado 2021 sep 10]; 18(9): 1282-1292. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900014&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900014&lng=es)

15. Mendoza-Rodríguez FA, Rosero-Mendoza JC, Rosero-Mendoza LI. Regeneración de la pulpa dental con DPSC. Una revisión de la literatura. RECIAMUC [Revista en internet] 2020 [Citado 2021 ago12]; 4(1): 127 – 135. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/439/684>
16. López Conde, Y, Cabellos-Rojo A, Mérida-Argüéz D, et al. Células madre: un novedoso tratamiento para las periodontitis. Rev. 16 de abril. [Revista en Internet] 2017 [consultado 2021 agosto 15]; 56(226):180-186. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/abril/abr-2017/abr17266i.pdf>
17. Denis-Echezarreta R. Células madre en Estomatología. Rev Invest. Medicoquir [Revista en internet] 2019 [Citado 2021 septiembre 10]; 11(3). Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/invmmed/cm-q-2019/cm-q193o.pdf>
18. Morales Navarro D. Medicina regenerativa aplicada en el tratamiento de defectos óseos del macizo craneofacial. Rev Cub de Estomat [Revista en internet]. 2015 [Citado 2021 septiembre 10]; 52(1): 63 – 78. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/revcubest/esc-2015/esc151h.pdf>
19. Aquino Canchari CR. Aplicación de las células madre en odontología regenerativa. Rev 16 de Abril [Revista en Internet]. 2019 [citado 2021 agosto 15]; 58 (274): 94-95 Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/abril/abr-2019/abr19274a.pdf>
20. Sancho-Dávila C. Odontología Regenerativa con Células Madre. [Internet]. 2021 [citado 2021 septiembre 10] Disponible en: <https://aguayo.jimdo.com/2017/01/25/odontolog%C3%ADa-reenerativa-con-c%C3%A9lulas-madre/>
21. Nura-Zhinus W. Células madre dentales como una fuente prometedora para terapias celulares en enfermedades neurológicas [Internet]. 2021 [citado 2021 septiembre 10] Disponible en: <http://www.eldentistamoderno.com/wp-content/uploads/pdf/DM56-pag30-42.pdf>