

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Enrique Cabrera. Hospital Pediátrico Docente William Soler

Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis

Use of stem cell therapy in patients suffering periodontitis

Amparo Pérez Borrego^I, Zaida Teresa Ilisástigui Ortueta^{II}, Porfirio Hernández Ramírez^{III}, Mariela Forrellat Barrios^{IV}, Norma Fernández Delgado^V, Ana Iris González Iglesias^{VI}, María de los Ángeles Martínez de Pinillo^{VII}, Tania González Suárez^{VIII}, Andy Caballero Méndez^{IX}, Alina López Ilisástigui^X

^IMsC.Especialista Primer y Segundo Grados en Periodoncia. Profesora Auxiliar. FCM «Dr. Enrique Cabrera». amparop.borrego@infomed.sld.cu ^{II}Ph.D.Especialista Primer y Segundo Grados en Periodoncia. Profesora Titular. Facultad de Estomatología «Raúl González Sánchez. alinali@infomed.sld.cu

^{III}Ph.D.Especialista Segundo Grado Hematología. Profesor Titular. Investigador Titular. pfernandez@hemato.sld.cu

^{IV}MsC Lic. en Bioquímica. Investigador Auxiliar. mforrellat@infomed.sld.cu

^VEspecialista Segundo Grado en Hematología. Investigador y Profesor Auxiliar. nfdez@infomed.sld.cu

^{VI}Licenciada en Medicina Transfusional. Instituto de Hematología e Inmunología.

^{VII}Lic. en Medicina transfusional. Facultad de Ciencias Médicas «Dr. Enrique Cabrera».

^{VIII}Licenciada en Enfermería. Instituto de Hematología e Inmunología.

^{IX}Licenciada en Bioquímica.Centro Nacional de Investigaciones (CENIC).

^XMsC. Especialista Primer Grado en Periodoncia. Instructora. alinali@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la periodontitis constituye un proceso crónico en el que la pérdida ósea es el signo más significativo y de no recibir adecuada atención lleva a la pérdida dentaria. El uso de células madre hematopoyéticas ha dado lugar a un

nuevo tipo de tratamiento, su empleo con fines regenerativos es de gran interés para la comunidad científica y el periodonto se considera un potencial para ello.

Objetivo: evaluar la eficacia de la terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas en pacientes con periodontitis.

Material y Métodos: se estudiaron 84 pacientes, atendidos en la consulta de Periodoncia del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital «William Soler», durante los años 2008-2012; de estos, 42 recibieron tratamiento con células mononucleares autólogas (grupo de estudio) y 42 con terapia convencional (grupo control).

Resultados: se encontró una evidente disminución de dientes afectados y presencia de bolsas periodontales a los 6 meses posteriores al tratamiento en ambos grupos, tendencia que se mantuvo presente durante los 12, 18, 24 y 30 meses posteriores en el grupo de estudio, mientras que en el control, las manifestaciones de la enfermedad fueron apareciendo paulatinamente a medida que avanzaba el tiempo. Se demostró un aumento mantenido en la mejoría de los signos de la periodontitis, así como ganancia de la inserción periodontal por formación de nuevo hueso, lo que no ocurrió en los que recibieron tratamiento convencional.

Conclusiones: la terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas es eficaz para el tratamiento de pacientes con periodontitis.

Palabras clave: periodontitis, terapia celular, células madre, regeneración periodontal, células mononucleares autólogas.

ABSTRACT

Introduction: periodontitis is a chronic process in which the bone loss is the most significant sign and in the event that the patient does not receive the appropriate dental care it may cause the teeth loss. Using the hematopoietic stem cells has brought about a new type of treatment; its use for regenerative purposes is of great interest to the scientific community and the periodontium is considered a potential in this process.

Objective: To report on the progress of patients suffering from periodontitis treated with autologous mononuclear cells .

Material and Method: a study was done on 84 patients assisted at the Periodontics practice of the Maxillofacial Service of William Soler Hospital from 2008 to 2012. 42 out of the 84 patients received treatment with autologous mononuclear stem cells (study group) and 42 with conventional therapy (control group).

