

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Uso de células madre en el complejo bucofacial

Use of stem cells in the orofacial complex

Dra. Kenia Betancourt Gamboa ^I; Dr. Julio Barciela Calderón ^{II}; Lic. Julio Guerra Menéndez ^{III}; Dra. Nereyda Cabrera Carballo ^{IV}

I Especialista de I Grado en Embriología Clínica. Máster en Urgencias Estomatológicas. Profesor Asistente. Universidad Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. bgkenia@finlay.cmw.sld.cu

II Especialista de II Grado en Anatomía Humana. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Profesor Auxiliar. Universidad Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. jubar@finlay.cmw.sld.cu

III Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Universidad Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. bgkenia@finlay.cmw.sld.cu

IV Especialista de II Grado en Anatomía Humana. Profesor Consultante. Universidad Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. jubar@finlay.cmw.sld.cu

RESUMEN

Introducción: las células madre tienen la capacidad de dividirse indefinidamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, no solo desde el punto de vista morfológico sino también de forma funcional. Los conocimientos que en este campo de la medicina se realizan, han elevado las expectativas de enfermos y profesionales de la

salud que contribuyen a la curación de múltiples enfermedades. **Desarrollo:** se realizó una revisión bibliográfica acerca del uso de las células madre en el complejo bucofacial, las cuales pueden clasificarse en embrionarias y adultas según su estado evolutivo, y en relación con su potencialidad celular en totipotentes, pluripotentes y multipotentes, que actúan en la regeneración del tejido óseo, el ligamento periodontal, la dentina y el diente.

Conclusiones: se demostró que las células madre juegan un importante papel en la regeneración de diferentes estructuras del complejo bucofacial y tienen su mecanismo de acción a nivel del complejo pulpo-dentinal, el ligamento periodontal, y en la regeneración de deficiencias esqueléticas cráneo-faciales.

DeCS: CÉLULAS MADRE; MEDICINA REGENERATIVA; MEDICINA ORAL; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Introduction: stem cells have the capacity of dividing themselves into various types of specialized cells, not only from the morphological point of view but functionally as well. Scientific advances in the field of regenerative medicine have increased life expectancy of sick people and also better results of dental professionals. These advances do contribute to cure various diseases.

Discussion: a bibliographical review on the use of stem cells in the orofacial complex was

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

carried out. These cells are classified according to their evolution state into embryonic and adult, and according to their cellular potentiality into totipotent, pluripotent and multipotent. They regenerate bone tissue, periodontal ligament, dentine and tooth. **Conclusion:** it has been demonstrated that stem cells play an important role in the regeneration of different structure of the orofacial complex. They have their mechanism of action in the pulp-dentinal complex, periodontal ligament and in the regeneration of craniofacial skeletal defects.

DeCS: STEM CELLS; REGENERATIVE MEDICINE; ORAL MEDICINE; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

Se conoce que de manera natural los tejidos que forman parte de nuestro organismo tienen la capacidad intrínseca de renovarse, proceso que se produce gracias a las células que permanecen remanentes y con capacidad de renovación. Este fenómeno ha abierto una nueva era en la llamada medicina regenerativa al poder aprovechar los mecanismos de renovación celular para reparar los tejidos dañados.¹

Las células madre (CM) han sido denominadas con diferentes términos entre los que se encuentran *stem cells*, células troncales, células precursoras, células progenitoras entre otros, aunque parece ser el de CM más universal. Estas células tienen la capacidad de dividirse indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos

de células especializadas, no solo desde el punto de vista morfológico sino también de forma funcional.^{2,3}

Las primeras evidencias científicas de que en el organismo adulto existen CM provienen de experimentos realizados a finales de los años 50 del siglo pasado, centrados en las células madre hematopoyéticas.⁴ Sin embargo, la capacidad de regenerar tejidos en organismos adultos e incluso de regenerar organismos completos, se conoce desde mucho antes. Un extraordinario avance en los conocimientos relacionados con diferentes ramas biomédicas, como la biología celular, ha dado un notable impulso a la nueva rama de la medicina denominada medicina regenerativa, disciplina que se ha desarrollado de modo acelerado debido principalmente, a los nuevos conocimientos sobre la capacidad de las células madre de convertirse en células de diferentes tejidos.⁴

