



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA

*REHABILITACIÓN DE REBORDE ALVEOLAR ANTERIOR BASADA EN
TRATAMIENTO NO SELECTIVO DE CÉLULAS MADRE PRESENTES EN
TERCEROS MOLARES; PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTAN:

Pedro Antonio Olivares García

Diana Isell Arias Inclán

JURADO DE EXAMEN

Director: Esp. Jorge Luis Meza Fonseca

Asesor: Mtro. Ricardo Gamaliel González Andrade

Asesor: Mtro. José Miguel Ménera Jiménez

Sinodal: Esp. Raquel salamanca Torres

Sinodal: Mtro. Jorge Curiel Velázquez



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE.

ÍNDICE	2
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	10
INTRODUCCIÓN	14
MARCO TEÓRICO	15
ANTECEDENTES	15
CELULAS MADRE	16
DEFINICIÓN	16
CLASIFICACIÓN	16
Células madre embrionarias (ESCs):.....	17
Células madre somáticas o adultas (SSCs):	17
Células madre clonadas (CSCs):.....	17
Células madre reprogramadas o inducidas (RSCs):	18
Células totipotenciales (TSCs):	18
Células pluripotenciales (PSCs):.....	19
Células multipotenciales (MSCs):	19
Células oligopotenciales (OSCs):.....	19
MECANISMOS DE AUTORRENOVACIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS	
MADRE	21
CÉLULAS MADRE DENTALES	23
ODONTOGENESIS; CRONOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y SU RELACIÓN	
CON LAS CÉLULAS MADRE	24
ESTADIO DE BROTE O YEMA	25
ESTADIO DE CASQUETE	25
ESTADIO DE CAMPANA	27
DIFERENCIACIÓN Y MADURACIÓN DE ODONTOBLASTOS Y AMELOBLASTOS;	
ORIGEN DE LAS CÉLULAS MADRE DENTALES	29
AISLAMIENTO Y MEDIOS DE CULTIVO	31
REHABILITACIÓN DE TEJIDOS ORALES A TRAVÉS DE CÉLULAS MADRE OBTENIDAS	
DE TERCEROS MOLARES	33
IMPORTANCIA DE LAS SC'S EN REHABILITACIÓN A BASE DE ROG	36
MATERIAL Y METODO	38
TIPO DE ESTUDIO:	38

UNIVERSO DE ESTUDIO:.....	38
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	38
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	38
RECURSOS:.....	38
TÉCNICA:.....	40
REPORTE DE CASO CLÍNICO.....	41
FICHA DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:	41
ANTECEDENTES HEREDITARIOS Y FAMILIARES:	41
ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:.....	41
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:.....	41
MOTIVO DE LA CONSULTA:.....	42
RESUMEN DE EXÁMENES DE LABORATORIO Y/O GABINETE E IMAGENOLÓGICOS:.....	43
DIAGNÓSTICO:	45
PRONÓSTICO:	45
PLAN DE TRATAMIENTO:.....	45
<i>FASE I: Saneamiento básico.</i>	45
<i>FASE II: Quirúrgica.</i>	45
<i>FASE III: Rehabilitación.</i>	46
<i>FASE IV: Control.</i>	46
DESARROLLO DEL CASO CLÍNICO.	47
IMPACTO Y TRASCENDENCIA DEL CASO CLÍNICO	59
CONCLUSIONES	61
REFERENCIAS.....	62

DEDICATORIA.

Dedicamos esta investigación a todas aquellas personas que partieron dejando un gran vacío durante esta pandemia, a las familias afectadas y a todos aquellos que estamos aprendiendo a vivir nuevamente. La dedicamos a toda aquella persona que manifieste interés en la misma, a todo aquel que disfrute plenamente los placeres de leer y aprender.

La dedicamos a ti.

Porque es historia de libros, no miserias cotidianas y su lectura puede incitarnos a repetir, con el gran imitador de Kempis: «In omnibus requiem quaesivi, et nusquam inveni nisi in angulo cum libro».

AGRADECIMIENTOS.

PEDRO

A mis padres

El motor de este logro...agradezco su esfuerzo, su apoyo incondicional y el amor que siempre me han dado. Sin ustedes posiblemente jamás habría logrado esto.

Gracias, mamá, por tus atenciones, tus desvelos, tu comprensión y sobre todo por siempre ser mi mano derecha. Desde pequeño siempre me procuraste y entregaste todo de ti para hacerme mejor persona. Por eso y mil cosas más siempre estaré eternamente agradecido.

Gracias, papá, por tus consejos, tus enseñanzas y por los valores que llevaré a cabo a lo largo de toda mi vida. Me has demostrado que con esfuerzo y dedicación los sueños se cumplen.

A mi hermano

La persona más fuerte que conozco... gracias por ser el mejor amigo de mi infancia, por enseñarme las cosas buenas y malas de la vida, por apoyarme en mis problemas y por demostrarme lo fuerte que puede llegar a ser una persona a pesar de las amarguras de la vida.

A mis sobrinos

Sinónimo de amor y nobleza...

Gracias, Maxi, por quererme tanto, por considerarme tu mejor amigo y por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos, siempre serás mi motivación para día con día ser una mejor persona y un buen ejemplo para ti.

Gracias, Umi, por permitirme conocerte y aunque te marchaste muy pronto, siempre te recordaremos como el angelito que ahora eres, representado como la estrella más grande y brillante que guiará nuestro camino ahora y siempre. Te amamos. ❀

A mi pareja

Gracias, Isell, por llegar a mi vida y aceptarme con todos mis defectos, por acompañarme en mis logros, pero sobre todo por estar conmigo en los momentos difíciles, por motivarme y levantarme cuando no puedo hacerlo solo. Te deseo todo el éxito en tus planes personales y en los que realicemos como pareja.

DIANA

A mi madre

Lo dedico con todo mi amor y cariño a mi madre, pues sin ella no lo habría logrado.

Le agradezco infinitamente por enseñarme y guiarme siempre, por demostrarme que uno nunca debe rendirse a pesar de las adversidades de la vida, pero sobre todo le agradezco por ser una súper mamá, que me dio todo lo que podía y más para salir adelante, sin importar los obstáculos, el cansancio o la situación en la que se encontrará, siempre me brindó las armas para impulsarme con una sonrisa en el rostro, aunque estuviera agotada y nunca me dijo un “no puedo”. Me enseñó a nunca rendirme y querer cada día más, a luchar por mis sueños y que nada es imposible, ya que con esfuerzo y perseverancia todo se puede. Gracias mami y hoy todos mis logros son para ti.

A mi hermana

Por ser parte de este logro, mi confidente, mi amiga, mi otra mitad, que siempre estuvo para mí, hasta cuando creía que no estaba, por ser esa persona que nunca se rindió y siempre me brindo su mano para levantarme y hasta su hombro si era necesario, le agradezco por sus infinitas virtudes y su gran corazón, que me llevan a admirarla.

A mi tía Sandra.

A mi tía que estuvo siempre a mi lado y nunca me dejo sola, que siempre me apoyó y me jalaba para dar el último jalón, aunque mi mente y cuerpo dijeran “ya no más” ella siempre fue una base importante de este gran logro, por todo el esfuerzo, tiempo, dedicación, que me brindó en el transcurso de mi carrera, pero, sobre todo, por el cariño incondicional que me dio y me ha dado desde que tengo memoria.

A ella que transformaba sus nervios en fuerza y seguridad para transmitírmela y nunca me dejó sola en este trayecto, que por fin concluimos.

A mi familia

A toda mi familia, que siempre me brindaron todo su apoyo, cariño y que siempre estuvieron ahí, que me dieron su confianza y nunca esperaron menos de mí. Hoy por fin les puedo decir, " lo logramos".

A mi pareja

Pedro, gracias por cruzarte en mi camino y quedarte. Por todo el amor, apoyo, paciencia, comprensión que me das día con día y por impulsarme a ser mejor.

Te agradezco por estar en cada paso, por este gran logro que concluimos juntos y por todos los logros que seguiremos alcanzando. Gracias por la confianza que me das, la fuerza y paz que me transmites para lograr todo lo que me proponga y por siempre estar a mi lado. Te deseo todo el éxito del mundo, que sigas soñando y cumpliendo cada una de tus metas.

A nuestros asesores

Agradecemos infinitamente el aceptar guiarnos durante el proceso que permitirá concluir nuestra preparación a nivel de licenciatura, el tiempo dedicado para poder realizar este trabajo de forma exitosa y por compartir sus conocimientos a todos nuestros compañeros durante esta etapa de la vida.

A nuestros profesores

Gracias por su paciencia, su dedicación y compromiso con la docencia, gracias a todos aquellos profesores que comprenden y disfrutan del placer de compartir sus conocimientos con el alumnado. Su legado permanecerá siempre en los corazones de aquellos que, como nosotros, estaremos siempre agradecidos.

A nuestra universidad

Gracias UNAM por permitirnos formar parte de una de las mejores universidades del continente desde el bachillerato, agradecemos por todos los momentos felices, tristes y estresantes que hemos atravesado durante nuestra formación. Gracias a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por acogernos como lo hace con todos los alumnos y sobre todo por permitirnos prepararnos para el futuro haciendo uso de sus clínicas, aulas y laboratorios.

A nuestros compañeros y amigos

Gracias a todos aquellos que, en algún momento de nuestra vida, a lo largo de este recorrido y fuera de él, nos acompañaron, nos aconsejaron y nos permitieron formar parte de su vida.

LISTA DE ABREVIATURAS.

A.

ABL: Lámina basal ameloblástica, por sus siglas en inglés.

ABM: Membrana basal ameloblástica, por sus siglas en inglés.

a – MEM: Minimal Eagle Medium.

ASCs: Células madre adultas, por sus siglas en inglés.

B.

BM: Membrana basal, por sus siglas en inglés.

C.

CAD: Unión amelodentinaria, por sus siglas en inglés.

CSCs: Células madre clonadas, por sus siglas en inglés.

D.

DMEM: Dubelcos Modified Eagle Medium.

DPSCs: Células madre de la pulpa dental, por sus siglas en inglés.

DSCs: Células madre dentales, por sus siglas en inglés.

DFPC: Células madre progenitoras del folículo dental, por sus siglas en inglés.

E.

ESCs: Células madre embrionarias, por sus siglas en inglés.

G.

GMSCs: Células madre mesenquimales gingivales, por sus siglas en inglés.

H.

HESCs: Células madre embrionarias humanas, por sus siglas en inglés.

hPCy – MSCs: Células madre mesenquimales de quistes periapicales humanos, por sus siglas en inglés.

I.

IDE: Epitelio dental interno, por sus siglas en inglés.

L.

LIF: Factor inhibidor de la leucemia de citocinas.

M.

MSCs: Células madre multipotentes, por sus siglas en inglés.

MEC: Matriz extracelular.

N.

NANOG: Proteínas homeobox NANOG.

NC: Células de la cresta neural, por sus siglas en inglés.

O.

OD: Órgano dental.

ODs: Órganos dentales.

OSCs: Células madre oligopotentes, por sus siglas en inglés.

OMSCs: Células madre mesenquimales de la cavidad oral, por sus siglas en inglés.

OCT ³/₄: Octamer binding transcriptor factor ³/₄

ODE: Epitelio dental externo, por sus siglas en inglés.