Results: a significant lower rate of disturbed teeth and periodontal pockets were found in both groups of patients 6 months after the treatment, which was present in the following 12, 18, 24 and 30 month-period in the study group while the signs of the disease were appearing eventually in the control group. Statistically, these results were highly significant ($p < 0, 05$).

Conclusions: the patients receiving treatment with autologous mononuclear stem cells as well as in the periodontal insertion due to the growth of new bone, as compared to the control group.

Key words: periodontitis, cell therapy, stem cells, periodontal regeneration, autologous mononuclear stem cells.

INTRODUCCIÓN

Con el nombre genérico de enfermedad periodontal (EP), se agrupa una serie de entidades que afectan los tejidos de protección e inserción del diente, dentro de las cuales se encuentra la periodontitis, proceso inmunoinflamatorio crónico que de no recibir la adecuada atención lleva, en la mayoría de los casos, a la pérdida dentaria. Existen variantes de la periodontitis y una cadena de sucesos patogénicos compartidos, pero que varían según su etiología y pronóstico.¹ La más frecuente es la Periodontitis Crónica del Adulto; esta enfermedad tiene una mayor prevalencia a partir de la cuarta década de la vida, pero puede iniciarse desde edades más tempranas.^{2, 3} Se trata de una enfermedad crónica que evoluciona por crisis. Los estudios epidemiológicos indican su distribución universal.^{4,5} Las periodontitis se caracterizan por la presencia de bolsas periodontales y pérdida ósea, con la consecuente movilidad dentaria.⁶

El problema que representa la pérdida ósea en las periodontitis es objeto de estudio desde hace muchos años. Las técnicas para resolver esta situación han mejorado con el tiempo, aunque no siempre son totalmente exitosas y en ocasiones resultan muy costosas.⁷⁻⁹

El uso de las células madre hematopoyéticas (CMH), ha dado lugar a un nuevo tipo de tratamiento, catalogado como terapia celular regenerativa. El empleo de las mismas con fines regenerativos es en la actualidad un tema de gran interés para la comunidad científica^{10,11} y el periodonto se considera un potencial para ello.¹²⁻¹⁵

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia de la terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas en pacientes con periodontitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico fase III, aleatorizado y controlado. El universo de estudio estuvo constituido por los pacientes con periodontitis que acudieron a la consulta de Periodoncia del Servicio de Cirugía Máxilo Facial del Hospital Docente «William Soler» en el período comprendido de enero de 2008 a enero de 2012, que cumplieron con los criterios de diagnóstico, inclusión y exclusión establecidos.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Para este nos basamos en características clínicas y radiográficas de las periodontitis, descritas en los textos de la especialidad.

Deben estar presentes, como mínimo, dos de ellas. Las características 1 y 2 no pueden faltar para establecer el diagnóstico.

1. Bolsas periodontales reales.
2. Pérdida ósea vertical en, al menos, 2 dientes (radiográficamente).

3. Sangramiento gingival al sondeo.
4. Movilidad dentaria.
5. Migración dentaria.

Criterios de inclusión

1. Pacientes que aceptaron estar incluidos en la investigación.
2. Pacientes con diagnóstico confirmado de periodontitis.
3. Pacientes no fumadores o que hayan abandonado este hábito por lo menos tres años antes.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con enfermedades malignas activas o que hayan recibido tratamiento de quimio o radioterapia en los últimos 5 años.
2. Pacientes con maloclusión severa que requieran tratamiento ortodóncico correctivo complejo.
3. Pacientes que padezcan enfermedades crónicas descompensadas que puedan variar los resultados esperados (Insuficiencia cardiaca, renal, hepática y Diabetes Mellitus).
4. Embarazo y lactancia.