Los conocimientos que en este campo de la medicina se realizan han elevado las expectativas de enfermos y profesionales de la salud, de que las células madre contribuyan a la curación de múltiples enfermedades humanas.⁵

La estomatología ha comenzado una nueva era en la cual los nuevos enfoques terapéuticos como la terapia génica, la ingeniería tisular y la medicina regenerativa ampliarán el arsenal de posibilidades para nuestros pacientes.⁶

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Las CM con sus características de autorenovación, proliferación y diferenciación han mostrado ser una importante alternativa para el tratamiento de alteraciones en los dientes y otras estructuras bucales; el objetivo de esta revisión es profundizar en el conocimiento acerca del uso de las células madre en el complejo orofacial.

DESARROLLO

Para la realización de este trabajo se revisaron las bases de datos Medline y PubMed.

Las células madre constituyen la unidad natural de generación durante la embriogénesis y regeneración en la vida adulta.⁷ Según su estado evolutivo, las CM pueden clasificarse en embrionarias y adultas o postnatales.⁷

Las células madre producidas a partir de la fecundación del óvulo son las que se obtienen de un embrión y su potencialidad de diferenciación esta determinada por el estadio del desarrollo en que se encuentren;⁷ las células madre somáticas poseen capacidad multipotencial, se conocen hasta ahora alrededor de 20 tipos distintos de CM encargadas de regenerar tejidos lesionados.⁸

Las CM se clasifican también según el potencial para formar células especializadas en totipotenciales, pluripotenciales y multipotenciales;⁹ las totipotentes son aquellas células que en las condiciones apropiadas son capaces de formar un individuo completo, pues

pueden producir tejido embrionario y extraembrionario; las pluripotentes tienen la habilidad de diferenciarse en tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias; las multipotentes pueden diferenciarse en distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria, lo que las capacitaría para la formación de tipos celulares diferentes.⁹

Las células madre hematopoyéticas (CMH) de la médula ósea son las más conocidas y empleadas en la clínica en estos momentos, al presentar la capacidad de diferenciarse a células maduras de la línea hematopoyética y a tejidos no hematopoyéticos como músculo, hígado, vasos, tejido nervioso y piel.¹⁰

En la actualidad se obtienen importantes avances en el estudio y aplicación de las células madre adultas, ya que ellas muestran notables ventajas sobre las embrionarias.¹⁰ (Tabla 1)

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

	Ventajas	Desventajas
CM Embrionarias	Poseen el potencial de formar cualquier célula del cuerpo, inmortal y fácilmente obtenible.	La obtención es más compleja, tienen potencial inmunogénico por ser alogénicas, enfrentan problemas éticos y legales, y además, producen un alto porcentaje de tumores en los animales de experimentación.
CM Adultas	Su manipulación es más simple, pueden ser autólogas, no presentan limitantes éticas ni legales, ni tampoco se ha comprobado que produzcan neoplasias.	Es difícil obtenerlas en grandes cantidades, poca duración en los cultivos experimentales y las CM cosechadas pueden llevar consigo mutaciones que causan enfermedades o que pueden dañarse durante la experimentación.

atención al estudio de los principales grupos de células madre de la cavidad bucal, identificando cuatro grupos:

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

Las células madre que aparecen en pulpa de dientes temporales (SHED Cells) manipuladas enzimáticamente y sometidas a factores tisulares de crecimiento son capaces de diferenciarse en células nerviosas, adipositas y odontogénicas.^{12,13} A su vez, las que se encontraron en la pulpa de dientes permanentes (DPSC 2) se caracterizan por su capacidad de regenerar el complejo pulpo-dentinal, además de expresar marcadores óseos como las sialoproteínas óseas y fosfatasas alcalinas, entre otros. La principal fuente de células madre adultas de dientes permanentes son los terceros molares.¹⁴

Las células madre que se encuentran en los espacios periodontales se caracterizan por presentarse en la vecindad de los vasos sanguíneos. Varios estudios afirman que el ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse tanto hacia cementoblastos como hacia osteoblastos. Los análisis *in vivo* con PDLSC realizados en

