



UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ

**USO DE CELULAS MADRES DEL TEJIDO PULPAR COMO APLICACIÓN
TERAPÉUTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NECESIDADES
NEUROLOGICAS ESPECIALES.**

Autores:

Br. Yuleidy Aguilar

Urb. Poblado, Calle N^o 3. Municipio San Diego.
Teléfono: (0241) 8714240 (máster) – Fax: (0241) 871239



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**USO DE CELULAS MADRES DEL TEJIDO PULPAR COMO APLICACIÓN
TERAPÉUTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NECESIDADES
NEUROLOGICAS ESPECIALES.**

Autoras:

Br. Aguilar Grillo, Yuleidy Mayglee
V – 19.001.754

Tutora:

Od. Rodríguez, Janeth
V – 8.844.992

San Diego, Octubre 2023

J-304008589



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Mediante la presente hago constar que he leído el Trabajo de Grado, elaborado por la ciudadana **Aguilar Grillo Yuleidy Mayglee**, titular de la cédula de identidad N° **V-19.001.754** respectivamente, para optar al grado académico de Odontólogo, cuyo título es **USO DE CELULAS MADRES DEL TEJIDO PULPAR COMO APLICACION TERAPEUTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NECESIDADES NEUROLOGICAS ESPECIALES** adscrito a la línea de investigación: odontología clínica y correctiva, y declaro que acepto la tutoría del mencionado Proyecto y de Trabajo de Grado durante su etapa de desarrollo hasta su presentación y evaluación por el jurado evaluador que se designe; según las condiciones del Reglamento de Estudios de la Universidad José Antonio Páez.

En San Diego, a los veinte días del mes de marzo del año dos mil veintitrés.

Od. Janeth Rodríguez

C.I – 8.844.992

Dra. Janeth M. Rodríguez
Odontólogo

C.O.V. 12.283 RIF: V-08844992-0



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

CONSTANCIA DE APROBACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN
PÚBLICA DEL TRABAJO DE GRADO

Quien suscribe **Janeth Rodríguez**, portador de la cédula de identidad N° **8.844.992**, en mi carácter de tutor del trabajo de grado presentado por la ciudadana **Yuleidy Mayglee Aguilar Grillo**, portadora de la cédula de identidad N° **V- 19.001.754**, titulado **USO DE CELULAS MADRES DEL TEJIDO PULPAR COMO APLICACION TERAPEUTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NECESIDADES NEUROLOGICAS ESPECIALES**, presentado como requisito parcial para optar al título de Odontólogo, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En San Diego, a los 12 días del mes de octubre del año dos mil veintitrés 2023

(Firma autógrafa del tutor)

Nombres y Apellidos

CI.: V- 8844992

Dra. Janeth M. Rodríguez
Odontólogo

C.O.V. 12.283 RIF: V-08844992-0



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO

El jurado designado por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la evaluación del trabajo de grado titulado **“USO DE CELULAS MADRES DEL TEJIDO PULPAR COMO APLICACION TERAPEUTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NECESIDADES NEUROLOGICAS ESPECIALES”**, realizado por la ciudadana **Aguilar Grillo Yuleidy Mayglee**, titular de la cédula de identidad V-19.001.754, respectivamente. Cursante de la carrera ODONTOLOGÍA, hace constar que después de analizar su contenido y oír la exposición oral, considera que reúne los méritos suficientes para su **aprobación**.

En San Diego, a los trece días del mes de noviembre del año dos mil veintitrés

Jurado Luisaica Ramos
Nombre: Luisaica Ramos
C.I.: 7103041



Jurado Yanderz Alvarez
Nombre: Yanderz Alvarez
C.I.: 7793184

Tutor Académico:
Nombre: Juan Carlos Rodríguez
C.I.: 8894992

INDICE GENERAL

CONTENIDO	pp.
Páginas Preliminares	
Resumen Informativo	viii
Informative Summary	ix
Introducción	1
CAPÍTULO I EL PROBLEMA	
Planteamiento del problema	3
Formulación del problema	6
Objetivos de la investigación	6
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
Justificación de la investigación	7
Alcances y Limitaciones	9
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	
Antecedentes de la Investigación	10
Bases Teóricas	14
Bases Legales	17
Definición de Términos	18
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	
Naturaleza de Investigación	21
Diseño y tipo de Investigación	21
Técnica de Análisis de Recolección de Información	21
CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	
Análisis y presentación de Resultados	25
CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
Conclusiones	45
Recomendaciones	46
REFERENCIAS	47

DEDICATORIA

Dedico mi tesis principalmente a DIOS, por darme la fuerza necesaria para culminar esta meta.

A mis hijos, (Diego, Johayser y Angel) para que cada una de mis metas alcanzadas les quede como ejemplo.

A mi abuela María y mi tía Maribel por apoyarme cada día, quienes con amor siempre me daban palabras de aliento.

De manera especial a mi tutora de tesis, Od. Janet Rodríguez por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de mi carrera universitaria y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores.

Dedico esta tesis a un gran amigo y ahora hermano que me regalo DIOS y la vida, (Dany Laham) por apoyarme en todo este camino.

De una manera muy especial dedico esta tesis al Od. Hermes guerra, Od. rebeca Vergara y Od. Mariana Dordelly, quienes me formaron de una manera muy especial desde el día 1 de mi carrera en momentos de pandemia estuvieron para apoyarme incondicionalmente regalándome sus valiosos conocimientos.

Se la dedico a la Od. Blasmir Giménez y a todos los profesores de mi casa de estudios universidad José Antonio Páez, los llevare eternamente en mi corazón de hoy en adelante en todo mi futuro profesional.

Y para finalizar dedico esta tesis a todas las personas que creyeron en mí.

AGRADECIMIENTOS

DIOS, gracias por tu amor y bondad, hoy me permites sonreír ante este logro que es resultado de tu ayuda, después de haberlo intentado varias veces, aprendo que solo en tus manos podemos lograr nuestras metas, gracias por estar presente no solo en esta etapa tan importante de mi vida, sino en todo momento ofreciéndome lo mejor y buscando lo mejor para mí.

Cada momento durante estos cuatro años han sido simplemente únicos, cada oportunidad de corregir un error, la oportunidad de que cada mañana puedo abrir los ojos y empezar de nuevo, sin importar la cantidad de errores y faltas cometidas en el día anterior, los retos de la vida no están ahí para bloquear el camino sino para permitir descubrir quiénes somos y de que estamos hechos, esto nos otorga la sabiduría y el poder de vencer los obstáculos convirtiéndolos en enseñanzas.

Gracias mi DIOS por cada detalle durante el desarrollo de esta tesis, hoy puedo testificar que eres fiel a tus promesas aun cuando las posibilidades no están a nuestro favor.

La familia es el mayor pilar que podemos tener en nuestras vidas por eso hoy agradezco a mi abuela quien ha sido una madre para mí en medio de la tempestad ha sido mi luz y ha creído en mi desde el día uno de mi carrera.

Mis tres hijos que son el mayor regalo que DIOS me otorgo, mi mayor tesoro y también la fuente más pura de mi inspiración para continuar este proyecto y quiero que sepan que por ustedes mis hijos hermosos materialice este sueño, que este logro sea un ejemplo para ustedes que todo en la vida con esfuerzo se puede lograr, que el cielo sea el límite, que todo lo que sueñen y se propongan con dedicación con DIOS en sus corazones lo pueden lograr.

Le agradezco profundamente a mi tutora por su dedicación y paciencia, sin sus palabras y correcciones precisas no hubiese llegado a esta instancia tan anhelada gracias por su guía y todos sus consejos, los llevare grabados para siempre en la memoria en mi futuro profesional.

Son muchos los docentes que han sido parte de mi camino universitario, y a todos ellos quiero agradecer por transmitirme los conocimientos necesarios para poder estar donde estoy.

J-304008589



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



USO DE CELULAS MADRES DEL TEJIDO PULPAR COMO APLICACION TERAPÉUTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NECESIDADES NEUROLOGICAS ESPECIALES

Autoras:

Aguilar G. Yuleidy M.

Tutora:

Od. Janeth Rodríguez

Línea de Investigación: Odontología clínica y correctiva.