P.

PSCs: Células madre pluripotentes, por sus siglas en inglés.

PDLSCs: Células madre del ligamento periodontal, por sus siglas en inglés.

PAFSCs: Células madre del folículo periapical, por sus siglas en inglés.

R.

RSCs: Células madre reprogramadas, por sus siglas en inglés.

ROG: Regeneración ósea guiada.

S.

SCs: Células madre, por sus siglas en inglés.

SSCs: Células madre somáticas, por sus siglas en inglés.

SNC: Sistema nervioso central

SHEDs: Células madre de dientes deciduos exfoliados, por sus siglas en inglés.

SCAPs: Células madre de la papila apical, por sus siglas en inglés.

T.

TSCs: Células madre totipotentes, por sus siglas en inglés.

U.

USCs: Células madre unipotentes, por sus siglas en inglés.

UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México.

INTRODUCCIÓN.

Una de las grandes promesas de la medicina regenerativa corresponde a las células madre (SCs), debido a sus características morfológicas y funcionales pueden ser utilizadas en múltiples tratamientos de enfermedades cardiovasculares, hepatopatías, defectos congénitos, cáncer, etc. Sin embargo, su uso no se limita exclusivamente al tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas, sino que pueden emplearse como auxiliares en el tratamiento de lesiones y traumatismos bucodentales, teniendo como objetivo principal devolver a los tejidos dentales y periodontales sus propiedades funcionales y estéticas, contemplando como lema principal la preservación de tejidos naturales en boca a través del uso de células madre y factores de crecimiento. ^{1,2.}

En la actualidad la terapia regenerativa a base de SCs ha cobrado gran interés debido a que este grupo celular posee principalmente dos propiedades: autorrenovación y diferenciación. Estas propiedades brindan características óptimas a las SCs que las diferencian del resto. Generalmente la clasificación de SCs se basa en su origen, de tal manera que pueden ser células embrionarias o postnatales (adultas), así como en su grado de potencialidad, donde podemos diferenciar SCs pluripotenciales, multipotenciales, totipotenciales y unipotenciales. ^{1,2,3.}

El tratamiento basado en terapia regenerativa conlleva en gran parte conocimiento teórico y clínico por parte del profesional, ya que este se realiza tomando como punto de partida la bioingeniería celular, dado que las posibilidades de obtener resultados exitosos dependen en gran medida del uso correcto de factores de crecimiento aplicados de manera simultánea con las SCs correspondientes. En el ser humano podemos encontrar diversos tipos celulares con propiedades de autorrenovación y diferenciación, desde la piel hasta la médula ósea. A nivel bucal encontramos SCs en la pulpa dental, folículo dental, a nivel de ápice y ligamento periodontal. ^{1,2,5,6.}

MARCO TEÓRICO.

ANTECEDENTES.

Las primeras evidencias científicas sobre SCs datan de los estudios in vitro realizados en el año de 1912 por el cirujano Alexis Carrel. Su aportación se basó en la observación y registro de un medio de cultivo en el cual se colocó una parte de tejido cardíaco extraído del embrión de un pollo. Sus registros fueron que cada 48 hrs el tejido doblaba su tamaño.

Posteriormente, en el año de 1960 los científicos Ernest McCulloch y James Till, realizaron el primer estudio in vivo relacionado con SCs. Dicho estudio se centró en la aplicación de SCs en ratones irradiados. En 1961 observaron que las SCs habían adquirido la capacidad de dar origen a colonias celulares en el hígado, concluyendo que las SCs poseían la característica de diferenciación. Estos mismos autores, en el año de 1963, junto a Lou Siminovitch, describen por primera vez la capacidad de autorrenovación en las SCs.

Dos décadas después, en 1981, los científicos británicos Martin Evans y Matthew Kaufman fueron los primeros en aislar exitosamente de la masa celular interna del blastocisto células madre embrionarias (ESCs) de ratón y cultivarlas.

Sin embargo, es hasta finales del siglo XX cuando el término de “célula madre” oficialmente entró en el contexto científico, después de ser estudiadas y utilizadas por los histoembriólogos Theodor Boveri y Valentin Haeckel, quienes describieron, basados en estudios científicos las características hereditarias de las células.

Anteriormente, se creía que las SCs podían ser obtenidas exclusivamente de la médula ósea, sin embargo, se ha demostrado que este tipo de células se pueden encontrar en diversos órganos y tejidos del organismo, por ejemplo, en la sangre periférica, en la sangre del cordón umbilical, en el tejido adiposo, etc. En la actualidad se ha demostrado que una fuente rica de SCs se encuentra en la cavidad oral, específicamente a nivel dental.^{7,8.}

CELULAS MADRE.

DEFINICIÓN.

Una célula madre (SC), también definida como célula troncal, es aquella que posee la capacidad de dar origen a diversos grupos celulares, esta capacidad, generalmente se centra en dos propiedades: autorrenovación; alta tasa de proliferación y regeneración clonal mediante divisiones simétricas, y diferenciación; alto grado de potencialidad para diferenciarse en distintos tipos celulares a través de divisiones asimétricas.^{1,4,6.}

CLASIFICACIÓN.

Generalmente la clasificación de SCs se basa en dos categorías; en su origen, donde se incluyen: ^{1,3,5.}

- *Células madre embrionarias (ESCs)*
- *Células madre somáticas o adultas (SSCs)*
- *Células madre clonadas (CSCs)*
- *Células madre reprogramadas o inducidas (RSCs)*

Así como en su grado de potencialidad, donde se pueden diferenciar:

- *Células totipotenciales (TSCs)*
- *Células pluripotenciales*
- *Células multipotenciales (MSCs)*
- *Células oligopotenciales*
- *Células unipotenciales (USCs)*

Células madre embrionarias (ESCs):

Pueden comenzar a diferenciarse a partir del cuarto día después de la fecundación, tras la formación del embrioblasto, estructura derivada de la masa celular interna de la mórula y de la cual pueden ser extraídas. Son células que se caracterizan por poseer la capacidad de realizar cualquier linaje somático. Sin embargo, en la actualidad se siguen teniendo registros de carcinomas y teratocarcinomas tras la implantación de ESCs, ya que debido a su alto grado de potencialidad pueden dar origen a células malignas. Por otra parte, existen diversos aspectos ético-legales que limitan su estudio a partir de la sexta semana de vida intrauterina, de acuerdo con los artículos 314 a 317 del título décimo cuarto correspondiente a la Ley General de Salud. ^{1,9,10,11,12.}

Actualmente se mantiene en proceso el desarrollo de la NOM-260-SSA1-2015 en la cual se planea plasmar de manera concisa todo lo relacionado al uso de células madre troncales de origen embrionario. ^{11,13.}

Células madre somáticas o adultas (SSCs):

Se encuentran en tejidos completamente desarrollados, ya que, de manera natural, su función consiste en reparar o sustituir a células viejas o dañadas de este tejido. Se ha comprobado que, si existe una modificación en su microambiente y en los estímulos recibidos, las SSCs pueden adquirir la capacidad de diferenciarse en cualquier grupo celular. El ejemplo más claro de este grupo celular son las células hematopoyéticas. ^{1,2,3.}

Células madre clonadas (CSCs):

Obtenidas a través de un procedimiento denominado clonación terapéutica. Surgen con la finalidad de dar solución a uno de los principales problemas que se presentan posteriormente a un trasplante de SCs; el rechazo inmune. La clonación terapéutica implica la transferencia de un núcleo diploide de una célula madura del paciente a un óvulo enucleado.

El embrión resultante se cultiva in vitro hasta la etapa de blastocisto, cuya masa celular interna normalmente da lugar a todos los tejidos del feto humano en desarrollo. Aunque al tratarse de un procedimiento que requiere de la enucleación de un óvulo y manipulación directa del embrión presenta múltiples problemas ético – legales, establecidos en los artículos 314 a 317 del título décimo cuarto de la Ley General de Salud.^{9,10,11,13.}

Células madre reprogramadas o inducidas (RSCs):

La gran cantidad de problemas ético - legales que representa el recibir una terapia basada en la clonación celular llevó a los investigadores a desarrollar otra alternativa basada en la producción de PSCs, es como surge la reprogramación celular, cuyo principal objetivo es llevar a la célula nuevamente a un estado pluripotente. Actualmente los fibroblastos de la piel son el principal grupo celular sobre el cual se trabaja dicha reprogramación. Se lleva a cabo infectado a los fibroblastos con diversos tipos de retrovirus, lo cual provocará modificaciones en los factores de transcripción, alterando de esta manera el ADN original de la célula, el ARN presente en el adenovirus provocará una transcripción ARN – ADN (retrotranscripción), lo que dará como resultado que una célula que de manera natural no posee un grado de potencialidad sea reprogramada a ser una célula completamente pluripotente.^{14,15.}

En lo que corresponde a su grado de potencialidad, es decir, la capacidad de diferenciación que posee la célula, encontramos:

Células totipotenciales (TSCs):

Descendientes únicamente del cigoto y de la mórula, poseen la capacidad de dar origen desde un embrión hasta un individuo completo, es decir, se trata de un grupo celular capaz de dar origen a cualquier célula. Generalmente las ESCs se encuentran en este estado hasta la formación del blastocito, ya que después del

desarrollo de este comienzan a perder significativamente su grado de potencialidad.

1,3,9.

Células pluripotenciales (PSCs):

Poseen un grado de potencialidad similar al de las TSCs, la diferencia radica en que este grupo celular deriva específicamente del embrioblasto, de tal manera que son capaces de diferenciarse en cualquier tipo celular sin importar la capa germinativa.

1,3.

Entre estos dos tipos celulares, TSCs y PSCs existe cierta controversia, especialmente porque algunos autores mencionan que el término “totipotente” está destinado exclusivamente para aquel grupo celular capaz de dar origen a un individuo sin ayuda, de tal manera, que dichos autores excluyen a las TSCs. ¹⁶.

Células multipotenciales (MSCs):

Se diferencian una vez que la célula entra en su etapa de adultez, por lo tanto, ésta ya ha perdido su en gran medida su potencialidad o capacidad de diferenciación, de tal manera que ahora solo puede diferenciarse en grupos celulares que pertenezcan a su misma capa germinativa. Uno de los ejemplos más claros, lo encontramos en las células madre que conforman el Sistema Nervioso Central (SNC), ya que una célula puede dar origen a tres diferentes células especializadas, como la neurona, el oligodendrocito y los astrocitos. ^{1,3,16}.

Células oligopotenciales (OSCs):

Las OSCs se definen como células progenitoras que se pueden diferenciar en varios tipos celulares pero limitados a un solo linaje. Se consideran oligopotentes el precursor común mieloide y el precursor común linfoide del linaje hematopoyético. De tal manera que se trata de un conjunto celular con características similares a las MSCs, pero con un grado menor de potencialidad. ¹⁴.

Células unipotenciales (USCs):

Capaces de dar origen únicamente a un grupo celular, generalmente al mismo grupo al cual pertenecen. Por ejemplo, las SCs en la membrana basal de la epidermis interfolicular, que producen únicamente queratinocitos epidérmicos. ^{1,3}.

MECANISMOS DE AUTORRENOVACIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE.