Las células madre de la cavidad bucal son células que poseen un potencial de multidiferenciación y por tanto pertenecen al grupo de células madre adultas con la capacidad para formar células con carácter osteodontogénico, adipogénico y neurogénico.¹¹

Varios autores entre los que se encuentra González Horta, et al,¹² han dedicado especial

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

ratones inmunocomprometidos, sugirieron la participación de estas células en la regeneración del hueso alveolar al propiciar la formación de una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se asociaron íntimamente al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado.^{12,13}

Los queratocitos CM de la mucosa bucal también han sido aislados y cultivados, expresan totipotencialidad y son capaces de reparar defectos de lesiones cutáneas de baja inmunogenicidad.^{11,14}

Por su parte Huang, et al,¹⁵ y Liu, et al,¹⁶ coinciden con lo planteado por González Horta, et al,¹² quienes llegan a la conclusión en sus investigaciones de la existencia de dos nuevos grupos de células madre en la cavidad bucal.

- Células madre de la papila apical (SCAP)
- Células madre del folículo dental (DFPCs)

La papila apical hace referencia al tejido blando situado en los ápices de los dientes permanentes; las SCAP son las precursoras de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, mientras que las células madre de la pulpa son probablemente las precursoras de los odontoblastos encargados de formar dentina reparativa.^{15,16}

El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea al órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en

formación. Las DFPCs han sido aisladas de folículos dentales de terceros molares que muestran una morfología típica de fibroblasto *in vitro*, se demostró que después de la inducción su diferenciación es osteogénica.^{15,16}

Potencial aplicación clínica en el complejo orofacial

Regeneración de tejido óseo:

Diversas investigaciones han mostrado la efectividad de las CM en la reparación ósea en modelos animales; en un futuro las CM, serán capaces de reproducir el tejido óseo del complejo craneofacial para reparar defectos producidos por enfermedades degenerativas, que pueden ser una alternativa para tratar las deficiencias mandibulares, trastornos de la articulación temporomandibular (ATM) y la fisura del paladar y labio leporino.^{17,18}

Regeneración de dentina:

La dentina es un tejido mineralizado que tiene gran similitud con el hueso, aunque no se recambia a lo largo de la vida como este, la misma posee un limitado potencial de reparación postnatal. En investigaciones realizadas se comprobó la capacidad de las células madre de la pulpa (SCP) para autorenovarse y diferenciarse en diferentes líneas celulares.⁹ Las SCP fueron obtenidas de dentina ectópica asociada al tejido pulpar *in vivo* de ratones inmunocomprometidos, donde se observó la formación de tejido similar a la dentina.¹⁹

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Wang, et al,²⁰ estudiaron las células pulpares de porcino *in vitro* que al ser estimuladas mediante proteína morfogenéticamente ósea 2 (BMP2), se confirmó la diferenciación de estas células en odontoblastos lo cual resulta en la formación de dentina.

En relación con el campo de la endodoncia Camejo,²¹ menciona dos estrategias para la regeneración de dentina, estas son:

1-Terapia *in vivo* donde proteínas óseas morfogenéticas (BMP) son directamente aplicadas en la exposición pulpar.

2-Terapia *ex vivo* que consiste en el aislamiento de células madre desde el tejido pulpar, su diferenciación en odontoblastos y finalmente transplantado autológicamente.

Regeneración del ligamento periodontal:

Se han realizado estudios experimentales donde se han aislado células madre del ligamento periodontal (PDLSC) de dientes humanos, se observó en las mismas una diferenciación en células como adipositos, cementoblastos y células formadoras de colágeno.²²

La ciencia cubana despunta entre las primeras por países en el empleo de células madre en el tratamiento de los defectos óseos periodontales, destacándose Pérez Borrego, et al,^{23,24} además se encuentran en desarrollo proyectos de investigación del uso de células madre en la cirugía maxilofacial.²⁵

La periodontitis juvenil puede llevar a la pérdida del diente, de la función y afectar la estética del paciente.^{23,24}

En su investigación lograron neoformación ósea en las zonas afectadas por la enfermedad a través de la implantación de CM abriendo nuevas expectativas para la curación de la periodontitis, enfermedad de difícil manejo.