Fecha: Noviembre, 2023

RESUMEN

Introducción: Las células madre son capaces de regenerar y reparar los tejidos del cuerpo, estas tienen múltiples aplicaciones en el campo médico-odontológico, siendo un punto importante para los pacientes pediátricos con trastornos neurológicos, debido a que las células madre obtenidas del tejido pulpar de los dientes primarios podrían favorecer la condición de los mismos y resultan destacables en la participación de la regeneración neuronal en estos pacientes. **Objetivo:** Analizar la evidencia científica sobre el uso de células madre del tejido pulpar como aplicación terapéutica en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales. **Método:** Se desarrolló una investigación documental de tipo descriptiva no experimental, se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos electrónicas, seleccionando aquellos artículos científicos que cumplieran con los criterios de inclusión, fueron vaciados en fichas bibliográficas. **Resultados:** Se obtuvo que las células madre dentro de la pulpa dental tienen el potencial regenerativo para tratar trastornos neurológicos. Sin embargo, los dientes a seleccionar deben encontrarse sanos, su procesamiento es mediante la digestión enzimática y la criopreservación. **Conclusiones:** La tecnología con células madre pluripotentes inducidas está jugando un papel importante en el modelaje de estos trastornos para su comprensión y para la búsqueda de un diagnóstico y tratamientos.

Descriptor: células madre, tejido pulpar, odontopediatría.



BOLIVARIAN REPUBLIC OF VENEZUELA
JOSE ANTONIO PAEZ UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES FACULTY
SCHOOL OF DENTISTRY



**USE OF STEM CELLS FROM PULP TISSUE AS A THERAPEUTIC
APPLICATION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SPECIAL
NEUROLOGICAL NEEDS**

Authors:

Aguilar G. Yuleidy M.

Tutor:

Dr. Janeth Rodríguez

Research Line: Clinical and corrective dentistry.

Date: November, 2023

ABSTRACT

Introduction: Stem cells are capable of regenerating and repairing body tissues. These have multiple applications in the medical-dental field, being an important point for pediatric patients with neurological disorders, because the stem cells obtained from the pulp tissue of the teeth primary ones could favor their condition and are notable in the participation of neuronal regeneration in these patients. **Objective:** Analyze the scientific evidence on the use of stem cells from pulp tissue as a therapeutic application in pediatric patients with special neurological needs. **Methods:** A non-experimental descriptive documentary research was developed, a bibliographic review was carried out in the electronic databases, those scientific articles that met the inclusion criteria were selected, they were emptied into bibliographic records. **Results:** It was obtained that stem cells within the dental pulp have the regenerative potential to treat neurological disorders. However, the teeth to be selected must be healthy, their processing is through enzymatic digestion and cryopreservation. **Conclusions:** Technology with induced pluripotent stem cells is playing an important role in modeling these disorders for their understanding and for the search for a diagnosis and treatments.

Descriptors: stem cells, pulp tissue, pediatric dentistry.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a que las células madre son capaces de regenerar y reparar los tejidos del cuerpo, se dice que estas tienen múltiples aplicaciones en el campo médico-odontológico, siendo un punto importante para los pacientes pediátricos con el trastorno del espectro autista, debido a que las células madre obtenidas del tejido pulpar del diente primario podrían favorecer la condición de los mismos y resultan destacables en la participación de la regeneración neuronal en estos pacientes. Por ende, la presente investigación se busca realizar una revisión bibliográfica para evidenciar científicamente el uso de células madre del tejido pulpar como aplicación médica en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales en conjunto del adecuado abordaje conductual según el grado de autismo que tenga el paciente.

Para la realización de la investigación, se desarrollarán unos capítulos, comprendidos en el Capítulo I, donde se detallará la problemática que motivo a realizar el estudio, la formulación de la interrogante, los objetivos propuestos, la importancia de la investigación y los alcances y limitaciones del mismo.

En el Capítulo II, se presentarán los antecedentes de investigaciones similares a esta, así como el sustento teórico y legal del presente estudio y las definiciones de términos básicos.

En el Capítulo III, se especificará el tipo de estudio que se realizará, el nivel de profundidad, el diseño de investigación, las técnicas de recolección de datos e información y el respectivo procedimiento que se llevará a cabo.

Seguidamente, en el Capítulo IV se reflejan los resultados obtenidos de la revisión a la literatura, donde analiza cada uno de los artículos encontrados para así dar respuesta a los objetivos previamente planteados.

Finalmente, el Capítulo V se realizan las conclusiones de la investigación, así como se establecen las recomendaciones para la investigación tomando en cuenta la información obtenida.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del Problema

Las células madre son células clonogénicas que se renuevan a través de la división celular y tienen la capacidad de diferenciarse en células especializadas como miocitos, osteoblastos, entre otros. Esto significa que pueden ser inducidas por un estímulo adecuado diferenciándose en células con funciones específicas. En términos simples, son células no especializadas que tienen un gran potencial para regenerar y reparar los tejidos del cuerpo (1).

En la actualidad, se han reportado células madre aisladas a partir de diversos tejidos adultos como la médula ósea, el tejido neural, el músculo, la piel, la retina y los folículos pilosos. En el área odontológica, se han realizado informes incipientes que indican que se han aislado células madre a partir de extractos de ligamento periodontal y de la pulpa de órganos dentarios exfoliados (1).

Por lo tanto, estas células son fácilmente adquiribles debido a su accesibilidad, ya que se pueden obtener a partir de la pulpa dentaria de dientes primarios (SHED) o dientes extraídos en la adultez (DPSC), los cuales a menudo son desechados como residuos biológicos. Desafortunadamente, por el desconocimiento de los beneficios de las células madre, esto conlleva a la pérdida de su potencial aplicación en la investigación de diversas patologías que aún necesitan ser estudiadas en profundidad. Por lo tanto,

es una necesidad considerar el valor de estas células y su posible uso en la medicina regenerativa y terapias futuras (2).

Por otro lado, los problemas neurológicos se entienden como enfermedades o trastornos neurológicos, que comprenden un amplio espectro de condiciones, tanto en la población adulta como en la infantil. En esta población, la aparición de cualquiera de estos trastornos puede derivarse de factores, tales como: la prematuridad; el daño cerebral y trastornos del neurodesarrollo. En sentido amplio, las enfermedades neurológicas se relacionan con un proceso degenerativo que afecta particularmente al cerebro o a las neuronas encargadas de transmitir órdenes (3).

Entre esos, se puede destacar el trastorno del espectro autista (TEA) el cual es un grupo heterogéneo de trastornos del neurodesarrollo que se diagnostican únicamente a través de aspectos conductuales, tales como déficit en la comunicación social, intereses restringidos y conductas repetitivas y estereotipadas. Existe evidencia que sugiere que el TEA puede ser causado por múltiples factores, incluyendo factores genéticos y ambientales (4,5). Por tal motivo, es necesario un enfoque multidisciplinario en la investigación y tratamiento del TEA, con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas que lo padecen y sus familias (5,6).

No obstante, los pacientes con TEA requieren de la misma atención odontológica que el resto de los niños, sin embargo, para tratarlos se necesita tener actitudes y aptitudes especiales, así como habilidades clínicas bien desarrolladas. El paciente con este trastorno representa un reto para el odontólogo por el desconocimiento de este

padeamiento por parte de los profesionales y debido a las complejas características psicológicas y actitudes de comportamiento que presentan, por lo tanto, es necesario conocer el cuadro de características a nivel psicológico, biológico, social y bucodental (6)

Cabe destacar que, los pacientes con trastornos del neurológicos o del neurodesarrollo se encuentran en alto riesgo de sufrir problemas de salud, donde la salud bucal no es una excepción, el cuidado dental se informa constantemente como una de las necesidades médicas primarias de estos pacientes. Sin embargo, el manejo odontológico de pacientes con trastornos neurológicos suele ser complejo debido a sus características comportamentales inherentes y al desconocimiento de la patología por parte del profesional, pues la educación universitaria no se enfoca en proveer conocimientos teóricos y prácticos para la atención de pacientes con discapacidades mentales, físicas y cognitivas, es por esto que la mayoría de los odontólogos no se atreven a tratar este tipo de pacientes. Específicamente los pacientes que presentan problemas en el desarrollo del lenguaje y no manifiestan emociones, sensaciones, ni dolor, lo que dificulta la comunicación y la colaboración durante el procedimiento clínico (7).

De acuerdo a que las células madre son capaces de regenerar y reparar los tejidos del cuerpo, se dicen que estas tienen múltiples aplicaciones en el campo médico-odontológico, siendo un punto a favor e importante para los pacientes pediátricos con el trastorno del espectro autista, con síndrome de Rett, displasia metatrópica y otros

trastornos neurológicos debido a que las células madre obtenidas del tejido pulpar del diente primarios podrían favorecer la condición de los mismos y resultan destacables en la participación de la regeneración neuronal en estos pacientes (2).