La autorrenovación de las SCs se realiza a través de divisiones simétricas cuando aún se posee capacidad pluripotencial. Al tratarse de una fenocopia realizada a través de mitosis, significa que la SC da origen a una célula hija que posee las mismas capacidades de autorrenovación y diferenciación. Por su parte, la diferenciación se origina cuando a través de una división asimétrica se obtiene como resultado una SC y una progenie diferenciada, o bien, una SC con capacidad de diferenciación restringida. ^{16,17,18.}

Existen algunos mecanismos extrínsecos e intrínsecos que intervienen de manera significativa en este proceso, conocido como “paradigma paracrino”. Generalmente este se encuentra regulado por factores de transcripción, algunos de los elementos más estudiados corresponden a NANOG (proteína homeobox), que interviene en gran medida suprimiendo la expresión de los factores GATA 4 y GATA 6, representando un papel fundamental en la diferenciación y capacidad potencial de las ESCs.

Otra de sus características es que permite la autorrenovación en ausencia del factor inhibidor de la leucemia de citocinas (LIF). LIF, es el principal encargado de regular a OCT-3/4 (factor de transcripción octámero) a través de señales externas que controlan la expresión genética de dichos factores de transcripción, de tal manera que se trata de uno de los principales reguladores de la autorrenovación, interviniendo también de manera significativa en la diferenciación celular. Sin embargo, es de suma importancia mencionar que, en la actualidad, la literatura relacionada a dichos mecanismos se basa en gran medida a estudios realizados en ratones, aunque existen evidencias de que estos factores de transcripción funcionan de manera muy similar en Células Madre Embrionarias de Humano (HESCs) se desconoce el total de funciones que pueden llegar a cubrir. ^{16,17,19.}

Existen hipótesis más sencillas que sostienen que las SC trasplantadas se transforman en células nativas del tejido que las recibe, de tal manera que adquieren la capacidad de renovación.³

CÉLULAS MADRE DENTALES.

Las células madre derivadas de los órganos dentarios (ODs) son conocidas como células madre mesenquimatosas de la cavidad oral (OMSCs) ya que tienen su origen en el tejido ectomesenquimatoso, su desarrollo comienza aproximadamente durante la sexta semana de vida intrauterina y se mantienen a lo largo de la adultez, cumpliendo roles fisiológicos como la homeostasis y la reparación tisular.

Son células que se caracterizan por su elevado potencial de multidiferenciación debido a que poseen la capacidad de dar origen a tejidos óseos, odontogénicos, adipogénicos y neurogénicos. Sanhueza clasifica a las OMSCs en dos grupos; dentales (con la capacidad de dar origen al complejo dentinopulpar) y no dentales (incapaces de dar origen al complejo dentinopulpar). El primer grupo está conformado por: DPSCs (células troncales de la pulpa dental), SHED (células troncales de dientes temporales recientemente exfoliados) y SCAP (células troncales de la papila apical), mientras que el segundo grupo está conformado por: PDLSCs (células troncales del ligamento periodontal), y ABSCs (células troncales de la papila dental).

Por otro lado, se registra un grupo celular diferente a los anteriores, ya que las células que lo componen son consideradas OMSCs embrionarias, se trata de las PAFSCs (células troncales del folículo periapical).^{20,21.}

ODONTOGENESIS; CRONOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y SU RELACIÓN CON LAS CÉLULAS MADRE.

La odontogénesis es el proceso mediante el cual se desarrollan los ODs. Se trata de un proceso complejo, desarrollado principalmente por dos capas germinativas primarias; el epitelio ectodérmico, encargado de dar origen al esmalte y el ectomesénquima o células de la cresta neural (NC), un grupo de células provenientes del tubo neural. Aunque el origen de las NC es el ectodermo, se sugiere llamarlas “mesectodermo” o “ectomesénquima” ya que sufren “mesenquimalización”, su origen es el mesénquima que se deriva de la capa germinal mesodérmica. Estas células, por su parte, darán origen al complejo dentino – pulpar, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar, zonas que posteriormente contarán con la presencia de abundantes grupos OMSCs. Dicho proceso inicia aproximadamente en la cuarta semana de vida intrauterina con la aparición del estomodeo o cavidad bucal primitiva. Dos semanas después se presenta la primera manifestación propia de la odontogénesis, que consiste en la diferenciación de la lámina dental o listón dentario tapizando al estomodeo. Esta será la primera estructura en la cual comience la proliferación celular. Ya que casi de manera inmediata las células del ectomesénquima subyacente darán origen a las láminas vestibular y dentaria.^{22,23.}

La odontogénesis se caracteriza por ser un proceso compuesto por dos fases y cuatro estadios.

La primera fase, llamada morfogénesis o morfodiferenciación, está compuesta por una serie de acontecimientos que derivan en la formación de la corona y la raíz del OD. Durante la segunda fase, denominada histogénesis o citodiferenciación, se pueden identificar los mecanismos mediante los cuales las células de la papila dental dan origen a los distintos tejidos que forman a los ODs, de tal manera que esta fase es de suma importancia al hablar de OMSCs. Este proceso se describe con la finalidad de comprender el mecanismo de formación, desarrollo,

diferenciación y supervivencia de los grupos de células presentes en los ODs y así poder comprender su uso en la terapia regenerativa. ^{23,24}.

Los estadios que componen la odontogénesis se describen a continuación:

ESTADIO DE BROTE O YEMA.

Dicho estadio comienza aproximadamente de la sexta a la novena semana de vida intrauterina, como su nombre lo indica, se caracteriza por la aparición de diez brotes superiores y diez inferiores en los futuros maxilares. Este suceso comienza con la estimulación producida por las células del ectomesénquima subyacente que migran en dirección cefálica para interactuar con el epitelio del ectodermo, que se encuentra rodeando el estomodeo. En este momento el tejido epitelial se encuentra formado por dos capas, una superficial de células aplanadas y una basal de células altas. Las células basales son las principales receptoras de la estimulación otorgada por el ectomesénquima, de tal manera, que son las responsables de la formación de los brotes, estos brotes conformarán los órganos del esmalte, dando lugar al desarrollo del único tejido de naturaleza ectodérmica del OD, el esmalte. ^{23,24}.

Este mismo proceso sucede con los ODs permanentes, aproximadamente en el quinto mes de gestación, siendo sólo los segundos y terceros molares los que se forman después del nacimiento, aproximadamente a los cuatro o cinco años. ^{22,24}.

ESTADIO DE CASQUETE.

Tiene inicio aproximadamente durante la novena o décima semana de vida intrauterina. Comienza por la proliferación desigual del brote en sus porciones laterales, de tal manera que la estructura adquiere un aspecto de casco, de ahí su nombre. La proliferación lateral encierra en el centro una parte de células mesenquimales, que en un futuro darán origen a la papila dentaria y esta a su vez al complejo dentinopulpar. ^{22,24}.

Durante este proceso, el órgano del esmalte sufre de modificaciones e histológicamente podemos diferenciar tres estructuras que lo conforman: epitelio externo (ODE), epitelio interno (IDE) y retículo estrellado.^{25,26.}

El ODE está compuesto por una capa de células cuboideas bajas, unidas a la lámina dental por una porción de epitelio, llamada pedículo epitelial. Por su parte, el IDE se encuentra dispuesto sobre la concavidad del órgano del esmalte conformado por un epitelio simple de células cilíndricas bajas, que conforme continúe el desarrollo aumentarán su altura y se diferenciarán en ameloblastos, de ahí que, en la literatura, también se le describa como epitelio interno pre ameloblástico. Finalmente, el retículo estrellado está conformado por un grupo celular unido por desmosomas que conforman una red celular continua. El retículo estrellado se encuentra dispuesto entre ODE e IDE. Yildirim menciona que, en estudios recientes, realizados en ratones se ha logrado diferenciar pequeños grupos de OMSCs dispuestos entre las células del retículo. Dentro del mismo, se encuentra una matriz extracelular rica en glicosaminoglicanos, sobre todo ácido hialurónico, de ahí que su función sea estrictamente metabólica y morfogenética.^{26,27.}

La proliferación continua hasta generar una condensación en las células mesenquimales dispuestas en la concavidad del órgano del esmalte, en este momento se da origen a la papila dentaria. La papila dentaria se encuentra separada del epitelio pre ameloblástico por una membrana basal (BM), que conforme el proceso de odontogénesis avance, dará origen a la conexión amelodentinaria.^{22,25,27.}

Las células mesenquimales que se encuentran rodeando al casquete, de igual manera, sufren una condensación a lo largo de toda la superficie, excepto en la zona pedicular, de tal manera, que se da origen a una nueva estructura, denominada saco dentario primitivo o folículo dental. El folículo dental, en conjunto con el órgano del esmalte y la papila dentaria conforman el germen dentario.^{22.}

Entre la etapa final del estadio de casquete y la etapa inicial del estadio de campana, ocurre el desarrollo de algunas estructuras involutivas, es decir, que una vez hecha

su función desaparecerán. Estas se desarrollan en el IDE del órgano del esmalte, se denominan: nudo del esmalte, cuerda del esmalte y ombligo del esmalte. Su función radica en la producción de factores que estimulan las relaciones epitelio-mesénquima regulando así la morfología dentaria durante la morfogénesis coronaria. En dientes multicuspidados existen nudos del esmalte secundarios que regulan la formación de cada cúspide. ^{22,25.}

ESTADIO DE CAMPANA.

Da inicio aproximadamente durante la semana quince de vida intrauterina. De la misma manera que, en el estadio de casquete, este recibe su nombre por el aspecto morfológico que adquiere a través de la invaginación del IDE. Al tratarse del estadio en que más cambios morfológicos se presentan, este se divide en dos fases, el estadio de campana temprano y el estadio de campana avanzado. ^{22,28.}

El primer cambio propio del estadio de campana en su fase temprana corresponde al desarrollo de una estructura entre el retículo estrellado y el IDE del órgano del esmalte, que recibe el nombre de estrato intermedio, precisamente por el lugar en el que se ubica. Gómez de Ferraris menciona que se trata de una estructura que desempeña roles de suma importancia durante la odontogénesis; al inicio realiza actividad enzimática fosfatasa alcalina positiva, que estimula la maduración del IDE, posteriormente durante la aposición de los tejidos duros regula la vitalidad de los ameloblastos y controla el aporte de calcio que reciben los mismos debido a su alto contenido de ATPasa, considerando estas funciones Ten Cate propone considerar IDE y al estrato intermedio una sola unidad funcional, encargada de la amelogénesis. ^{22,27.}

A nivel del ODE las células cuboideas sufren de alteraciones morfológicas, por lo cual se vuelven células planas en las cuales se presentarán invaginaciones provenientes del saco dentario que corresponden al desarrollo de brotes vasculares, cuya función radicarán en proveer de irrigación suficiente al órgano del esmalte para tener los nutrientes requeridos en la secreción de esmalte, que está próxima a

comenzar. En lo que corresponde al retículo estrellado, también presenta modificaciones de suma importancia, primero aumentará su tamaño por el aumento de irrigación proveniente de los brotes vasculares, pero en el momento que el epitelio interno demande una mayor cantidad de nutrientes para comenzar con la secreción de esmalte, el retículo estrellado disminuirá su tamaño para permitir una mejor circulación de la matriz extracelular, en la cual se encuentran disueltos dichos nutrientes. Hasta este punto, el retículo estrellado ha concluido su función en la odontogénesis, motivo por el cual, las células que lo conforman sufren apoptosis y son eliminadas por completo con ayuda de células fagocíticas provenientes de los brotes vasculares. ^{23,25,26.}

La fase temprana del estadio de campana llega a su final con el desarrollo de una nueva estructura rica en colágena I, IV y VI, la colágena tipo IV es por mucho la más abundante. Su origen se debe al estímulo del IDE por parte de las células del ectomesénquima de la papila dental, que en este punto están comenzando a desarrollar la morfología de la corona. Esta nueva estructura se ubica entre el IDE y la papila dental, recibe el nombre de lámina basal ameloblástica (ABL) o membrana basal ameloblástica (ABM), su función es separar a las células mesenquimales totipotenciales que están próximas a diferenciarse en ameloblastos y odontoblastos, según sea el tejido que comenzarán a segregar. La ABM, una vez terminado el proceso de odontogénesis se convertirá en la unión amelodentinaria (CAD). ^{22,27,28.}

La fase avanzada del estadio de campana se caracteriza por la maduración de las células secretoras y la profundización de la lámina dental, que se dirige a su extremo posterior, en dirección palatina o lingual para dar origen al germen dentario permanente.