La asignación de los sujetos a las dos variantes de tratamiento quirúrgico se efectuó de forma aleatoria a razón de 1:1 (muestras independientes) por medio del listado de números aleatorios lo que definió dos grupos: a) Grupo de estudio, que incluyó a los pacientes tratados con terapia celular regenerativa y que emitieron su consentimiento informado (oral y escrito), a participar en la investigación y b) Grupo control, que incluyó los pacientes tratados con la terapia convencional para la enfermedad.

MÉTODO DE OBTENCIÓN DE LAS CÉLULAS

La movilización a la sangre periférica de las células mononucleares autólogas derivadas de la médula ósea se realizó mediante la aplicación subcutánea del factor estimulador de colonias granulocíticas (Leukocim, CIMAB, SA, La Habana o Hebevital, Heber SA, La Habana). Este producto se administró en una dosis total 40 µg/kg de peso corporal, subdividida en 4 subdosis de 10 µg/kg de peso corporal cada 12 horas, la última aplicada entre 4 a 6 horas antes de la autodonación de 500 mL de sangre total. Después de realizada la flebotomía, la separación de las células se hizo, por el método desarrollado en el Instituto de Hematología e

Inmunología (IHI)16 y se realizó la reposición de sus glóbulos rojos y su plasma a los pacientes.

TÉCNICA DEL IMPLANTE

Grupo de estudio: A los pacientes del grupo de estudio se les realizó durante el tratamiento quirúrgico el implante de células mononucleares de sangre periférica (CMN-SP), las que se depositaron primeramente en los defectos óseos y posteriormente en la encía adyacente afectada. El grupo control fue tratado con las mismas técnicas quirúrgicas pero sin implante celular.

Seguimiento evolutivo de los pacientes durante el tratamiento

Los pacientes fueron evaluados clínica y radiográficamente antes del tratamiento por los autores de este estudio, y posterior al tratamiento en la consulta de Periodontología por otro especialista en Periodoncia, sin conocimiento alguno de los datos clínicos previos al proceder.

Las variables evaluadas fueron:

- Dientes afectados.
- Presencia de sangramiento al sondeo.
- Presencia de bolsas periodontales.
- Movilidad dentaria.
- Pérdida de inserción.

Análisis estadístico

En cada grupo (estudio y control), se realizó la comparación de los valores promedio de las variables cuantitativas antes del tratamiento y a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses del mismo, mediante la prueba de Friedman. Para comparar los valores promedio de las variables cuantitativas entre el grupo de estudio y el control se empleó la prueba t de Student (t) para muestras independientes. En todos los casos se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra el promedio de bolsas, dientes afectados, dientes con movilidad, puntos de sangramiento gingival y pérdida de inserción ósea en los pacientes tratados con CMN-SP y su evolución a los 6,12, 24 y 30 meses después del tratamiento.

Tabla 1. Comparación de las variables en el grupo tratado con células madre antes y después del implante

Variable (n=25)	Antes del tratamiento X ± DE	6 meses X ± DE	12 meses X ± DE	24 meses X ± DE	30 meses X ± DE	p
Dientes afectados	12,44 ± 3,2	2,64 ± 0,8	2,12 ± 0,7	1,60 ± 0,6	1,60 ± 0,6	0,000*
Sangramiento	13,56 ± 3,1	0,76 ± 0,7	0,64 ± 0,5	0,56 ± 0,5	0,68 ± 0,6	0,000*
Bolsas	22,32 ± 6,8	3,88 ± 1,0	2,44 ± 0,6	1,88 ± 0,5	1,56 ± 0,6	0,000*
Movilidad	4,16 ± 1,9	1,04 ± 0,8	1,00 ± 0,8	1,08 ± 1,1	0,88 ± 0,8	0,000*
Pérdida de inserción	3,48 ± 0,8	2,40 ± 0,8	2,40 ± 0,8	2,28 ± 0,8	2,32 ± 0,8	0,000*

*Comparaciones estadísticamente significativas al nivel de significación de $p \leq 0,05$

Se aprecia una disminución del promedio de todas las variables, (más evidente en los 6 meses postratamiento). En las evoluciones sucesivas se aprecia una disminución discreta, pero mantenida en los valores de las variables en relación con la evaluación anterior. En todos los casos, las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La Tabla 2 muestra el promedio de bolsas, dientes afectados, dientes con movilidad, puntos de sangramiento y pérdida de inserción ósea en los pacientes tratados con las terapéuticas convencionales a los 6,12, 24 y 30 meses después del tratamiento.