Regeneración de dientes

En estudios realizados a nivel experimental se ha podido observar que las células madre adultas adecuadamente estimuladas podían dar origen a un diente con su tejido óseo circundante, esta inducción se realizó mediante estímulos de genes como MSX y PAX-9 sumado a factores de crecimiento; del mismo modo quedó demostrado que los tejidos presentes en el diente en estadio de brote, pueden ser usados en la bioingeniería para crear la totalidad de la corona dental.^{26,27}

Los avances recientes en la identificación y caracterización de células madre dentales y las estrategias de la ingeniería tisular dentaria, sugieren que en la próxima década la bioingeniería se acercará a la creación de tejidos dentales, y se demostrará que puede proveer un tratamiento seguro y que justifique el costo-beneficio.

CONCLUSIONES

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Las células madre constituyen la unidad natural de generación durante la embriogénesis y regeneración en la vida adulta, se demostró que las mismas juegan un importante papel en la regeneración de diferentes estructuras del complejo bucofacial, y tienen su mecanismo de acción en la diferenciación de las células del complejo pulpo-dentinal, el ligamento periodontal, y en la regeneración de deficiencias del esqueléticas cráneo-faciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Tras la huellas de las células madres. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2010 [citado 10 Ene 2011];26(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol_26_2_10/hih03210.htm
2. Arreas C, Porras O, León Brati MP. Las células madres y su uso en seres humanos. Acta méd. costarric [Internet]. 2010 Dic [citado 22 Mar 2011]; 52(4): [aprox. 2 p.]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_aetext&pid=S0001-60022010000400002&Ing=es
3. Madriz HP. Células madres: Fuentes embrionarias no accesibles. Med leg Costa Rica [Internet]. 2010 Sep [citado 22 Mar 2011];27(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_aetext&pid=S1409-00152010000200005&Ing=es
4. Mena Pérez R, Fernández Delgado ND, Garmendía García F. Uso de la medicina regenerativa en el tratamiento del síndrome del túnel del carpo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2011 Sep [citado 25 oct 2011]; 27(3):309-314. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000300006&Ing=es
5. Lavaut Sánchez K, Hernández Ramírez P. Contribución de la genética moderna al desarrollo de la reprogramación celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2010 [citado 1 Abr 2011];26(4):[aprox. 7 p] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2892010000400005&Ing=es
6. Hernández Ramírez P. Células Madres en Cuba. Medicina Regenerativa [Internet]. La Habana: INFOMED; 2010 [citado 2 mar 2011]. Disponible en: http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/buscar.php?id=30206&iduser=4&id_topic=17
7. Hernández Ramírez P, Alfonso Simón A, Aparicio Suárez JL, Artaza Sanz H, Baganet Cobas A, Blanco Díaz A. Experiencia cubana con el uso

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- terapéutico de células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2011 Ene-Mar [citado 1 Abr 2011];27(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100012&lng=es&nrm=iso&lng=es
8. Becerra Ratía J. Aplicación clínica de las células madres: un largo camino con problemas por resolver [Internet]. España: UMA; 2009 [citado 2011 Marzo 7]. Disponible en: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros91/madre.htm>
 9. Cruañas Henandez AM, Martínez Castro E, Bermudo Cruz R. Estomatología Regenerativa. De las células madres a la ingeniería tisular. Rev 16 de abril [Internet]. 2008 [citado 22 Mar 2011]; (230):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/230/articulo7.html>
 10. Macías-Abraham C, O del Valle-Pérez L, Hernández-Ramírez P, Ballester-Santovenia JM. Características fenotípicas y funcionales de las células madre mesenquimales y endoteliales. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2010 Oct-Dic [citado 1 Abr 2011];26(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000400002&lng=es&nrm=iso&lng=es
 11. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2009 Abr [citado 19 Feb 2011];25(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es
 12. González Orta LJ, Font Rytzner A, De Nova García MJ. Investigación con células madres de origen dentario. Actualización. Gaceta Dental Digital [Internet]. 2011 [citado 19 Abr 2011]; (223):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.gacetadental.com/noticia/8337/>
 13. Sánchez Garcés MA, Vilchez Pérez MA, Cortell Ballester I, Núñez Urrutia S, Sala Pérez S, Gay Escoda C. Revisión bibliográfica de Implantología Bucofacial: Primera parte. Avances en Periodoncia [Internet]. 2010 Ago [citado 14 Abr 2011];22(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852010000200005&lng=es. doi: [10.4321/S1699-6585201000020005](https://doi.org/10.4321/S1699-6585201000020005)
 14. Jinhua Yu, huxia HC, Chunbo Tang, Yuanfei Li. Differentiation potential of