DIFERENCIACIÓN Y MADURACIÓN DE ODONTOBLASTOS Y AMELOBLASTOS; ORIGEN DE LAS CÉLULAS MADRE DENTALES.

La diferenciación de las células secretoras tiene su origen en las células mesenquimales totipotentes del órgano del esmalte y de la papila dental. Inicia desde la punta de las cúspides o cíngulos, según corresponda, y avanza en dirección apical. El primer paso que da inicio a la diferenciación radica en detener su ciclo celular, es decir, ya no habrá más divisiones simétricas; las últimas células producidas quedarán en contacto con la BM, cambiarán su morfología; las células del IDE tomarán una forma columnar, dando origen a los preameloblastos, por su parte, las células agrupadas en la periferia de la papila dental se alargan, dando origen a los preodontoblastos, ambas células se polarizan y están prácticamente listas para alcanzar su grado de maduración total. ²⁹.

La maduración es un proceso que ocurre de manera simultánea con el origen de las primeras células madre dentales, las DPSC.

El origen de las DPSC es aproximadamente 15 días después de iniciada la odontogénesis, durante la etapa de diferenciación odontoblástica. Como se mencionó anteriormente, una característica importante de este proceso es la detención del ciclo celular, la mitosis deja de realizarse por 15 hrs aproximadamente. Después de este tiempo el proceso se reactiva para realizar una última división en los preodontoblastos, que en esta ocasión será asimétrica. La célula que está por dividirse se coloca perpendicularmente a la BM con la finalidad de que solo una de las células hijas mantenga contacto con la misma. La división dará como resultado dos células hijas que cumplirán con roles diferentes, solo aquella que mantiene contacto con la BM podrá culminar el proceso de maduración dando origen a un odontoblasto terminalmente diferenciado. Por su parte, la otra célula hija ya no mantiene contacto con la BM, pero ahora lo tiene con el resto de las células hijas resultantes del mismo procedimiento, lo cual formará un nicho de células madre delimitado por la BM que conservan la capacidad de autorrenovación y diferenciación a nivel pulpar. A este grupo se le denomina células de Höld, que

residen en la capa sub odontoblástica, mientras que otras migran hacia el corazón de la pulpa. ^{25,30}.

En lo que corresponde a la maduración de ameloblastos, se sostiene la teoría de que inicia de manera simultánea a los odontoblastos por estímulo directo de la BM. Los primeros en comenzar a sintetizar y segregar los tejidos duros son los ameloblastos que ya han alcanzado su estado de madurez. Casi de manera inmediata los odontoblastos comienzan con la segregación de un material similar a la dentina, conocido como predentina. Inmediatamente después de iniciar la mineralización, la papila dental pasa a ser pulpa dental, compuesta en ese momento en su mayoría por células madre mesenquimales indiferenciadas y algunos tipos de colágenas.

La secreción de esmalte se realiza en sentido oclusal o incisal, según corresponda, mientras que la secreción de dentina se realiza en sentido apical, una vez completada la colocación de esmalte y dentina a nivel coronario las células del IDE y ODE dan origen a la vaina radicular de Hertwig, estructura encargada de delimitar las porciones radiculares. Una vez completada la formación radicular, las células mesenquimales indiferenciadas comienzan con el proceso de diferenciación, algunas se diferencian en odontoblastos encargados de seguir con la secreción de dentina a nivel radicular, mientras que otras se diferencian en cementoblastos, células encargadas de la síntesis, secreción y mineralización del cemento dental. ^{30,31}.

Por su parte las GMSC, OPDSC, PDLSC y SCAP se diferencian de las células mesenquimales aún presentes en el saco dentario una vez finalizada la formación radicular del órgano dental. Su grado de potencialidad sigue siendo elevado, de tal manera que pueden ser aisladas, cultivadas y posteriormente utilizadas en tratamientos regenerativos. ³².

AISLAMIENTO Y MEDIOS DE CULTIVO.

El aislamiento de DPSCs y DFPCs es relativamente sencillo. Sin embargo, se tiene que realizar posteriormente a la extracción del tercer molar para que el tejido se encuentre en condiciones óptimas. Magallanes FM. et al. en su estudio realizado para la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) describen la técnica para realizar el procedimiento: ^{33,34}.

1. Ejecutar el tratamiento convencional (extracción quirúrgica del OD) intentando preservar, en medida de lo posible, la mayor cantidad de tejido íntegro.
2. Una vez finalizada la extracción, se realizará una cavidad, similar a una clase 1, según Black apoyándose en el uso de una pieza de alta velocidad hasta alcanzar el tejido pulpar.
3. Se debe extraer de la cavidad una muestra del tejido pulpar.
4. Colocar las muestras en una solución de 3mg/dL de colagenasa tipo I y 4mg/dL de dipasa durante 10 minutos.
5. Finalmente lavar las muestras con medio Dubelcos Modified Eagle Medium (DMEM) con suero fetal bovino durante 10 minutos antes de proceder al cultivo.

Otros autores describen técnicas basadas en los mismos principios, pero utilizando diferentes medios e instrumentos. Por ejemplo, se puede extraer la pulpa completa utilizando un extractor de pulpa, seleccionarla con hojas de bisturí y preservarla hasta realizar el cultivo en medios Eagles con suero fetal bovino al 20% obteniendo buenos resultados. ³⁵.

En lo que corresponde al aislamiento de DFPC se realiza de la misma manera, pero no es necesario realizar el corte en el OD, ya que el folículo, en la mayoría de ocasiones se obtiene durante el procedimiento quirúrgico y al tratarse de un tejido blando no es necesario el uso de la pieza de alta velocidad para poder obtener las células. ^{33,35}.

Por su parte, los medios de cultivo desempeñarán un papel importante para el desarrollo celular, pueden ser de diferentes tipos, los cuales son condicionados para gérmenes dentales porcinos y humanos, entre los más comunes encontramos:

- Minimal Eagle Medium (MEM) complementado con suero fetal bovino al 20%.
- Dubelcos Eagle Modified (DMEM) suplementado con suero fetal bovino al 10%.
- Medios de cultivo de sueros alogénicos y autólogos.

A estos medios se les colocan sustancias adicionales que facilitarán el crecimiento de las colonias, es común el uso de antibióticos (penicilina y/o estreptomicina [100 μ /mL]). En ocasiones se considera el recambio del medio de cultivo cada 5 días, para garantizar un proceso exitoso. El tiempo de cultivo necesario para poder obtener colonias celulares es de 3 a 5 semanas. ^{34,35.}

REHABILITACIÓN DE TEJIDOS ORALES A TRAVÉS DE CÉLULAS MADRE OBTENIDAS DE TERCEROS MOLARES.

Anatómicamente los terceros molares son los ODs que, con la evolución del hombre, el sedentarismo y la urbanización se han tornado hacia la inutilidad. En algunos casos su erupción puede ser normal y no representar modificaciones en estructuras vecinas. Sin embargo, en otras ocasiones y con más frecuencia, el espacio de erupción es insuficiente, provocando daños en estructuras adyacentes, principalmente el segundo molar, dando lugar a dolores agudos que requieren de atención profesional. El tratamiento convencional consiste en la extracción quirúrgica de los terceros molares que generalmente se encuentran impactados, por lo cual no han completado su proceso de erupción, lo cual facilita el aislamiento, cultivo y uso de las células indiferenciadas presentes en los terceros molares y no únicamente desechar el tejido una vez finalizado el tratamiento, como generalmente se hace. ^{36,37,38.}

La edad de erupción aproximada de los terceros molares es a los 18 años, aunque algunos autores mencionan que puede terminar su formación radicular incluso hasta los 24 años, de tal manera que los grupos de células madre dentales que se pueden obtener se reduce a cuatro, que son: DPSC, GMSC, OPDSC y PDLSC. Sin embargo, si los terceros molares se encuentran impactados, el número de grupos celulares de los que se puede disponer se reduce aún más. Únicamente estarían disponibles las DPSC y las células madre progenitoras del folículo dental (DFPC) cuando el tercer molar aún no ha penetrado la encía y se encuentra dentro del folículo. Zeeshan menciona otro grupo de SCs que se pueden obtener, siempre y cuando el OD en cuestión desarrolle un proceso quístico, se trata de las células madre mesenquimales de quistes periapicales humanos (hPCy – MSC). ^{36,38.}

El primer registro del uso directo de células madre obtenidas exclusivamente de terceros molares se remonta al año 2009, en Italia, se colocan partes de la pulpa dental en conjunto con un andamio de colágena directamente en los alvéolos de los mismos terceros molares, tres meses después se observa la formación de tejido

óseo y seis meses después, con apoyo radiográfico y de laboratorio se verifica que el tejido formado, está perfectamente vascularizado e irrigado. ³⁶.

Las DPSC y las DFPC son las únicas capaces de diferenciarse en neurocitos y odontoblastos, es decir, se trata del único grupo de OMSCs capaces de dar origen al complejo dentino – pulpar. También poseen la capacidad de diferenciarse en osteoblastos, condrocitos, fibroblastos y cementoblastos, es decir, pueden reparar tejido óseo, cartilaginoso, gingival y restaurar el ligamento periodontal, así como el cemento dental que se vea afectado en la cavidad bucal. Su principal mecanismo de acción se basa en el estímulo del factor de crecimiento endoteliovascular (VEGF) que es fundamental para el desarrollo y maduración del tejido óseo y otros tejidos mineralizados. Actualmente el uso de SC´s obtenidas de terceros molares se centra en la reparación de defectos óseos, apicogénesis, restauración pulpar e incluso se ha logrado replicar el proceso de odontogénesis *in vivo*. Brizuela C. et al. demostraron en su estudio que las DFPCs incluso demuestran un mejor grado de potencialidad, y mejores reacciones durante la caracterización que las DPSCs, argumentado que dichas características están relacionadas posiblemente con que el folículo dental es un tejido completamente laxo, mientras que la pulpa es un tejido laxo, pero con gran carga de fibroblastos. ^{39,40}.