Hoy en día, no existe un conocimiento claro y conciso sobre dicho proceso y sus múltiples beneficios en la evolución y desarrollo de los pacientes pediátricos con trastornos neurológicos, teniendo en cuenta que, cada uno de ellos posee distintos grados y estadios, donde la participación de la aplicación de células madre podría ser un plan de tratamiento válido que podría favorecer el pronóstico de su condición, siendo un gran complemento de las terapias de lenguaje, lúdicas, conductuales, motoras entre otras, para su avance y desempeño en el desarrollo de su vida y entorno social.

1.1.1 Formulación del Problema

De acuerdo a las tendencias actuales disponibles es de interés responder las siguientes interrogantes:

¿Cuál es la aplicación de células madre del tejido pulpar en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales?

1.2 Objetivos de la Investigación

1.2.1 Objetivo General

Analizar la evidencia científica sobre el uso de células madre del tejido pulpar como aplicación terapéutica en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Describir los pasos para el proceso de recolección de células madre del tejido pulpar de dientes primarios en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.
- Determinar las aplicaciones terapéuticas de las células madre del tejido pulpar en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.
- Interpretar según la evidencia científica las ventajas del uso de células madre del tejido pulpar en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.

1.3 Justificación de la Investigación

Los llamados trastornos de neurodesarrollo tienen que ver con alteraciones del cerebro que pueden hacerse evidentes en los primeros meses y/o años del niño. Estos pueden provocar ciertos retrasos a la hora de adquirir determinadas funciones. Los trastornos de neurodesarrollo se dividen a su vez, en: trastornos del aprendizaje, trastornos del lenguaje, trastornos del espectro autista y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (3). Por otro lado, los trastornos neurológicos ocurren cuando se altera el funcionamiento del Sistema Nervioso: el cerebro, la médula espinal, los nervios o los músculos (3,7). Los niños pueden nacer con estos trastornos o pueden adquirirlos a lo largo de la vida. Aproximadamente 1 de cada 10 niños puede llegar a tener una condición que afecte su salud neurológica, en estos casos es importante contar con

alguien que pueda guiarte para comprender sus necesidades y encontrar soluciones (3,7).

Por ende, llevar a cabo dicha investigación es de gran importancia, ya que por medio del estudio y aplicación de células madre en pacientes con trastornos neurológicos es que se va a poder analizar a través de una revisión bibliográfica si este procedimiento es efectivo, para así, demostrarles a los familiares de estos pacientes y al mundo médico-odontológico, que existe una alternativa viable para esta condición y la importancia de profundizar los estudios sobre este método.

Además, la presente investigación resulta conveniente para el gremio odontológico, ya que no solo se van a poder obtener las células madre a través de la médula ósea o del torrente sanguíneo, sino que también, se demostrara que se pueden obtener por medio de la pulpa dentaria, dándole participación a todos los profesionales de la odontología en el tratamiento de pacientes no solo con autismo, si no con otras enfermedades neurológicas u otras de relevancia que ameriten de la célula madre para la regeneración de sus tejidos y su consiguiente mejoría.

Por otra parte, la aplicación de células madre para el tratamiento de trastornos neurológicos implica un gran valor teórico y carácter novedoso, debido a la importancia en la actualidad de solucionar en gran medida las enfermedades neurológicas y otras. Así mismo, será relevante entre los profesionales de odontología, debido a que dicha investigación le aportaría más conocimientos a su carrera que podrían llevar a cabo en el ejercicio de la misma. De igual forma, tendría gran relevancia social, ya que se

aportaría una alternativa de tratamiento para un mejor desarrollo en la vida de los niños con necesidades neurológicas especiales. Cabe a destacar que, la presente investigación se encuentra inmersa en la línea de investigación de Odontología Clínica y Correctiva.

1.4 Alcances y Limitaciones

La presente investigación posee un enfoque de trabajo documental, que se realizará mediante una revisión bibliográfica del estado científico del conocimiento de los últimos cinco años, donde se abordará el uso de células madre del tejido pulpar como aplicación terapéutica en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales. La presente investigación se realizará durante el período académico 2023-IICR comprendido entre junio y septiembre.

No obstante, se investigará que aplicaciones terapéuticas tienen las células madre de la pulpa dental en dientes primarios y no en otras estructuras como la médula ósea o el torrente sanguíneo, esto para el tratamiento y mejora del trastorno del espectro autista en niños, sin abarcarse otras enfermedades, ni otras edades.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

Villareal et al. (2022), realizó una investigación titulada: “Terapia con células madre en el tratamiento de pacientes con trastorno del espectro autista: una revisión sistemática y metaanálisis”, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de los próximos tratamientos con células madre y analizar sus efectos sobre las deficiencias cognitivas y conductuales en pacientes diagnosticados con autismo. La investigación tuvo un enfoque documental, con una conclusión referente a que la terapia con células madre mejora significativamente las escalas en pacientes con trastorno del espectro autista, por lo tanto, los estudios futuros deberían ayudarnos a tener más confianza en los resultados. No se encontraron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento con células madre (8).

Francia et al. (2021), realizaron una investigación titulada: “Establecimiento e implementación de un protocolo simplificado de expansión y cultivo de Células Madre de Pulpa Dental Humana (DPSC_h)”, cuyo objetivo fue establecer e implementar un protocolo simplificado de extracción, aislamiento primario y cultivo de células madre derivadas de la pulpa dental humana (DPSC_h), además de analizar cuantitativamente y cualitativamente las células aisladas. La investigación tuvo un enfoque de campo, donde obtuvieron células obtenidas que presentaron una vitalidad mayor al 90% en

todos los pasajes, lográndose establecer un protocolo de aislamiento y expansión celular, con alta tasa de éxito de una población de DPSC (9).

Masuda et al. (2021) en su artículo denominado “Células madre mesenquimales derivadas de la pulpa dental para modelar trastornos genéticos” tuvo por objetivo analizar los beneficios, limitaciones y perspectivas de las células madre de pulpa dental derivadas de pacientes como alternativas que pueden complementar otros modelos de células madre. Se seleccionaron 154 para el análisis de texto completo del presente estudio, donde obtuvieron como resultados que las células madre derivadas de la cresta neural craneal en la pulpa dental de los dientes primarios y permanentes humanos son una excelente fuente de regeneración de tejidos, sus aplicaciones y limitaciones como sistemas de modelado de enfermedades se explican a través de varios ejemplos de síndrome de Rett y displasia metatrópica causados por una mutación de un solo gen, Síndrome de Leigh causado por una mutación del ADNmt y trastorno del espectro autista categorizados en enfermedades poligénicas. Concluyen que, las células madre de la pulpa dental son únicas, y pueden ser una alternativa para un modelo celular específico de una enfermedad que pueda complementar al menos parcialmente otros modelos de células madre, como las iPSC (10).

Mohan et al. (2020) en su artículo científico titulado “Células madre de la pulpa dental en neuroregeneración” tuvo por objetivo describir la perspectiva clínica de las DPSC en la neuroregeneración, realizaron un metaanálisis de 35 artículos, donde describieron la cosecha, aislamiento y caracterización de las células madre, así como su

regeneración y las aplicaciones terapéuticas de las mismas. Como resultados obtuvieron que, las DPSC y SHED tienen una ventaja considerable en comparación con otras células madre en la regeneración neuronal. Concluyen que, se necesita más investigación avanzada para comprender la fisiopatología de la regeneración neuronal, especialmente el mecanismo de acción de las células madre y sus factores intrínsecos en la reparación de los elementos neuronales (11).