Tabla 2. Comparación de las variables en el grupo tratado con la terapéutica convencional antes y después del tratamiento

Variable (n=26)	Antes del tratamiento X ± DE	6 meses X ± DE	12 meses X ± DE	24 meses X ± DE	30 meses X ± DE	P
Dientes afectados	11,88 ± 2,2	2,85 ± 1,1	3,62 ± 0,9	5,15 ± 1,3	5,35 ± 1,2	0,000*
Sangramiento	12,38 ± 1,8	1,88 ± 1,6	3,88 ± 1,9	6,77 ± 1,1	7,38 ± 1,2	0,000*
Bolsas	18,73 ± 2,8	4,50 ± 2,4	3,81 ± 1,4	5,81 ± 1,4	6,46 ± 1,5	0,000*
Movilidad	3,85 ± 1,4	3,00 ± 2,9	2,38 ± 0,8	2,96 ± 0,7	2,85 ± 0,7	0,001*
Pérdida de inserción	3,23 ± 0,7	3,23 ± 0,7	3,23 ± 0,7	3,27 ± 0,8	3,27 ± 0,8	0,85

*Comparaciones estadísticamente significativas al nivel de significación de $p \leq 0,05$

Todos los valores de las variables, excepto la pérdida de inserción ósea, disminuyeron evolutivamente en relación con el estado inicial a los 6 meses postratamiento. En el caso de los dientes afectados y el sangramiento se aprecia un incremento en sus valores a partir de los 12 meses postratamiento; y en el caso de

las bolsas y los dientes con movilidad el incremento se observa a partir de los 24 meses. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En relación con la pérdida de inserción ósea, se observa que sus valores iniciales se mantuvieron a los 6 y 12 meses, y se incrementaron en las evoluciones sucesivas, lo cual no resultó estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

Se puede observar en la evaluación, a los 6 meses, un comportamiento similar en ambos grupos con disminución del número de dientes afectados, disminución del número de bolsas periodontales, sangramiento, movilidad. En cuanto a la pérdida de inserción, los valores disminuyen significativamente, solo en el grupo de estudio.

Se demostró un aumento mantenido en la mejoría de los signos de la periodontitis, así como ganancia de la inserción periodontal por formación de nuevo hueso, lo que no ocurrió en los que recibieron tratamiento convencional.

En evaluaciones posteriores (12, 18, 24 y 30 meses) es evidente como van apareciendo los signos de la enfermedad en el grupo control, mientras en el de estudio se mantienen los valores alcanzados.

En el grupo de estudio no se presentaron efectos adversos en ninguno de los 42 pacientes tratados.

DISCUSIÓN

En la actualidad, el tratamiento con células madre se considera un avance de la Medicina contemporánea y un pilar fundamental en el surgimiento de la Medicina regenerativa. Una contribución a la rápida aplicación de este tipo de Medicina fue el conocimiento de que las células madre adultas poseían una capacidad regenerativa mayor de lo que convencionalmente se aceptaba, pues se evidenció que las mismas podían dar lugar a células de diferentes tejidos del organismo, entre ellas el tejido óseo.¹⁰⁻¹⁴

Estos conocimientos han contribuido a la aplicación de las células madre adultas como un método muy prometedor de terapia celular regenerativa en diferentes enfermedades que por la terapéutica convencional no tenían curación o los resultados eran muy limitados.⁷⁻⁹ Las células madre adultas han pasado rápidamente a la aplicación clínica y en la actualidad existen diferentes publicaciones que avalan su utilidad.^{17,18}

Sobre la base de estos datos, resulta razonable pensar que la terapia celular regenerativa con células madre adultas puede ser de utilidad en el tratamiento de las periodontitis, teniendo en cuenta la posibilidad de regeneración ósea que puede derivar de este tratamiento.