El objetivo de las SCs es reparar el tejido y no únicamente curarlo, como se mencionó anteriormente las células madre dentales poseen un grado de potencialidad muy alto, que puede dar origen a cualquier tejido de la cavidad bucal. Sin embargo, es muy importante tener en cuenta que no actúan de manera solitaria, y requieren, sin excepción, del trabajo realizado por factores de crecimiento, proteínas, matriz extracelular (MEC) o regeneración ósea guiada (ROG) que serán las sustancias o materiales encargadas de la movilización, tasa de proliferación, potencial de diferenciación, potencial de mineralización y supervivencia de las células. Estas sustancias se colocan en los medios de cultivo donde se aísla a las células madre dentales una vez que se han obtenido del tercer molar. En el caso de ROG, generalmente se utilizan materiales cuya principal función es tener mayor tasa

de éxito en tratamientos de regeneración ósea, por lo cual, se emplean con mucha frecuencia en injertos óseos. ⁴⁰

IMPORTANCIA DE LAS SC'S EN REHABILITACIÓN A BASE DE ROG.

A finales de 1980 se empezó a desarrollar la técnica de ROG, la cual consiste en el uso de una membrana que limita la rápida proliferación de tejido blando, creando un espacio exclusivo para el tejido óseo al estabilizar el coágulo sanguíneo. En esta técnica podemos observar la utilización de células madre mesenquimales, siendo una de las mejores opciones, por su alta capacidad de diferenciación en tejido óseo, adiposo y cartilaginoso. Como se ha venido expresando, en la actualidad ya se han podido crear poblaciones de células madre a partir de los ODs y sus tejidos adyacentes como lo son: ligamento periodontal, folículo dental, papila apical, dientes deciduos y pulpa. ^{41,42,44.}

Según Dahlin la aplicación de la ROG está basada en el principio de de la exclusión celular y el cumplimiento de ciertas condiciones básicas como: presencia de células osteogénicas, adecuada vascularización, exclusión del tejido blando, estabilidad mecánica y del espacio por regenerar. No obstante, es importante mencionar que también depende de indicaciones y contraindicaciones para su regeneración ideal. Por una parte, encontramos en sus principales indicaciones el aumento del reborde alveolar, edentulismo, defectos óseos, colocación de implantes, entre otros. Algunas de sus contraindicaciones son: defectos óseos de una pared, pacientes no controlados sistémicamente, personas que cuentan con tratamientos de radioterapia, procesos infecciosos activos, etc. ^{43,44.}

Las OMSCs pueden regenerar tejido óseo mediante dos mecanismos; directo e indirecto. El mecanismo directo se realiza mediante el injerto de las células trasplantadas en el tejido recién regenerado, diferenciándose en osteoblastos que eventualmente secretan osteoide e inician la mineralización, por su parte el mecanismo indirecto se caracteriza por la liberación de citocinas y factores de crecimiento (TNF α , PDGF, IL-1 e IL-6) que reclutan a las células madre pertenecientes al tejido por regenerar. Cabe considerar que el tejido óseo tiene diversos mecanismos de osificación, sin embargo, la formación de hueso

intramembranoso es el mecanismo con el cual se realiza la reparación y regeneración de la mayoría de los defectos óseos orales.⁴⁵

La reconstrucción de defectos óseos representa un gran desafío, debido a la pérdida de ODs, ya sea por traumatismos, deformidades congénitas, degeneración ósea, etc, se desarrollan características en los pacientes que dificultan la regeneración y remodelación del tejido óseo. Sin embargo, se ha demostrado que con la planificación adecuada de un tratamiento basado en terapia regenerativa a base de células madre, con o sin ROG, se pueden obtener resultados sumamente satisfactorios, tal y como se presenta en el siguiente caso clínico.^{42,46}

MATERIAL Y METODO.

Tipo de estudio:

Descriptivo (Caso Clínico).

Universo de estudio:

Pacientes que cumplan con criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes que, de acuerdo con sus problemas bucodentales, requieran rehabilitación basada en regeneración ósea.
- 2) Pacientes con consentimiento informado, aceptado y firmado que se comprometan con el seguimiento del tratamiento.
- 3) Pacientes que posean terceros molares no erupcionados, o bien, erupcionados parcial o totalmente, pero en condiciones óptimas para el tratamiento.

Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes que rechacen el tratamiento y/o no se comprometan a tener seguimiento de este.
- 2) Pacientes gravemente inmunocomprometidos y/o con tratamiento farmacológico que pueda representar un riesgo durante el acto quirúrgico o post quirúrgico (bifosfonatos, anticoagulantes, etc.)

Recursos:

→ Recursos humanos: paciente seleccionada a través de criterios de inclusión.

- Recursos físicos: consultorio dental con características y área necesarias para realizar procedimientos quirúrgicos menores.
- Recursos materiales: insumos quirúrgicos e instrumental necesario durante el procedimiento (anestesia, extracción, trituración dental, sutura, etc.)

Técnica:

- 1) Elección del paciente basándose en los criterios de inclusión, anteriormente establecidos.
- 2) Una vez seleccionado se realiza historia clínica.
- 3) Se solicitan auxiliares imagenológicos que apoyen en el diagnóstico y planificación del tratamiento.
- 4) Con la finalidad de obtener detalles más precisos se ingresa el caso a la base de datos del programa mimics.
- 5) A través de la evaluación clínica y auxiliares diagnósticos se pone en desarrollo el plan de tratamiento.
- 6) Se agenda el procedimiento quirúrgico.
- 7) Llegado el día se realiza el tratamiento planificado (descrito en REPORTE DE CASO CLÍNICO).
- 8) Se continúan realizando controles inicialmente mensuales y posteriormente trimestrales con la finalidad de evaluar la evolución del tratamiento.

REPORTE DE CASO CLÍNICO.

Ficha de identificación del paciente:

- Nombre: B.C.G
- Edad: 38 años.
- Sexo: femenino
- Estado civil: soltera.
- Lugar de residencia: CDMX.
- Escolaridad: licenciatura
- Ocupación: maestra de jardín de niños.

(Fig.1)



*Figura 1.
Fotografía extraoral C.B.*

Antecedentes hereditarios y familiares:

- Preguntados y negados.

Antecedentes personales no patológicos:

- No refiere traumatismos ni actos quirúrgicos.

Antecedentes personales patológicos:

- Problemas gastrointestinales (reflujo).
- Alteraciones en las cuerdas bucales (no especificó patología).

Motivo de la consulta:

La paciente refiere molestia al ingerir alimentos porque su prótesis fija (puente anterior de 6 unidades) retiene los alimentos por el espacio existente entre la prótesis y el tejido gingival, motivo que también le genera inseguridad e inconformidad en su entorno social por la evidente falta de estética en el tratamiento. Pregunta sobre la posibilidad de colocar implantes en la zona afectada. (Fig. 2 y 3).



*Figura 2.
Fotografía intraoral oclusión del paciente.*



*Figura 3.
Fotografía intraoral frontal anterior.*

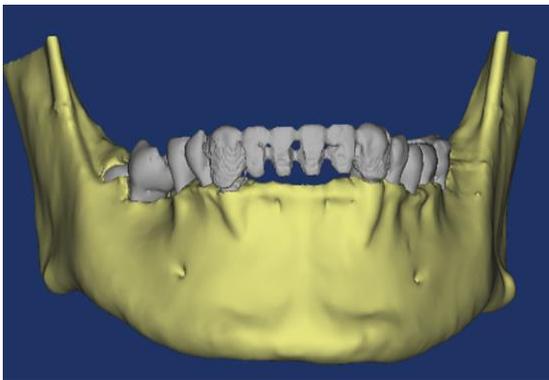
Resumen de exámenes de laboratorio y/o gabinete e imagenológicos:

- Radiográficamente (ortopantomografía) se observan múltiples zonas radiopacas a nivel oclusal en los OD: 16,17,26,27,34,36,37,44, y 47 correspondientes a obturaciones.

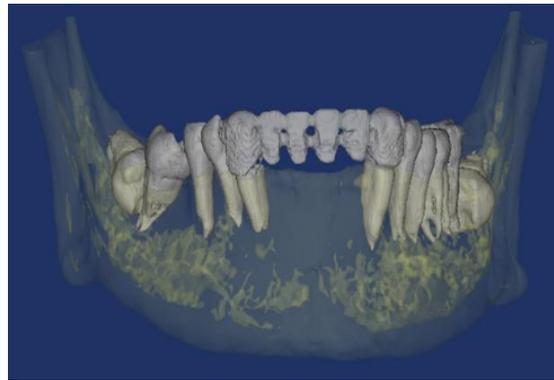
En los OD: 13,23 y 43 se pueden apreciar zonas radiopacas que se extienden a lo largo de la zona radicular hasta nivel coronario, correspondientes a tratamientos de conductos realizados en las piezas mencionadas.

Finalmente se observan las ausencias de los OD 31,32,41,42 y 46, así como pérdida en la altura del hueso alveolar sobre todo a nivel de los OD anteriores inferiores (zona donde se localiza el puente).

- En Tomografía computarizada de haz cónico (TAC) se observa al reborde alveolar anterior inferior sumamente dañado, con pérdida significativa de altura, aprox. de 5 mm. Mientras que su grosor es prácticamente inexistente, alcanzando dimensiones de aprox. 2 mm. (Fig.4 y 5).



*Figura 4.
TAC arco mandibular, vista frontal.*



*Figura 5.
TAC. Arco mandibular, se observa pérdida significativa de hueso alveolar.*

También podemos observar los ODs 38 y 48 impactados, pero en muy buenas condiciones, en cuanto a características morfológicas se refiere. (Fig. 6)

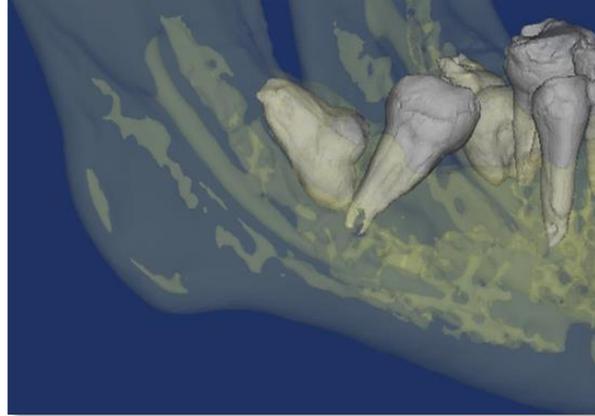


Figura 6
TAC. Tercer molar inferior retenido, clase III
horizontal.

- Con apoyo de una estereolitografía se obtienen imágenes tridimensionales y modelos mandibulares completos que nos permiten corroborar las condiciones observadas anteriormente. (Fig.7)



Figura 7. Estereolitografía mandibular

- Los exámenes de laboratorio no muestran alteraciones que limiten el realizar algún procedimiento quirúrgico.

Diagnóstico:

Paciente diagnosticada sistémicamente con reflujo gastroesofágico.

A la exploración intraoral se diagnostica edentulismo parcial en la arcada inferior, clase IV de Kennedy y evidente pérdida del reborde alveolar de la misma zona (OD 31,32,41,42) clase II, de acuerdo con la clasificación de rebordes alveolares.