Nguyen et al. (2018) en su estudio titulado “Deterioro del desarrollo de neuritas asociado con disfunción mitocondrial en neuronas dopaminérgicas diferenciadas de células madre exfoliadas de la pulpa de dientes deciduos de niños con trastorno del espectro autista” este estudio tuvo como objetivo investigar la asociación patológica entre el desarrollo de neuronas dopaminérgicas (DN) y las mitocondrias en el TEA mediante el uso de dientes deciduos humanos exfoliados (SHED) como modelo celular específico de la enfermedad o del paciente. El SHED obtenido de tres niños con TEA y tres niños con desarrollo típico se diferenciaron en DN y se examinó la neurobiología de estas células. La DN derivada de niños con TEA mostró un crecimiento y ramificación de neuritas deteriorados, asociado con una disminución del potencial de membrana mitocondrial, la producción de ATP, la cantidad de mitocondrias dentro de las neuritas, la cantidad de mitocondrias por área celular y el nivel de calcio intracelular. Además, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) no mejoró el deterioro del crecimiento de neuritas y la ramificación de la DN derivada del TEA, lo que sugiere un deterioro de la vía de señalización del BDNF en el TEA. Estos

resultados implican que la producción intracerebral de dopamina puede haber disminuido en estos niños. Concluyen que, la edad más temprana a la que los dientes primarios se exfolian espontáneamente en humanos y las SHED se puede recolectar de manera no invasiva es aproximadamente a los 6 años. Sugieren que, el análisis in vitro de DN derivado de SHED obtenido de niños con TEA proporciona información neurobiológica que puede ser útil para determinar estrategias de tratamiento en las primeras etapas del TEA (12).

Luo et al. (2018) en su artículo científico titulado “Funciones potenciales de las células madre de la pulpa dental en la regeneración y reparación neuronal” tuvo por objetivo resumir los avances actuales en las células madre de la pulpa dental (DPSC) y sus posibles aplicaciones en las enfermedades nerviosas. Realizaron una revisión bibliográfica de 176 artículos, donde interrogaron el potencial de diferenciación neuronal, así como las propiedades neuroprotectoras, neurotróficas, angiogénicas e inmunomoduladoras de las DPSC y su aplicación en el sistema nervioso lesionado. Como resultados obtuvieron que, las DPSC son un recurso de células madre ideal para enfoques terapéuticos para la reparación y regeneración neuronal de enfermedades nerviosas. Concluyen que, las células madre posee propiedades únicas, junto con su fácil accesibilidad, hacen de las DPSC una fuente celular atractiva para la ingeniería de tejidos en sistemas nerviosos lesionados y enfermos (13).

Por consiguiente, la relación existente con el presente estudio radica en enfocarse en el interés de crear un protocolo adecuado de obtención y preservación de células madre

para el tratamiento de pacientes con necesidades neurológicas especiales, ya que existe cierto desconocimiento y a la vez ciertas variabilidades en todos los protocolos. Asimismo, todos concuerdan que las células madre de los tejidos orales son potenciales células regeneradoras y que su uso en el área de odontología y medicina restauradora podría ser muy efectivo. Debido a sus grandes características regeneradoras, estas células no solo tienen la capacidad de regenerar tejido dañado proveniente del origen de enfermedades como el tipo neurológicas, sino que también tienen la capacidad de regenerar tejido óseo y hasta la misma pulpa dentaria. Además, resaltan que la atención odontológica de los pacientes autistas supone tener un conocimiento adecuado sobre los distintos abordajes que se pueden realizar de acuerdo a los diferentes estadios en que se presente la enfermedad, resultando difícil para los odontólogos en la actualidad, por no haber tenido una sólida base acerca del abordaje odontológico en estos pacientes durante su pregrado.

2.2 Bases Teóricas

Trastornos Neurológicos

Los problemas neurológicos, comprenden un amplio espectro de condiciones, tanto en la población adulta como en la infantil. En esta población, la aparición de cualquiera de estos trastornos puede derivarse de factores, tales como: la prematuridad; el daño cerebral y trastornos del neurodesarrollo. En sentido amplio, las enfermedades neurológicas se relacionan con un proceso degenerativo que afecta particularmente al cerebro o a las neuronas encargadas de transmitir órdenes (3). Las enfermedades

neurológicas abarcan un grupo diverso de trastornos de los sistemas nerviosos central y periférico, que en conjunto son la principal causa de carga de morbilidad a nivel mundial (3,14).

Por otro lado, el alcance de las opciones de tratamiento para enfermedades neurológicas es limitado y las tasas de aprobación de medicamentos. Asimismo, los recursos para mejorar los tratamientos siguen siendo deficientes en comparación con otras áreas terapéuticas. La terapia con células madre brinda esperanza a muchos pacientes, pero debe moderarse con la comprensión de que las comunidades científica y médica aún tienen que desentrañar completamente las complejidades de la biología de las células madre, y proporcionar datos satisfactorios que respalden la aplicación racional y basada en evidencia de estas células desde un punto de vista terapéutico (14).

Células Madre

Las células madre son células clonogénicas con un amplio potencial de auto renovación. Tienen la capacidad de dividirse continuamente y producir células progenitoras con aptitud de dar lugar a células especializadas. En el tejido posnatal oral han sido identificados cinco fuentes diferentes de células madre: Pulpa dental, ligamento periodontal, diente deciduo exfoliado, folículo dental y pulpa apical de la raíz. Dichas células son una prometedora herramienta para la regeneración tisular, gracias a su gran capacidad de proliferación y su capacidad plástica de diferenciación, característica que las hace hábiles, teóricamente, para regenerar la estructura del tejido herido (1,9,15).

Método de Obtención de Células Madre

Para la obtención de muestras de dientes temporales, estos pueden ser dientes que hayan sido exfoliados o utilizar dientes post extracción. Las extracciones se realizan bajo las condiciones estándar establecidas, para posteriormente ser desinfectados. Luego de obtener el diente, hay que extraer la pulpa que se encuentra dentro de la cámara pulpar, para esto existen diferentes métodos tales como la apertura del diente con instrumental rotatorio con refrigeración, obtención mediante limas endodónticas, entre otros. Por consiguiente, la pulpa dental obtenida debe ser procesada para aislar las células de interés. Se mencionan dos métodos que son los más destacados, el método enzimático y el método del explante (9,15,16).

- El método enzimático consiste en digerir fragmentos de tejido pulpar en una solución de enzimas colagenasa tipo I y dispasa, o enzima tripsina para de esta manera obtener una suspensión de células individuales para su posterior cultivo (15).
- El método del explante se caracteriza por un crecimiento excesivo y espontáneo de células madre a partir de trozos de tejido pulpar (en especies de bloques) (15).

Método de Preservación de la Célula Madre

El método utilizado para esto es la criopreservación, proceso en el cual las células o el tejido completo son preservados por medio de la congelación a temperaturas bajo cero

en un tanque de nitrógeno líquido durante 24h, en condiciones de temperatura de 77K o -196°C (Punto de ebullición del nitrógeno). A estas bajas temperaturas cualquier actividad biológica incluyendo las reacciones bioquímicas que dejarían la célula muerta, son efectivamente detenidas (13).

2.3 Bases Legales

La presente investigación se sustenta en las siguientes leyes, que resultan de gran importancia en el ámbito de la salud. En primer lugar, se presenta La Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (1999), que establece en su Artículo 84: Para garantizar el derecho a la salud, que el sistema público nacional de salud dará prioridad a la promoción de la salud y a la prevención de enfermedades, garantizando tratamiento oportuno y rehabilitación de calidad (17).

En segundo lugar, se presenta el Código de Deontología Odontológica, que expresa en su Artículo 1: El respeto a la vida y a la integridad de la persona humana, el fomento y la preservación de la salud, como componentes del desarrollo y bienestar social y su proyección efectiva a la comunidad, constituyen en todas las circunstancias el deber primordial del Odontólogo (18).

Además, en su Artículo 2: El Profesional de la Odontología está en la obligación de mantenerse informado y actualizado en los avances del conocimiento científico. La actitud contraria no es ética, ya que limita en alto grado su capacidad para suministrar la atención en salud integral requerida (18).

Por otra parte, también es de relevancia en el presente estudio, tener el sustento en Ley Orgánica para la Protección de Niños, Niñas y Adolescentes (2007). Que plantea en su Artículo 41 sobre Derecho a la salud y a servicios de salud: Todos los niños, niñas y adolescentes tienen derecho a disfrutar del nivel más alto posible de salud física y mental. Asimismo, tienen derecho a servicios de salud, de carácter gratuito y de la más alta calidad, especialmente para la prevención, tratamiento y rehabilitación de las afecciones a su salud. En el caso de niños, niñas y adolescentes de comunidades y pueblos indígenas debe considerarse la medicina tradicional que contribuya a preservar su salud física y mental (19).

Cabe destacar que, el presente estudio también se rige por lo descrito en la Ley sobre Derechos de Autor (1993), donde se establece en los artículos 18 y 20 que el autor tiene la facultad de resolver sobre la divulgación total o parcial de la obra, y decidir sobre el modo de realizar dicha divulgación (20). Por lo tanto, nadie puede dar a conocer el estudio sin la correspondiente autorización de autor del contenido antes de que aquél lo haya hecho o divulgado. Del mismo modo, los artículos establecen que está prohibido toda modificación del estudio que pueda poner en peligro su decoro o reputación (20).