Algunos de los trabajos publicados en los que se ha utilizado la terapia celular regenerativa a pacientes con periodontitis, obtuvieron resultados prometedores.^{12,14, 15,19} El grupo de estudio se comportó de forma similar y coincide con los mismos. Una observación destacada en nuestro caso fue la rápida respuesta inicial que se evidenció en la encía de los pacientes trasplantados; todos los signos inflamatorios desaparecieron en solo 7 días. Para la explicación de este hecho debemos tener en cuenta los posibles mecanismos de acción de las células madre implantadas que pudieran explicar los rápidos cambios clínicos iniciales, así los

mismos podrían estar en relación con la liberación de factores de crecimiento, citocinas entre ellas, con capacidad antiinflamatoria, angiogénica y vasodilatadoras, entre otras funciones, elementos estos que se señalan pueden tener una capacidad autocrina al actuar sobre las propias células implantadas y también paracrina por su acción sobre las células vecinas en el tejido de implantación. Este mecanismo es en la actualidad un aspecto que se ha destacado para explicar la acción rápida observada en algunos casos después del implante celular. Por otra parte, además de este efecto liberador de sustancias solubles, se plantea la capacidad de transdiferenciación y fusión celular a las células del tejido dañado que pueden efectuar las células madre trasplantadas, mecanismo que sería más lógico para explicar los cambios observados evolutivamente en el tejido óseo.^{10,11,13} La análisis de inexistencia de manifestaciones secundarias al tratamiento regenerativo, concuerda con lo que reportan otros autores en otras entidades.^{20,21}

En general, los resultados obtenidos apoyan la posibilidad de mejoría en los pacientes con periodontitis, con probabilidades de mejores resultados al año de evolución, y justifica plenamente continuar la investigación con un número mayor de pacientes, que pueda aportar mayores evidencias para la utilización de este nuevo proceder terapéutico.

CONCLUSIONES

La terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas es eficaz para el tratamiento de pacientes con periodontitis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolf DL, Lamster IB. Contemporary concepts in the diagnosis of periodontal disease. Dent Clin North Am. 2011; 55:47-61.
2. Rojo Botello NR, Flores Espinosa A y Arcos Castro II M. Prevalencia, severidad y extensión de periodontitis crónica. Revista Odontológica Mexicana 2011; 15 (1): 31-39.
3. Pérez Hernández LY, De Armas Cáncano A, Fuentes Ayala E, Rosell Pupentes F, Urrutia Díaz D. Prevalencia de enfermedad periodontal y factores de riesgo asociados: Policlínico «Pedro Borrás», Pinar del Río. Rev. Ciencias Médicas [revista en internet]. abril 2011 [citado]; 15(2): Disponible en: [http://www.publicaciones.pri.sld.cu/rev-fcm/rev-fcm15-2/Rfv15\(2\)/040211.html](http://www.publicaciones.pri.sld.cu/rev-fcm/rev-fcm15-2/Rfv15(2)/040211.html)
4. Ricardo B, Rodríguez G, Pérez A, Rodríguez B. Principales factores de riesgo de la gingivitis crónica en pacientes de 15 a 34 años. MEDISAN 2009; 13(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_1_09/san06109.htm [citado 30 Septiembre 2010]
5. Dye B. A. Global periodontal disease epidemiology. Periodontology 2000- 2012; 58: 1025.
6. Escudero-Castaño N., Perea-García MA, Bascones-Martínez A. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. Avances en Periodoncia. 2008: 20 (1).

7. Nevins ML, Kao R, Lynch SE, McGuire MK. PDGFrh-BB estimula la cicatrización de los defectos periodontales: Observaciones clínicas y radiográficas de 24 meses. Rev Int de Odontología Restauradora & Periodoncia. 2006; 10: 231- 39.

8. Trombelli L, Simonelli A, Pramstraller M. et al. Single Flap Approach With and Without Guided Tissue Regeneration and a Hidroxyapatite Biomaterial in the Management of Intraosseus Periodontal Defects. J Periodontol, September 2010; 81:1256-1263.