Pronóstico:

Reservado debido al grado de pérdida ósea observada.

Plan de tratamiento:

FASE I: Saneamiento básico.

Sesión I: Elaboración de Historia Clínica (HC), profilaxis superficial y técnica de cepillado.

Sesión II: Control de placa.

FASE II: Quirúrgica.

Sesión III: Extracción de terceros molares inferiores, posteriormente se colocará injerto óseo de naturaleza heteróloga (novabone) en los alvéolos. Una vez extraídos se procederá a triturarlos con la finalidad de aprovechar las propiedades del tejido dentino - pulpar. El material resultante se colocará en el reborde alveolar anterior previamente preparado, esperando obtener como resultado un aumento significativo en el reborde alveolar a través de la acción de las células madre presentes en el tejido y regeneración ósea guiada que permita en un futuro rehabilitar de manera exitosa.

FASE III: Rehabilitación.

Sesión IV: Evaluación de la cicatrización y de los puntos de sutura en las zonas intervenidas.

Sesión V: Control trimestral sobre la evolución del injerto.

Sesión VI-VII: Colocación de implantes sobre el reborde alveolar inferior y en la zona correspondiente al OD 46.

Sesión VIII: Elaboración de coronas estéticas en el laboratorio.

Sesión IX: Colocación de coronas sobre implantes colocados.

FASE IV: Control.

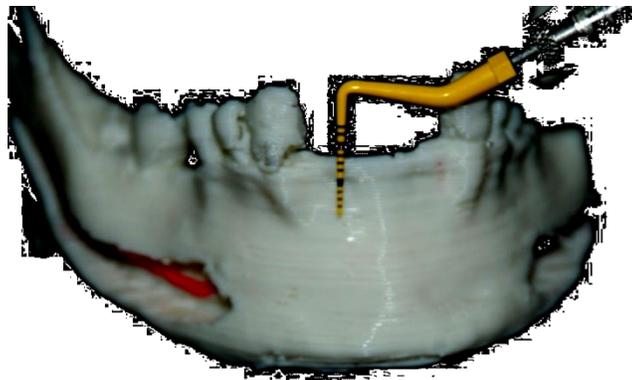
Sesión X, XI y XII: Controles trimestrales.

DESARROLLO DEL CASO CLÍNICO.

Etapa preoperatoria:

- Se comienza con la elaboración de la HC, interrogatorio por aparatos y sistemas, así como toma de fotografías extra e intraorales con la finalidad de tener registro del estado en que acude por primera vez la paciente a consulta.
- Se realiza profilaxis superficial y se perfecciona técnica de cepillado.
- Se orienta a la paciente sobre el uso correcto de auxiliares de higiene bucal.
- Con la ayuda del modelo 3D (estereolitografía) se mide el grosor relacionado a la pérdida del hueso alveolar, con la finalidad de tener un esquema más claro sobre la cantidad de tejido necesario para la colocación de implantes.

(Fig. 8)



*Figura 8.
Medición del reborde alveolar en estereolitografía*

- Se realiza un proceso similar sobre la estereolitografía para el ajuste de la placa de titanio al hueso alveolar. (Fig. 9 y 10)

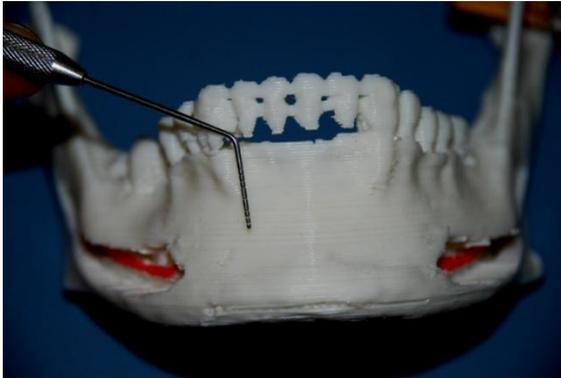


Figura 9.

Toma de medidas con sonda periodontal en el área a colocar malla de titanio en estereolitografía.



Figura 10.

Pre-ajuste sobre estereolitografía del paciente.

- Con ayuda del programa mimics. Se realiza el diseño de cómo serán insertados los implantes para tener mayor precisión e imprimir una placa que nos ayude de guía en la perforación de tejido óseo durante el proceso quirúrgico en el que se colocarán los implantes. (Fig. 11 y 12)

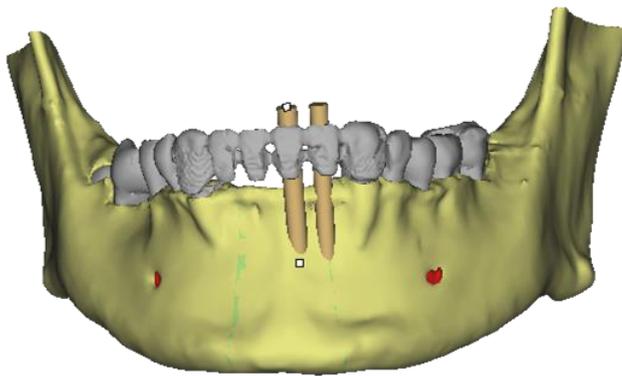


Figura 11.

Simulación inserción de implantes, vista frontal.

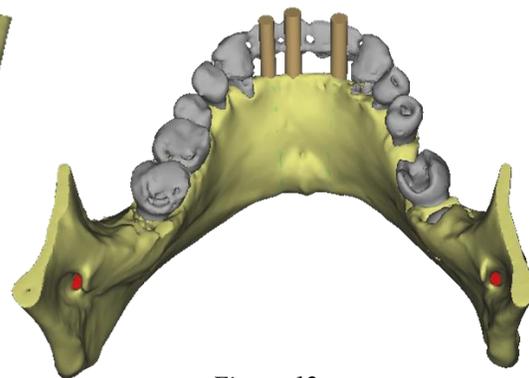


Figura 12.

Simulación inserción de implantes, vista superior.

Etapa operatoria:

- Días previos a la intervención quirúrgica se aplica ácido hialurónico sobre el tejido gingival del reborde alveolar anteroinferior con la finalidad de preparar el tejido a través de la estimulación de fibroblastos y células indiferenciadas. (Fig. 13)



*Figura 13.
Aplicación ácido hialurónico sobre reborde alveolar anterior.*

- El proceso quirúrgico inicia con el bloqueo del nervio dentario inferior y puntos locales que permitan realizar la extracción de los OD. 38 y 48 en las mejores condiciones posibles, ya que serán utilizados como injertos de naturaleza autóloga en el reborde alveolar a rehabilitar con implantes. (Fig. 14 y 15)



*Figura 14.
Incisión y levantamiento del colgajo mucoperiostico*



*Figura 15.
Extracción del OD.*

- En los alvéolos correspondientes a los OD 38 y 48 se realiza una limpieza exhaustiva con solución salina y se eliminan las espículas y defectos óseos presentes con ayuda de limas de hueso. Posteriormente se coloca injerto aloplástico (novabone) para rellenar los alvéolos y obtener una adecuada regeneración ósea. Para finalizar con esta etapa del tratamiento se colocan puntos de sutura en la zona intervenida. (Fig.16)

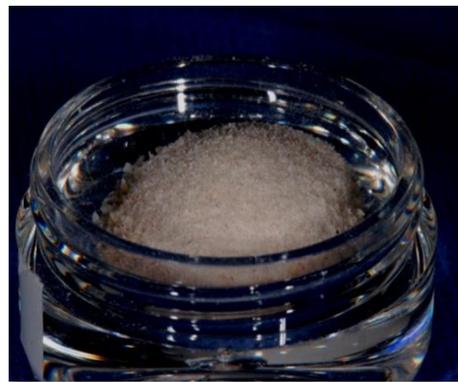


*Figura 16.
Colocación de injerto en el alveolo
(novabone)*

- Los ODs 38 y 48 son limpiados con delicadeza y colocados en la máquina para triturar por 3 segundos. Una vez terminado el tiempo se obtiene un material muy similar a un injerto óseo. (Fig. 17 y 18)



*Figura 17.
Limpieza del O.D.*



*Figura 18.
OD. Triturado*

- El proceso quirúrgico continúa con refuerzo anestésico de la zona mandibular anterior, específicamente con el bloqueo del nervio incisivo y mentoniano. (Fig. 19)



Figura 19.
Bloqueo nervio incisivo y mentoniano

- Se realiza incisión en el reborde alveolar anteroinferior, además de incisiones intrasurcales en caninos para llevar a cabo las liberatrices, para posteriormente realizar colgajo mucoperióstico en esa zona. (Fig. 20 y 21)

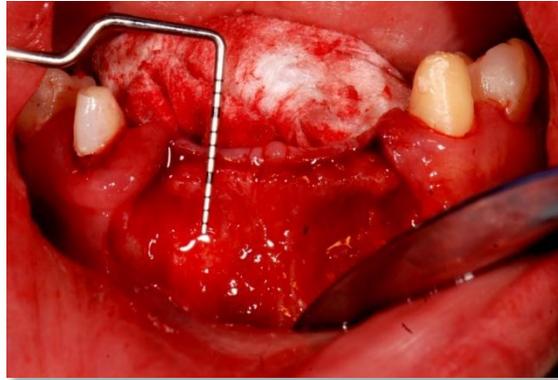


Figura 20.
Incisión al reborde alveolar



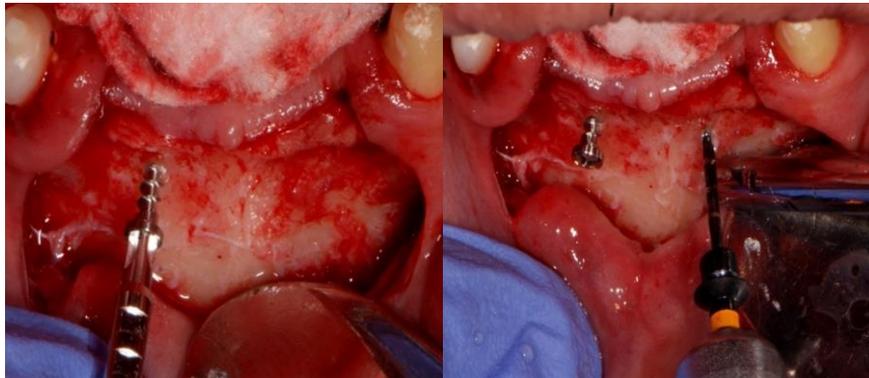
Figura 21.
Colgajo mucoperióstico, con liberatrices.