2.4 Definición de Términos

Andamio: Son estructuras hechas de sustancias artificiales o naturales que actúan como una forma en la que las células pueden crecer (9).

Células mesenquimales: Son células madre adultas multipotentes que se pueden diferenciar a diversos tipos celulares manteniendo una alta capacidad de auto

renovación. Deben su nombre de mesenquimal a su habilidad para diferenciarse en otros tipos celulares a partir del mesodermo (9).

Criopreservación: Proceso de conservación de las células mediante un largo periodo de tiempo, esto se realiza a unas temperaturas muy bajas y no implica que vaya a llegar a sufrir alguna alteración durante un tiempo (9,15).

Dientes primarios: Son aquellos que permanecen por un tiempo limitado en la boca hasta que son remplazados por los dientes definitivos o permanentes y presentan un color más blanco que éstos últimos (11).

Endodoncia: Es un tratamiento dental conocido comúnmente para “matar el nervio”. Consiste en eliminar la parte profunda del diente cuando se encuentra lesionado o infectado. El objetivo de este tratamiento es limpiar el diente por dentro y rellenarlo de un material inerte (9).

Enzima: Son moléculas orgánicas que favorecen que ocurran determinadas reacciones químicas. Estas actúan como catalizadores biológicos que intervienen en todas las reacciones químicas de la célula y del organismo (9).

Exfoliación: Es un proceso fisiológico que debe darse sin mayores complicaciones, de manera tal que la extracción del diente de leche, es más, una caída o pérdida gracias a la rizólisis (9).

Exodoncia: Es la extracción de un diente, esta es un tipo de tratamiento odontológico, donde el especialista en odontología lleva a cabo la extracción de la pieza dental (2).

Pulpa dentaria: Es el tejido blando del diente que contiene los nervios, los vasos sanguíneos y el tejido conectivo. Está dentro del diente y se extiende desde la corona del diente hasta la punta de las raíces (9,16).

Regeneración: Se trata del proceso y el resultado de regenerar (lograr que algo recupere su forma o estado, realizar un tratamiento para que un material pueda reutilizarse, conseguir que una persona deje de lado una conducta dañina) (16).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo, nivel y diseño de la Investigación

La presente investigación se caracteriza por ser una investigación de tipo documental, de tipo descriptivo, de manera específica con un diseño de revisión narrativa del estado de conocimiento, debido a que se organizará y evaluará la información teórica y empírica existente sobre un problema, focalizando ya sea en el progreso de la investigación a futuro y posibles vías para su solución (20,21). De tal manera, se realizó un análisis para la aplicación de células madre del tejido pulpar en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.

3.2 Métodos de búsqueda y/o técnicas e instrumentos de recolección de datos.

3.2.1 Método de búsqueda de información

Para la obtención de los artículos del presente trabajo se realizó una investigación haciendo uso de diferentes bases de datos electrónicas como Google Académico, PubMed, ELSEVIER y Scielo haciendo una localización de múltiples artículos originales que se encontraran en revistas científicas especializadas, indexadas y arbitradas sobre el uso de células madre del tejido pulpar como aplicación terapéutica en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.

Por otro lado, los artículos a seleccionar poseen títulos como: Revisión bibliográfica, metaanálisis, estudio in vitro, ensayo clínico aleatorizados, y casos clínicos. De ese modo, la búsqueda inicial se realizó con las siguientes palabras claves en inglés y

español: “Stem cells” “Stem cells dental pulp” “Autism stem cells dental pulp” y “Use of Stem Cell Technology to neurological disorders treatment” “Dental pulp stem cell neuroregeneration” arrojando como resultados 2.550 resultados.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la selección de los artículos del presente estudio se realizó una búsqueda inicial con palabras claves donde se obtuvieron 2.550 resultados, fue necesario aplicar los criterios de inclusión y exclusión, quedando un total de veinte (20) artículos científicos.

- **Criterios de inclusión:** Los artículos que se consideran serán aquellos encontrados en revistas científicas especializadas indexadas y arbitradas completos en las bases de datos más conocidas del área de la salud. Asimismo, se consideran aquellos en el idioma inglés o español, y que evidencien estudios de tipo metaanálisis, revisión a la literatura, ensayos clínicos, o ensayos clínicos aleatorizados.
- **Criterios de exclusión:** No se consideran artículos en revistas mayores a 5 años de publicación, que estén repetidos o no estén concluidos. Asimismo, aquellos artículos que no estaban disponibles o cuya información no se encuentre en relación directa con nuestro tema de investigación fueron excluidos.

3.2.2 Instrumentos de Recolección de Datos o Información

Los artículos seleccionados luego de la revisión minuciosa y exhaustiva del tema fueron organizados en tablas matrices de contenido que contienen los artículos que evidencian lo relacionado con los objetivos anteriormente planteados, lo que permitirá

presentar de manera ordenada el análisis e interpretación de los resultados para ser finalmente discutidos y elaborar las conclusiones del estudio.

En el presente estudio, se adapta el diagrama de flujo PRISMA (ver Figura 1), el cual posee información detallada producto de una revisión bibliográfica en base de datos electrónicas obteniendo un total de dos mil quinientos cincuenta (2.550) publicaciones, se aplicó como criterio de exclusión, todos aquellos artículos incompletos y duplicados, así como aquellos que no guarden relación directa con la investigación en curso, y que tuvieran más de 5 años de publicación, tres mil doscientas veinte (2.529) publicaciones fueron eliminadas, aplicando criterios de inclusión quedaron un total de veinte (21) publicaciones que estudiaban el uso de células madre del tejido pulpar como aplicación terapéuticas en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.

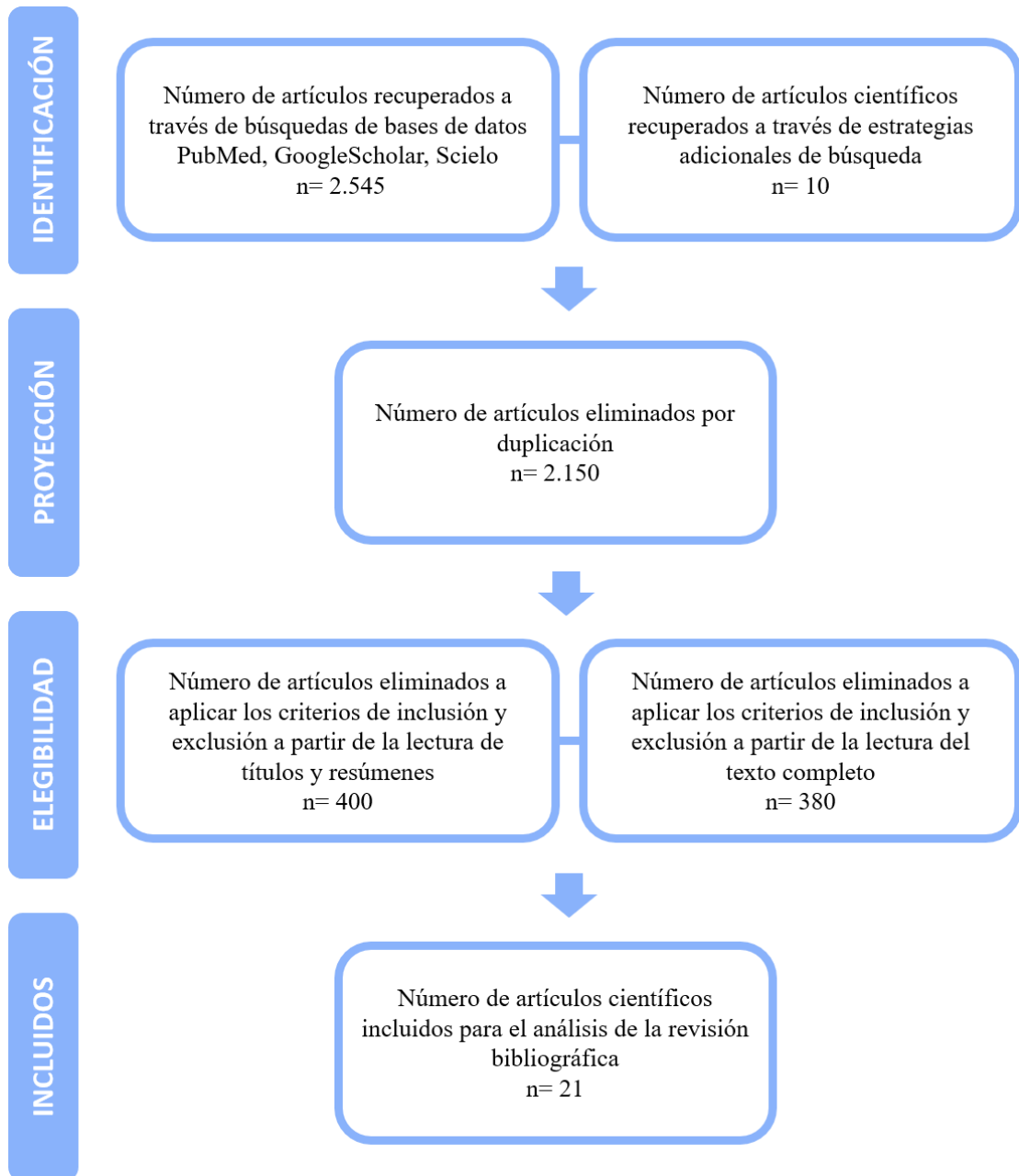


Figura 1: Adaptación del Diagrama de flujo PRISMA.