9. Garza GEJ, Guerrero AF, Téllez JH. Regeneración periodontal con el uso de matriz derivada del esmalte (MDE) combinado con fosfato de calcio bifásico (FCB).Revista Mexicana de Periodontología. 2010; 1(1): 6-12.

10. Hernández P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2009; 25(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es

11. Gnecci M, Zhang Z, Ni A, Dzau V. Paracrine mechanism in adult stem cell signalling and therapy. Circulation Res. 2008; 103:1204-19.

12. Carini F, Menchini Fabris GB, Biagi E, Salvade' A, Sbordone L, Baldoni MG. Estudio experimental sobre la utilización de células madre humanas en la terapia de los defectos periodontales: resultados preliminares. Avances en Periodoncia [revista en la Internet]. 2011 Ago [citado 2012 Mayo 04]; 23(2): 97-107. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852011000200003&lng=es

13. Zhao Q, Gong P, Tan Z, Tang X. Differentiation control of transplanted mesenchymal stem cells (MSCs): a new possible strategy to promote periodontal regeneration. Medical Hypotheses. 2008; 70(5):944-7.

14. Pérez Borrego A, Ilisástigui Ortueta ZT, Hernández Ramírez P, Domínguez Rodríguez L. Utilización de células madre en el tratamiento de defectos óseos periodontales. Presentación de un caso. Rev. Cub Estomatol. 2009; 46(4).Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0034-750720090004&lng=es&nrm=iso

15. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. Nueva técnica de regeneración de tejidos periodontales con células madre mesenquimales y plasma rico en plaquetas mediante tecnología de ingeniería tisular: Caso clínico. Rev. Internacional de Odontol Restauradora & Periodoncia. 2006; 10 (4):371-77.

16. Cortina Rosales L, Hernández Ramírez P, López De Roux MR, Artaza Sanz HM, Dorticós Balea E, Macías Abraham C, et al. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: Método simplificado. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2008 Dic [citado 2011 Jun 07]; 24(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004&lng=es

17. Terzic A, Perez-Terzic C. Terapia celular para la insuficiencia cardiaca Rev Esp Cardiol. 2010; 63(10):1117-9.

18. Baganet Cobas Aymara María, Hernández Ramírez Porfirio, Fernández Delgado Norma, Forrellat Barrios Mariela, González Iglesias Ana Iris, Pérez Fuentes Enrique et al. Implante percutáneo de células mononucleares de sangre periférica movilizadas con factor estimulante de colonias granulocíticas, en la osteoartritis de rodilla. Primer caso comunicado en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2010 Dic [citado 2012 Abr 17] ; 26(3): 246-252. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864 - 02892010000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300010&lng=es)
19. Pérez Borrego Amparo, Iliástigui Ortueta Zaida Teresa, Hernández Ramírez Porfirio, Domínguez Rodríguez Libia, González Iglesias Ana Iris, Martínez de Pinillo María de los Ángeles et al. Historia de la aplicación de la terapia celular en Periodoncia. Rev haban cienc méd [revista en la Internet]. [citado 2012 Nov 17]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729 - 519X2009000500002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000500002&lng=es)
20. González-González JA, Gámez-Pérez A, Rodríguez-Orta C Cruz-Sánchez P, López-González E, González-Cordero F, et al. Terapia celular en fractura del fémur. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2012 Mar [citado 2013 Ene 20] ; 28(1): 84-90. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864 - 02892012000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000100010&lng=es)
21. Cárdenas Díaz T, Capote Cabrera A, Benítez Merino M del C, Noriega Martínez JL, Montero Díaz E, Hormigó Puertas IF. Medicina regenerativa y superficie ocular. Rev Cubana Oftalmol [revista en la Internet]. 2012 Jun [citado 2013 Ene 20]; 25(1): 104-118. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864 - 21762012000100013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762012000100013&lng=es)

Recibido: 20 de febrero de 2013.

Aprobado: 28 de marzo de 2013.