- Una vez hecho el colgajo se verifican las medidas previamente analizadas en el modelo tridimensional. (Fig. 22)



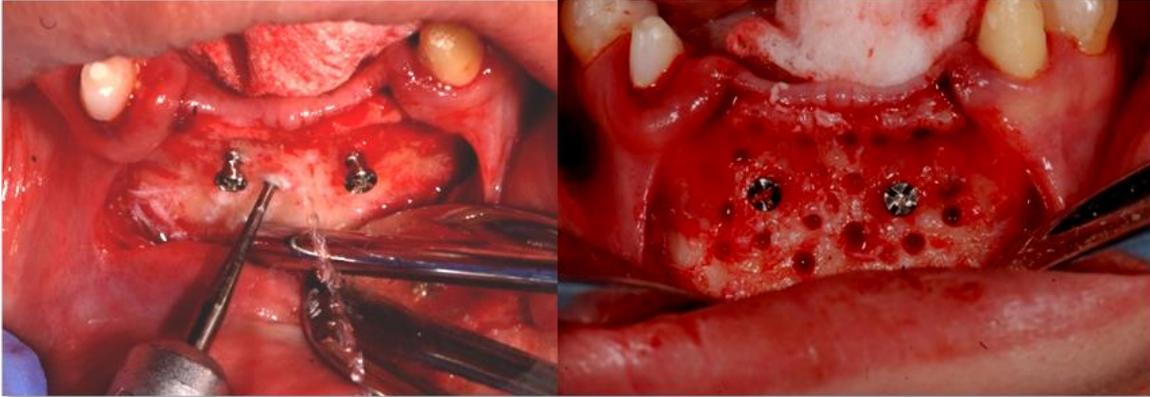
*Figura 22.
Toma de medidas, espesor alveolar con sonda.*

- Antes de colocar el material obtenido posterior a la trituración, se ajustó la malla de titanio tanto en tamaño como en forma respecto al reborde alveolar, después de esto, se hicieron dos perforaciones sobre la cortical vestibular del reborde para la fijación de la malla. (Fig.23)



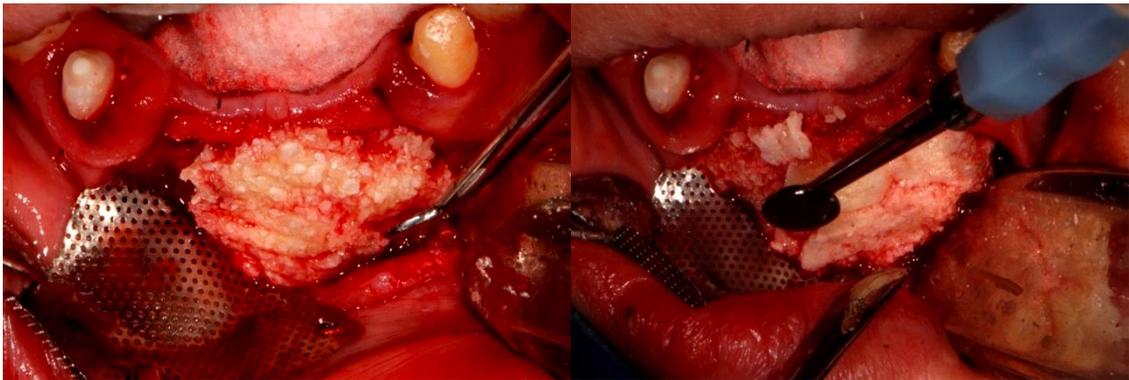
*Figura 23.
Perforación de la cortical vestibular del reborde para la inserción de tornillos*

- Posteriormente se realizan múltiples perforaciones en el cuerpo de la mandíbula apoyándose en instrumentos rotatorios con la finalidad de obtener mejores resultados osteogénicos. (Fig. 24)



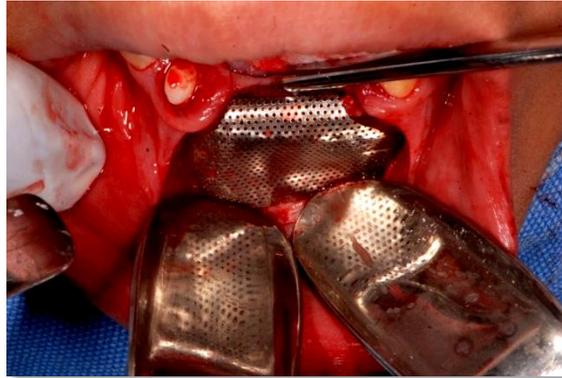
*Figura 24.
Perforaciones en la cortical vestibular.*

- Se continua con el procedimiento fijando parcialmente, de un solo lado la malla de titanio, para facilitar la colocación del material de rehabilitación sobre el reborde y las perforaciones, se apoya en instrumentos romos para compactar el material. (Fig. 25)



*Figura 25.
Colocación de material con fijación parcial de la malla.*

- Después se coloca la malla de titanio totalmente sobre el injerto para evitar que el material se distribuya hacia otros tejidos, así como evitar la invasión de fibroblastos en el mismo (osteoconducción), se termina de fijar la malla de titanio atornillando ambos lados. (Fig. 26)



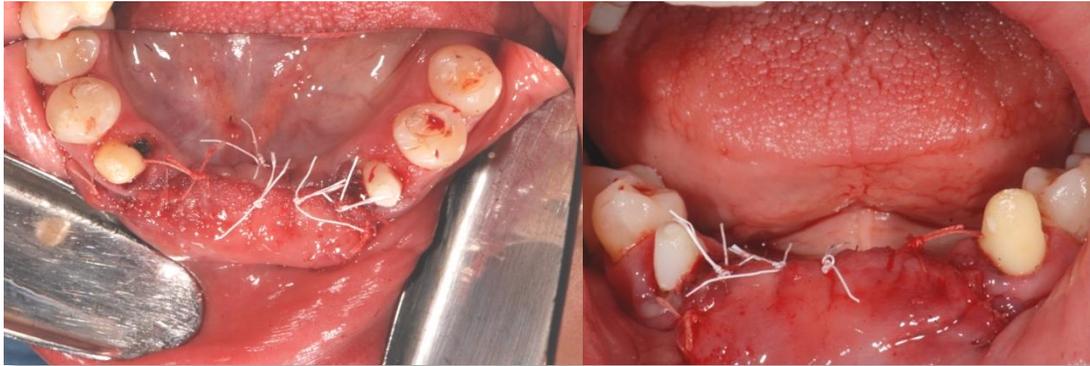
*Figura 26.
Fijación total de la malla*

- Cuando se haya verificado la posición de la malla de titanio se colocan sobre estas membranas de fibrina con funciones de osteoconducción y cicatrización. (Fig. 27)



*Figura 27.
Colocación de membrana de fibrina.*

- Para finalizar con el procedimiento quirúrgico se reposicionó el colgajo y se colocaron puntos de sutura aislados. (Fig. 28)



*Figura 28.
Reposición y sutura del colgajo*

Etapa postoperatoria.

- Se medicó con eritromicina de 500 mg durante 7 días con la finalidad de disminuir las posibilidades de infección bacteriana. y
- Como analgésico se envió ibuprofeno de 400 mg durante 7 días.
- Se ajustó la prótesis provisional de tal manera que no tuviera contacto con la zona operada y se le dio seguimiento durante los próximos 6 meses para observar la correcta formación ósea, se mostró una correcta cicatrización y no se presentó ninguna complicación postoperatoria. (Fig. 29)



*Figura 29.
Ajuste prótesis provisional, sin contacto en zona operada*

- Pasados los 6 meses se programó una segunda cirugía para la colocación de cuatro implantes.
- Con ayuda de la estereolitografía mandibular y el programa mimics se hizo una guía quirúrgica de la zona edéntula como apoyo para la correcta colocación de los implantes.
- Se anestesió al paciente con mepivacaina scandonest 2%, con bloqueó del nervio dentario inferior, mentoniano e incisivo, así como refuerzos en puntos locales.
- Se colocó la guía quirúrgica sobre el reborde alveolar, se ubicaron las zonas en las que se habían planeado colocar los implantes y se procedió con barrenas de titanio grado 4 a 1200 revoluciones por minuto con reducción de 1 a 20 para completar las perforaciones de la cortical hacia hueso esponjoso, comprobando el paralelismo, dirección y profundidad del lecho de éstas con ayuda de la guía quirúrgica.
- Una vez logrado los cuatro lechos, apoyados en un porta implante se tomó cada uno y fueron llevados al lecho para ser insertados a 25 revoluciones por minuto. Se finalizó colocando los tapones de cicatrización. (Fig.30)

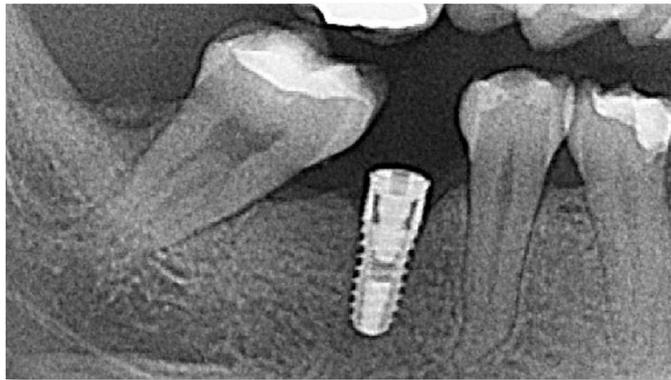


*Figura 30.
Implantes colocados*

- Se indicaron instrucciones postoperatorias y se le dio cita 15 días después para checar su evolución con radiografías de control. (Fig.31,32,33)



*Figura 31.
radiografía panorámica de control*



*Figura 32.
radiografía periapical de control*



*Figura 33.
radiografía periapical de control*

- Se citó nuevamente a la paciente y se le colocó su prótesis fija. (Fig. 34)



*Figura 34.
cementación prótesis*

- Una vez cementada la prótesis, se le proporcionó a la paciente indicaciones para el cuidado e higiene de la misma, así como recordarle que asistirá a revisiones periódicas.
- Se tomaron radiografías de control 8 meses después de la cirugía para observar la evolución en la osteointegración de los implantes. (Fig. 35)



*Figura 35.
Radiografía panorámica 8 meses después*

IMPACTO Y TRASCENDENCIA DEL CASO CLÍNICO.

El impacto que presenta el caso clínico dentro de la odontología regenerativa debe ser considerado ampliamente, ya que en la actualidad no hay mucha información que respalde el uso de desechos orgánicos, específicamente ODs como materiales de injerto; esto posiblemente se deba a que resulta ilógico el mutilar a un órgano sano con la finalidad de reparar algún tejido dañado. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que en gran parte de la población los terceros molares son extraídos y posteriormente desechados sin evaluar la posibilidad de ser utilizados para solucionar algún otro problema a nivel bucal que requiera de terapia regenerativa en el paciente. Las principales causas de extracción de terceros molares son, en su mayoría, distintas a las de otros ODs. Mientras que el resto de ODs son extraídos con mayor frecuencia por problemas infecciosos, los terceros molares se extraen en su mayoría por espacio insuficiente para su erupción y las consecuencias que esta condición presenta, por ejemplo: apiñamiento, reabsorciones óseas y radiculares, procesos dolorosos crónicos y agudos e incluso procesos quísticos, por lo cual se encuentran en buen estado, sobre todo si no han completado el proceso de erupción.

Los terceros molares en buen estado son nichos enormes de células madre que deben ser aprovechados. Poseen las SCs con mayor pluripotencia (DPSCs y DFPC) que pueden reparar prácticamente cualquier tejido de la cavidad bucal. Al tratarse de injertos autólogos se erradican algunos de los principales problemas que se presentan en los xenoinjertos e incluso en los injertos aloplásticos, por ejemplo: respuesta inmunitarias y rechazos.