Fuente: Aguilar (2023)

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Durante la última década, han aumentado los estudios sobre la recolección de células madre para su almacenamiento a largo plazo con fines terapéuticos. La recolección de células madre de médula ósea, sangre, material fetal y cordón umbilical presenta desafíos éticos prácticos y conflictivos únicos (9,23). Sin embargo, el descubrimiento de poblaciones de células madre postnatales en la pulpa dental por Gronthos y Shi hace aproximadamente dos décadas, abrió nuevos horizontes a la investigación de células madre e impulsó a la Odontología hacia el apasionante campo de la medicina regenerativa (23).

Las células madre o estromales son células indiferenciadas presentes en el organismo en las etapas embrionarias, fetales y adultas. Estas células darán lugar tras la diferenciación a células específicas que constituyen los tejidos y órganos. Según su origen pueden clasificarse en: células madre embrionarias, células madre fetales, células madre adultas y células madre pluripotentes inducidas (iPSCs - induced pluripotent stem cells) (1,9) Mientras que según su potencial de diferenciación se pueden clasificar en: totipotentes, pluripotentes, multipotentes, oligopotentes y unipotentes.

Asimismo, estas células poseen un amplio potencial de auto renovación, ya que tienen la capacidad de dividirse continuamente y producir células progenitoras con aptitud de dar lugar a células especializadas (1,23). En el tejido posnatal oral han sido

identificados cinco fuentes diferentes de células madre: Pulpa dental, ligamento periodontal, diente deciduo exfoliado, folículo dental y pulpa apical de la raíz. Dichas células son una prometedora herramienta para la regeneración tisular, gracias a su gran capacidad de proliferación y su capacidad plástica de diferenciación, característica que las hace hábiles, teóricamente, para regenerar la estructura del tejido herido (1,9,15). Es importante mencionar que, las células madre posnatales están presentes en la pulpa de los dientes primarios que los niños exfolian durante los primeros 6 a 12 años de desarrollo y también suelen estar disponibles en la extracción de terceros molares en adultos (2,9,23).

Por otra parte, las células madre, o células estromales mesenquimales (MSC) se han encontrado y descrito en diferentes nichos de órganos dentarios, estas células, dependiendo de la zona en la cual se encuentren, adoptan diferentes denominaciones y se nombran por su sigla en inglés. Hasta la fecha se han identificado: células madre en la pulpa dentaria de las piezas permanentes (Dental Pulp Stem Cells - DPSC), células madre de la pulpa dentaria de los dientes primarios (Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth - SHED), células madre del ligamento periodontal (Periodontal Ligament Stem Cells - PDLSC), células madre de la papila apical (Stem Cells from Apical Papilla - SCAP) y las células madre del folículo o saco peridentario (Dental Follicular Stem Cells - DFSC) (2,9,23).

Procedimiento para la recolección de células madre del tejido pulpar de dientes primarios.

Aunque los bancos de células madre que recolectan médula ósea y sangre del cordón placentario han estado en funcionamiento durante décadas, los bancos especializados en las células madre en la pulpa dentaria de las piezas permanentes y las células madre de dientes exfoliados son relativamente nuevos en comparación, ya que se comenzaron a aislar hace 20 años.

SELECCIÓN Y OBTENCIÓN

Los pacientes pueden ser reclutados en clínicas dentales, los cuales deben cumplir con los siguientes criterios de inclusión, tales como la edad del paciente pueden ser entre 18 y 30 años, en caso de terceros molares sanos con motivos ortodónticos para su extracción. Para los niños la edad debe ser entre los 6 y 12 años de edad. Cualquier tipo de lesión cariosa, inflamación pulpar, infección relacionada o necesidad de fractura para la extracción determinaría la exclusión de la pieza para los estudios (9). Una vez que se ha extraído o exfoliado un diente, el almacenamiento para el transporte tiene el mayor impacto en la pulpa viva y, por lo tanto, en la supervivencia de las células madre (10,23,24)

Del mismo modo, en caso de una exfoliación siempre que el diente llegue dentro de las 48 a 72 horas posteriores al momento en que se cayó, será viable para el crecimiento de células madre (23,24).

TRANSPORTE

Varios estudios han evaluado diferentes medios para la preservación exitosa de los dientes, aunque muchos son modelos *ex vivo* y han observado la supervivencia específica de las células del ligamento periodontal después del almacenamiento de los dientes en los medios (10,23,24). Entre los medios de transporte predominan las soluciones salinas equilibradas como la solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4°C, pero se observó que la viabilidad se redujo drásticamente después de 24 h de almacenamiento, lo que indica que los dientes deben procesarse inmediatamente para garantizar la mayor cantidad de células (23,24). Otro medio es la solución salina tamponada con Hankss (HBSS), con mención de nutrientes indefinidos (2,9,23,24). Del mismo modo, otra opción es el uso de leche pasteurizada fresca para el transporte de los dientes debido a sus propiedades antimicrobianas. Otros procedimientos implican el almacenamiento de dientes o pulpa dental con agentes crioprotectores (CPA) (2,9,23,24).

El diente debe mantenerse siempre hidratado en agua, por ejemplo, pero este medio no es suficiente para ese propósito. El transportar células madre requiere de un líquido isotónico que imite las condiciones fisiológicas. Como por ejemplo, el uso de la leche pasteurizada fresca, su uso es debatible, sin embargo, existen bancos de dientes que exigen su uso como medio de transporte, ya que a menudo se recomienda llevar los dientes avulsionados al dentista en leche o incluso mantenerlos en la boca con saliva que actúa como portador (2,23). Cabe destacar que, la leche bovina cumple una serie

de estándares prácticos que no se encuentran en muchos otros medios, entre sus características es biocompatible, tiene un pH neutro y está naturalmente amortiguado, pero lo más importante es que se ha demostrado que el tejido dental sobrevive en él y los dientes pueden reimplantarse completamente con éxito si se utiliza leche como portador (2,23,24). Es importante destacar que está comúnmente disponible. Esto es más importante para la pérdida no planificada de dientes por avulsión, pero también, quizás en menor medida, para los dientes exfoliados cuando el diente se cae en casa, en la escuela o en cualquier otro lugar que no sea la clínica dental. La leche bovina sigue siendo el medio de conservación más recomendado para el almacenamiento de dientes avulsionados durante el transporte al odontólogo (2,10,23,24).

Por otro lado, el uso del HBSS es el medio contenido en el kit de conservación de dientes de varios bancos dentales, su principal beneficio y el de las soluciones salinas similares es que tienen una formulación definida y consistente, a diferencia de la leche (2,10,23). Para los bancos de dientes que requieren el uso de sus kits de medios de recolección patentados y la extracción preferida o requerida por un odontólogo, es esta cuestión la que impulsa el proceso de preservación del diente (2,10,23,24).