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- STRO-1⁺ dental pulp stem cells changes during cell passaging. *BCM cell Biology* [Internet]. 2010 Mar [citado 22 Mar 2011];11:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2121/11/32/>
15. Huang J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal Stem cells derived from dental tissues vs those from other sources: Their Biology and regenerative medicine. *Journal of Dental Research* [Internet]. 2009 [citado 22 Mar 2011];88(9):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://jdr.sagepub.com/content/88/9/792.full>
16. Lui H, Cas T. Dental application potentiel of mesenchymal stromal cells and embryonic stem cells. *J Den Res* [Internet]. 2010 [citado 22 Mar 2011];13(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264358>
17. Otero ML. Terapia con células madres en odontología [Internet]. La Habana: INFOMED; 2008 [citado 19 Feb 2011]. Disponible en: http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/buscar.php?id=14778&iduser=4&id_topic=17
18. Rendón J, Jiménez LP, Urrego PA. Células madre en odontología. *CES en Odontología* [Internet]. 2011 [citado 15 Oct 2011];24(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://bdigital.ces.edu.co/ojs/index.php/odontologia/article/view/1475/970>
19. Magallanes Fabián M, Carmona Rodríguez B. Aislamiento y caracterización parcial de células madres de pulpa dental. *Rev Odontol Mexicana* [Internet]. 2010 [citado 22 Mar 2011];14(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2010/uo101c.pdf>
20. Wang YX, Ma ZF, Huo N, Tang L, Han C, Duan YZ, et al. Porcine tooth germ cell conditioned medium can induce odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *J Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 2010 [citado 22 Mar 2011]; 48(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20799278>
21. Camejo Suárez M. Ingeniería de tejido en la regeneración de dentina y la pulpa. *Acta Odontol. Venezolana* [Internet]. 2010 [citado 22 Mar 2011];48(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/1/pdf/art18.pdf>
22. Munevar Niño J, Becerra A. Aspectos celulares y moleculares de las células madres involucradas en la regeneración de tejidos con aplicaciones en la práctica clínica odontológica. *Acta Odontol. Venezolana* [Internet]. 2008 [citado 22

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Mar 2011];46(3):[aprox. 12 p.].
 Disponible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/3/pdf/aspectos_celulares_moleculares_celulas_madres.pdf
23. Pérez Borrego A, Domínguez Rodríguez L, Ilisástigui Ortueta C. De la terapia celular a la regeneración periodontal. Rev haban cienc méd [Internet]. 2009 [citado 22 Mar 2011];8(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200007&lng=es
24. Pérez Borrego A, Domínguez Rodríguez L, Ilisástigui Ortueta C. Utilización de células madre en los defectos óseos periodontales. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2009 Dic [citado 22 Mar 2011];46(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000400012&lng=es
25. Nieto Aguilar R. Ingeniería de tejidos orofaciales elaborado por transdiferenciación de células troncales mesenquimales humanas [Internet]. España: Universidad de Granada; 2010 [citado 15 Oct 2011]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/4933>
26. López Pino M. Células Madres en Cuba. Revista Ahora [Internet]. 2009 [citado 19 Feb 2011];Año XI:[aprox. 2 p.]. Disponible en: http://old.cubahora.cu/index.php?tpl=principal/ver-noticias/ver-not_ptda.tpl.html&newsid_obj_id=1037979
27. Prósper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al . Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2006 [citado 17 ene 2011];29(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400018&lng=es

Recibido: 30 de octubre de 2011

Aprobado: 31 de agosto de 2012