Otra condición que favorece a este tipo de tratamientos, se enfoca en el costo de los mismos, si bien, no son precisamente económicos, al compararlos con tratamientos regenerativos a base de otro tipo de injerto óseo, el costo es claramente menor, y aunque se requiere del uso de insumos y materiales especializados, es importante contemplar que México es uno de los países con mayores problemas socioeconómicos y que este tipo de rehabilitación podría

emplearse en personas que no cuentan con los recursos para solventar otro tipo de injerto y que incluso podría prevenir problemas futuros relacionados a terceros molares retenidos. En este caso Clínico, la rehabilitación final se realizó a base de implantes, sin embargo, también se pueden emplear alternativas de menor costo, por ejemplo: Prótesis Parcial Removible (PPR) o Prótesis Fija (PF).

CONCLUSIONES.

El uso de células madre en la odontología ha traído una gran cantidad de alternativas que le permiten al odontólogo planificar un tratamiento que años atrás era prácticamente imposible de realizar.

El uso común de las células madre consiste en extraerlas de su nicho, aislarlas y cultivarlas, para finalmente emplearlas en el tratamiento planificado. Sin embargo, también se pueden obtener los beneficios brindados por su potencialidad al colocarlas de manera inmediata en el tejido a rehabilitar, como se desarrolló en este caso Clínico. Las características propias de las células madre, en conjunto con las características físicas de la dentina dan como resultado un material muy similar al utilizado en los injertos, que tiene resultados plenamente satisfactorios. La pluripotencialidad de las células madre presentes en los ODs tiene efectos osteogénicos, que acompañada de la dentina triturada (osteoinducción) y algún material de retención (en este caso, malla de titanio [osteoconducción]) cumplen con todos los requisitos necesarios para un tratamiento exitoso basado en ROG.

Es importante que el Cirujano Dentista acepte este tipo de rehabilitación como una alternativa, o bien, como tratamiento principal para así poder generar un aumento en los reportes clínicos y evolutivos de los pacientes, haciendo que cada vez sean más los profesionales que contemplen el uso de lo que normalmente se conoce como “desecho” para brindar tratamientos odontológicos de calidad y devolver a los pacientes no solo las condiciones fisiológicas óptimas, sino también la seguridad de desenvolverse en su entorno sociocultural sin ningún problema.

REFERENCIAS.

1. Camacho AJA, Camacho EL, Gómez MN, et al. Células madre. Generalidades (Parte I). *Mediciego*. 2017;23(2):71-85.
2. Diana R, Ardhani R, Kristanti Y, Santosa P. Dental pulp stem cells response on the nanotopography of scaffold to regenerate dentin-pulp complex tissue. *Regen Ther*. 2020;15:243–50.
3. Isaza CA, Henao J, Aranzazu J. La medicina regenerativa: fundamentos y aplicaciones. *Revista médica Risaralda*. 2018;24(2): 119-124.
4. Curbelo S, Meneses R, Pereira-Prado V, Tapia G, Curbelo S, Meneses R, et al. Regeneración ósea como un ejemplo de ingeniería tisular en odontología, con énfasis en el desarrollo de los andamios. *Odontoestomatología*. 2020;22(36):74-86.
5. Jesús L, Orta G, Rytzner AF, De J, García N. Investigación con células madre a. de origen dentario. *Gacetadenta*. 2011:118-129.
6. Leyva LQ, León RCC, Fernández TS, Nicolau PE. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. *MEDISAN*. 2017;21(5): 574-581.
7. Mata-Miranda M, Vázquez-Zapién GJ, Sánchez-Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Perinatol Reprod Hum*. 2013;27(3):194-199.
8. Apablaza F. Antecedentes históricos y conceptos básicos en el estudio de las células madre: células troncales, o la madre de todas las células. *Rev Actuali Clinic Meds*. junio de 2017;1(1):6-16.

9. Melton D. Stemness: definitions, criteria, and standards. En: Lanza R, Atala A, editors. Handbook of stem cells. 2nd ed, vol 1. Waltham: Elsevier; 2013. pp 5-12.
10. Whittaker PA. Therapeutic cloning: the ethical limits. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;207 pp:689–91.
11. Ley General de Salud [en línea]. Ciudad de México: SEGOB; Diario Oficial de la Federación; 2018 [citado el 25/02/2022]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4652777&fecha=07/02/1984
12. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. Respir Int Rev Thorac Dis. 2013;85(1):3-10
13. 318 Uso de células madre contará con marco regulatorio [Internet]. GOBIERNO DE MÉXICO. 2018 [citado 22 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/318-uso-de-celulas-madre-contara-con-marco-regulatorio?idiom=es-MX>
14. Christine LM, Anja S, Bernard R, Hans C. Originis and types of stem cells. En: Christine LM, Anja S, Bernard R, Hans C. Stem Cells Scientific Facts and Fiction. Third Edition. Waltham: Elsevier, 2021. pp 95-129.
15. Tan SHS, Wong JRY, Sim SJY, Tjio CKE, Wong KL, Chew JRJ, et al. Mesenchymal stem cell exosomes in bone regenerative strategies—a systematic review of preclinical studies. Mater Today Bio. 2020;7:100067.
16. Stewart R, Stojkovic M, Lako M. Mechanisms of self-renewal in human embryonic stem cells. Eur J Cancer. 2006;42(9):1257–72.

17. Niwa H. Mechanisms of Stem Cell Self-Renewal. En: Essentials of Stem Cell Biology, 3rd ed.; Academic Press: London, UK, 2013; Volume 7, pp. 81–94
18. Mato Matute M Eugenia. Células madre: un nuevo concepto de medicina regenerativa. Rev Cubana Endocrinol.2004;15(2)
19. Catherine C, Patrick EG, José JO. Control of Pluripotency and Reprogramming. En: Niwa H. Essentials of Stem Cell Biology, 3rd ed.; Academic Press: London, UK, 2013; Volume 7, pp. 51-62.
20. Guadarrama PO, Guadarrama QLJ, Robles BNL. Aplicaciones odontológicas de las células madre pulpares de dientes temporales y permanentes. Revisión de estudios in vivo. ADM 2018; 75 (3): 127-134.
21. Sanhueza M, Sanhueza GS. Células madre mesenquimales orales: Estado del arte en Odontología. AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGIA 2016; 32 (2): 97-105.
22. Gómez de Ferraris ME. Campos MA. EMBRIOLOGÍA DENTARIA (ODONTOGNÉNESIS). En: Gómez de Ferraris ME. Campos MA. Histología y embriología bucodental. Madrid. Editorial Panamericana, 1999. pp. 84-109.
23. Matalov E, Lungov V, Sharpe P. Development of tooth and associated structures. En: Vishwakarma A, Sharpe P, Shi S, Ramalingam M. Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences. Academic Press, Boston, pp. 335–346.
24. Jia DU, Shu LI, Xin JI. The Crucial Role of Wntless in Osteogenesis and Odontogenesis. Chinese Journal of Dental Research. 2021;24(2):85–94.

25. Bhaskar, S.S. HISTOLOGÍA Y EMBRIOLOGÍA BUCAL DE ORBAN, Ed Librería Acuario, 11ª ed. 1994.
26. Davis, W.L. HISTOLOGÍA Y EMBRIOLOGÍA BUCAL, Interamericana McGraw Hill, 1993
27. Yildirim S. Tooth Development. En: Yildirim S. Dental Pulp Stem Cells. Springer New York, NY, 2013. pp. 5-16.
28. Pereira-Prado V, Vigil-Bastitta G, Sicco E, Bologna-Molina R, Tapia-Repetto G. Estudio de la proliferación celular en gérmenes dentarios humanos. Odontoestomatología [Internet]. 2018;20(32):78–83.
29. Ten Cate. Histología Oral. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1994.
30. Sohn WJ, Choi MA, Yamamoto H, Lee S, Lee Y, Jung JK, Jin MU, An CH, Jung HS, Suh JY, Shin HI, Kim JY. Contribution of Mesenchymal Proliferation in tooth root Morphogenesis. J Dent Res. 2014; 93 (1): 78-83
31. Zeichner-David M, Oishi K, Su Z, Zakartchenko V, Chen LS, Arzate H, Bringas P Jr. Role of Hertwig's epithelial root sheath cells in tooth root development. Dev Dyn. 2003 Dec;228(4):651-63.
32. Ohshima. H. Overview development biology of Hertwig's epithelial root sheath (HERS) and tooth root formation. J Oral Biosci 2008; 50: (3) 147-53
33. Brizuela CC, Galleguillos G S, Carrión A F, Cabrera P C, Luz C P, Inostroza S C. Aislación y caracterización de células madre mesenquimales provenientes de pulpa y folículo dentario humano. 2013;31(2):739–46.

34. Magallanes Fabián M, Carmona Rodríguez B, Álvarez Pérez MA. Aislamiento y caracterización parcial de células madre de pulpa dental. *Rev odontol mex.* 2010;14(1):15–20.
35. Bakkar M, Liu Y, Fang D, Stegen C, Su X, Ramamoorthi M, et al. A simplified and systematic method to isolate, culture, and characterize multiple types of human dental stem cells from a single tooth. *Methods Mol Biol.* 2017;1553:191–207.
36. González EL, Mok BP, de la Tejera CA, et al. Caracterización de la formación y el desarrollo de los terceros molares. *MediSan.* 2014;18(01):34-44.
37. Zandi M, Shokri A, Malekzadeh H, Amini P, Shafiey P. Evaluation of third molar development and its relation to chronological age: a panoramic radiographic study. *Oral Maxillofac Surg.* 2015 Jun;19(2):183-9. doi: 10.1007/s10006-014-0475-0. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25409631.
38. Sanhueza M, Sánchez G. Células madre mesenquimales orales: estado del arte en Odontología. *Av En Odontoestomatol.* abril de 2016;32(2):97-105.
39. Jung Y-H, Cho B-H. Radiographic evaluation of third molar development in 6- to 24-year-olds. *Imaging Sci Dent [Internet].* 2014;44(3):185–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5624/isd.2014.44.3.185>
40. Guadarrama PO, Guadarrama QLG, Robles BNL. Aplicaciones odontológicas de las células madres dentales de dientes temporales y permanentes. *Revisión de estudios in vivo. ADM* 2018; 75 (3): 127-134.

41. Morales D, Vila D. Regeneración ósea guiada en estomatología. Rev Cubana Estomatol. 2016;53(1):67-83.
42. Shanbhag S, Suliman S, Pandis N, Stavropoulos A, Sanz M, Mustafa K. Cell therapy for orofacial bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2019;46(S21):162-82.
43. Valenzuela MR, Ojeda R, Correia F. Regeneración ósea guiada (ROG): Plasma rico en factores de crecimiento vs. Autoinjerto dental particulado, revisión bibliográfica. Odontol Vital. 2019;(31):45- 52.
44. Nappe, C. E., Baltodano, C. E. Regeneración ósea guiada para el aumento vertical del reborde alveolar. Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral, 2013;6(1):38-41.
45. Bartold M, Gronthos S, Haynes D, Ivanovski S. Mesenchymal stem cells and biologic factors leading to bone formation. J Clin Periodontol. 2019;46(S21):12-32.
46. Copak HA, Gönen ZB, Özdamar S, Alkan A, Kutük N. Vertical ridge augmentation using guided bone regeneration producer and dental pulp derived mesenchymal stem cells whit simultaneous dental implant placement: A histologic study in a sheep model. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2019;120(3):216-23.