PROCESAMIENTO: AISLAMIENTO Y PREPARACIÓN DE CÉLULAS MADRE

Obtener con éxito células viables es el paso crítico en este proceso, aunque la mayoría de los bancos de dientes no publicitan sus procesos de aislamiento patentados. Las células madre generalmente se extraen de la pulpa mediante preparación mecánica y enzimática de poblaciones de células individuales o, alternativamente, mediante crecimiento de tejido, donde se permite que las células migren naturalmente desde la pulpa extraída a superficies de cultivo plásticas (9,23,24). Sin embargo, gracias a la búsqueda bibliográfica se pudo determinar que existen dos tipos para el aislamiento de Células Madre de Pulpa Dental Humana (DPSC_h), los métodos más utilizados son:

- Digestión enzimática de tejidos: Es un método que permite el aislamiento de suspensiones unicelulares de tejidos primarios mediante digestión con enzimas como colagenasas tipo I y II, dispasa, tripsina y accutasa.
- Crecimiento a partir de explantes de tejido: Es el método más sencillo y rápido y consiste en colocar fragmentos de pulpa (trozos de 1-2 mm³) directamente en la placa de cultivo, de modo que las células crezcan a partir de los explantes de tejido pulpar (9,23,24).

La comparación de dos métodos mostró que las DPSC_h mostraron una mayor tasa de proliferación, diferenciación y expresaron otros marcadores de superficie mediante el método ED. Por otro lado, otros estudios compararon ambos métodos y no encontraron

diferencias significativas en la expresión de marcadores de superficie celular ni en los potenciales de diferenciación (9,23,24).

El establecimiento de un cultivo celular primario a partir de explantes de tejido requiere más tiempo que el de los tejidos digeridos con enzimas, pero permite el aislamiento de poblaciones más homogéneas. Se han informado varios protocolos de digestión para la disociación de la pulpa dental, pero la combinación de 3 mg/ml de colagenasa tipo I y 4 mg/ml de dispasa se ha utilizado con mayor frecuencia (9,23,24).

Tabla 1. Estudios que establecen el procedimiento para la recolección de células madre.

ID	Autor / Título	Año	Objetivo	Metodología	Conclusiones
1	Zeitlin B et al. Banking on teeth – Stem cells and the dental office	2020	Describir los procedimientos relacionados con respecto al almacenamiento de células madre	Artículo de Revisión.	El potencial de las células madre dentales es incuestionable, pero es necesario comprender mucho más sobre estas células para su uso práctico y terapéutico.
2	Masuda K et al. Dental Pulp-Derived Mesenchymal Stem Cells for Modeling Genetic Disorders.	2021	Analiza los beneficios, limitaciones y perspectivas de las células madre de pulpa dental derivadas de pacientes	Artículo de Revisión.	Se describió las propiedades fundamentales de las células madre mesenquimales derivadas de la cresta neural craneal en la pulpa dental de los dientes primarios y permanentes humanos. Además de ser una excelente fuente de medicina basada en células y regeneración de tejidos, sus aplicaciones y

					limitaciones como sistemas de modelado de enfermedades.
3	Goorha S et al. Culturing and Neuronal Differentiation UNIT 21.6 of Human Dental Pulp Stem Cells	2018	Establecer un protocolo para la diferenciación de las células madre de la pulpa dental para estudios moleculares.	Revisión Bibliográfica.	Esta revisión subraya y describe tanto el inicio como el cultivo de células DPS a partir del tejido pulpar y la diferenciación de estas células DPS en cultivos mixtos neuronales y gliales que se utilizan para el análisis molecular de enfermedades neurogenéticas.
4	Rodas-Junco B A et al. Dental Pulp Stem Cells: Current Advances in Isolation, Expansion and Preservation	2018	Analizar la evidencia experimental actual para proponer algunos factores que pueden ser útiles para establecer mejores métodos o protocolos mejorados para prolongar la calidad de las DPSC.	Artículo de Revisión.	El establecimiento de protocolos optimizados generales o personalizados permitirá obtener cultivos de DPSCs bien definidos y con propiedades específicas, que permitan resultados más reproducibles que serán la base para desarrollar terapias efectivas y seguras.
5	Naz S et al. Isolation and culture of dental pulp stem cells from permanent and deciduous teeth	2019	Aislar células madre mesenquimales (MSC) de la pulpa dental de dientes permanentes y temporales humanos no infectados.	Estudio experimental In Vitro	El protocolo desarrollado es fácil y consistente, puede usarse para generar una fuente confiable de maestrías en ingeniería de tejido calcificado y no calcificado para enfoques de medicina regenerativa.
6	Francia A et al. Establecimiento e implementación de un protocolo simplificado de expansión y cultivo de Células	2021	Establecer e implementar un protocolo simplificado de extracción, aislamiento primario y cultivo	Estudio experimental In Vitro	Se logró establecer un protocolo de aislamiento y expansión celular, con alta tasa de éxito de una población de DPSCs.

	Madre de Pulpa Dental Humana (DPSCCh)		de células madre derivadas de la pulpa dental humana (DPSCCh). Analizar cuantitativamente y cualitativamente las células aisladas.		
--	---------------------------------------	--	---	--	--

Aplicaciones terapéuticas de las células madre del tejido pulpar en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.

Las células madre provenientes de la pulpa de dientes primarios exfoliados humanos o en inglés stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED), se consideran una de las fuentes más prometedoras de células madre para la ingeniería de tejidos y las terapias con células madre debido a su potencial para diferenciarse en otras líneas celulares. La alta tasa de proliferación, la capacidad de diferenciación, el fácil acceso y las preocupaciones menos éticas hacen que las células madre de provenientes de la pulpa de dientes primarios exfoliados sea una solución brillante para muchas enfermedades (12, 13).

Las aplicaciones existentes de las células madre provenientes de la pulpa de dientes primarios se pueden dividir en dos aspectos. La primera es la ingeniería de tejidos de la pulpa dental de dientes primarios como fuente de células madre, que depende del potencial de diferenciación de las células madre de la pulpa dental. El otro es hacer uso de diversos factores de crecimiento y citocinas secretadas por las células madre de la pulpa dental, que se conocen como secretomas y pueden detectarse en un medio condicional cultivado con células madre (12, 13).

Las personas que podrían beneficiarse de las terapias con células madre incluyen aquellas con lesiones de la médula espinal, diabetes tipo 1, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, quemaduras, cáncer, osteoartritis, y enfermedades neurológicas como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer e incluso enfermedad de Rett (26, 27). Como se ha mencionado anteriormente, las células madre provenientes de la pulpa dental tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tejidos del cuerpo humano, ya sea una osteodiferenciación, tanto como en tejido adiposo y neural (26, 27, 28).

La ingeniería de tejidos de nervios artificiales es ahora un tratamiento adecuado y prometedor disponible para las lesiones nerviosas (26, 27-33). Las células madre provenientes de la pulpa de dientes primarios siempre se ha considerado como una fuente alternativa de células madre en comparación con las células madre humanas adultas, debido a su naturaleza madre y su potencial para diferenciarse en otras líneas celulares. Existen estudios que establecen que las SHED tienen la capacidad de ser inducidas a formar esferas similares a las neurales y a diferenciarse aún más en una población celular que contiene neuronas dopaminérgicas específicas, que, después del trasplante al cuerpo estriado de ratas parkinsonianas, podrían mejorar parcialmente el comportamiento evocado por la apomorfina (Tratamiento para la enfermedad de Parkinson), todo esto indica que las células madre provenientes de la pulpa de dientes primarios exfoliados podría ser un nuevo tratamiento prometedor para la enfermedad de Parkinson (13, 26, 27-32). Otras posibles aplicaciones terapéuticas son:

- Inducción de la regeneración, después de una lesión nerviosa, que a menudo es causada por un traumatismo, puede provocar déficits funcionales persistentes. Varios estudios han demostrado la capacidad de las células madre provenientes de la pulpa de dientes primarios para inducir la regeneración de células neurales y minimizar la expansión de lesiones secundarias. Se pudieron detectar concentraciones de factores de crecimiento, tales como NGF, BDNF, NT-3, GDNF, CNTF, VEGF y HGF en medio de cultivo condicionado SHED. Estos factores aumentaron significativamente la proliferación, migración y expresión de genes de las células de Schwann relacionados con las neuronas, la matriz extracelular (MEC) y la angiogénesis (13, 26, 27, 30, 32).
- Función inmunomoduladora. Estudios han demostrado que las células madre provenientes de la pulpa de dientes primarios tienen la capacidad de corregir el desequilibrio inmunológico, convirtiéndose así en una terapia celular prometedora en enfermedades autoinmunes. Varios investigadores demostraron que los SHED tienen la capacidad de regular el número de células T CD4+ y/o células Treg (13, 26, 29-31).
- El autismo es una enfermedad compleja y es que existen algunos descubrimientos recientes sobre la fisiopatología y los mecanismos del TEA, que han revelado que el autismo es una enfermedad inmune, que posee algunas características de las enfermedades autoinmunes. El TEA se ha tratado recientemente con células madre, donde los resultados obtenidos muestran que

la terapia con células madre es beneficiosa. Aunque hasta la fecha, son pocos los estudios clínicos que utilizan células madre, y por lo tanto, una pequeña población de pacientes ha sido tratada con células madre. Los resultados prometedores justifican el uso de la terapia con células madre para el autismo en un futuro próximo (13, 26, 29, 31).

- En cuanto a las enfermedades neurológicas que suelen ser irreversibles como resultado de una neurogénesis lenta y limitada en el cerebro. Existen tratamientos que se basan en la capacidad regenerativa de las células madre, se han probado terapias de trasplante de diversas células madre en investigación básica con modelos animales y en ensayos preclínicos y clínicos, y muchas de ellas han mostrado grandes perspectivas y promesas terapéuticas. Se han planteado estudios comparativos para comprender la naturaleza, las propiedades y la cantidad de células madre de donantes, el modo de administración y la selección de poblaciones de pacientes adecuadas que pueden beneficiarse de las terapias basadas en células. Sin embargo, muchas veces estos aspectos no permiten predecir por qué no existe un modelo animal adecuado para el estudio de determinadas enfermedades del desarrollo neurológico. Los modelos animales de fenómenos inmunogastro metabólicos complejos, como el TEA, son difíciles de validar (13, 26, 27, 30).

Las células madre de la pulpa dental humana, o en inglés Dental Pulp Stem Cell (DPSC) presentan características particularmente atractivas para ser explotadas en

terapias celulares neuroregenerativas, como su alta capacidad de diferenciación neuronal, sus propiedades vasculogénicas, neurotróficas e inmunomoduladoras, y su fácil aplicabilidad a la terapia autóloga. El lado negativo es que la cantidad de tejido que se puede aislar de la pulpa dental humana para extraer DPSCs es relativamente pequeña por biopsia, lo que impide la recolección de tantas células madre como en el caso de otras fuentes más tradicionales. A pesar de estas limitaciones, las DPSCs se pueden cultivar con tasas de crecimiento aceptables en medios completamente libres de suero, y también es posible idear estrategias para preservar mejor el fenotipo de la cresta neural y el tallo de los cultivos de hDPSC incluso después de una rápida fase inicial de expansión celular en presencia de suero fetal animal (26, 27, 30, 33). Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante una estimulación in vitro transitoria de DPSCs con activadores de señalización Wnt y neurotrofinas. Por todas estas razones, es muy probable que el número de ensayos clínicos preliminares que utilizan DPSCs contra enfermedades neuronales aumente en un futuro próximo (12, 13, 30-33).

Tabla 2. Estudios que determinan las aplicaciones terapéuticas de las células madre del tejido pulpar en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.

ID	Autor / Título	Año	Objetivo	Metodología	Conclusiones
7	Xei F et al. Multi-lineage differentiation and clinical application of stem cells from exfoliated deciduous teeth	2019	Describir el conocimiento actual sobre la capacidad de diferenciación, aplicaciones y estado inmunológico de SHED	Revisión Bibliográfica	Las células madre son células que permiten la regeneración de tejidos, lo que constituye un tratamiento eficaz de enfermedades neurodegenerativas.

8	Alessandrini M et al. Stem cell therapy for neurological disorders	2019	Proporcionar una descripción general de la aplicación de las células madre en enfermedades neurológicas,	Revisión Bibliográfica	El futuro de la terapia con células madre para enfermedades neurológicas es prometedor. Esperamos que en el futuro se registren más estudios clínicos que utilicen tratamientos similares.
9	Muniz-Ferreira J et al. Adult mesenchymal stem cells and their possibilities for Dentistry: What to expect?	2020	Definir los aspectos conceptuales sobre las células madre.	Revisión Bibliográfica	El uso de células madre mesenquimales adultas se ha consolidado en la comunidad científica y clínica, como una herramienta importante para la Medicina y Odontología Regenerativa. Por ello, es necesario que se impulse fuertemente la investigación aplicada, para que tengamos, en un corto periodo de tiempo, posibilidades terapéuticas cada vez más eficientes.
10	Baldino-Russo F et al. The use of iPSC technology for modeling Autism Spectrum Disorders	2019	Reportar datos de diferentes estudios que muestran cómo las iPSC han sido un factor crítico herramienta para estudiar los diferentes fenotipos de los TEA.	Revisión Bibliográfica	iPSC aportó una herramienta para investigar las vías moleculares y funcionales de las células cerebrales y realizar pruebas de fármacos para el tratamiento de los TEA, transformándola en ensayos clínicos, mejorando la calidad de vida de las

					personas con TEA y sus familias.
11	Lee K et al. The application of human pluripotent stem cells to model the neuronal and glial components of neurodevelopmental disorders	2019	Comprender las contribuciones neuronales y gliales a los trastornos del desarrollo neurológico, incluido el trastorno del espectro autista (TEA), el síndrome de Rett, el trastorno bipolar (PA) y la esquizofrenia.	Revisión Bibliográfica	Existe una necesidad cada vez mayor de modelos celulares humanos de trastornos del desarrollo neurológico dada la compleja arquitectura genética y la disponibilidad limitada de células viables de los pacientes.
12	Sandhya K et al. Effectiveness of Stem cell Therapy in Autism Spectrum Disorders: Case Study of Identical Twins	2021	Presentar un reporte de caso clínico de gemelos a quienes se les diagnosticó TEA y se sometieron a un tratamiento de terapia con células madre.	Reporte de Caso	Teniendo en cuenta las limitaciones del procedimiento, para determinar los efectos de las terapias celulares en el tratamiento del TEA, se necesitarán investigaciones más completas, exhaustivas y ensayos más amplios para poder afirmar resultados definitivos.
13	Luo L et al. Potential Roles of Dental Pulp Stem Cells in Neural Regeneration and Repair	2018	Resumir los avances actuales en las células madre de la pulpa dental (DPSC) y sus posibles aplicaciones en las enfermedades neurológicas.	Revisión Bibliográfica	Las DPSC tienen las propiedades biológicas de las MSC y poseen una capacidad considerable para diferenciarse en células similares a neuronas y secretar factores tróficos relacionados con las neuronas debido a su origen en la cresta neural craneal.
14	Bonaventura G et al. Stem Cells: Innovative	2021	Proporcionar una actualización del conocimiento actual sobre la	Revisión Bibliográfica	Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la pérdida progresiva de

	Therapeutic Options for Neurodegenerative Diseases?		fuentes y las rutas de administración de las células madre.		estructura y/o función tanto de las neuronas como de las células gliales, dando lugar a diferentes grados de patología y pérdida de cognición.
15	Luzuriaga J et al. Advances and Perspectives in Dental Pulp Stem Cell Based Neuroregeneration Therapies	2021	Describir las ventajas particulares de las hDPSC para las terapias celulares neuroregenerativas.	Revisión Bibliográfica	Las hDPSC presentan características particularmente atractivas para ser explotadas en terapias celulares neuroregenerativas, como su alta capacidad de diferenciación neuronal, sus propiedades vasculogénicas, neurotróficas e inmunomoduladoras, y su fácil aplicabilidad a la terapia autóloga.
16	Nguyen H et al. Positive effect of exogenous brain-derived neurotrophic factor on impaired neurite development and mitochondrial function in dopaminergic neurons derived from dental pulp stem cells from children with attention deficit hyperactivity disorder	2019	Dilucidar las relaciones entre DN, mitocondrias y BDNF en el TDAH mediante el análisis de DN diferenciados de SHED obtenidos de tres niños con TDAH y comparándolos con los de tres niños con un desarrollo típico	Ensayo Clínico	Estos resultados sugieren que los TDAH-DN pueden tener un desarrollo deficiente de las neuritas y la función mitocondrial asociada con una producción insuficiente de BDNF, que puede mejorarse con la suplementación con BDNF exógeno. Hallazgos como estos, provenientes de SHED derivados de pacientes, pueden contribuir al desarrollo futuro de estrategias de tratamiento para la señalización

					dopaminérgica aberrante, el funcionamiento mitocondrial y los niveles de BDNF implicados en la patogénesis del TDAH
--	--	--	--	--	---

Ventajas del uso de células madre del tejido pulpar en pacientes pediátricos con necesidades neurológicas especiales.

Las células madre de la cavidad bucal poseen un potencial de multidiferenciación y, por ende, pertenecen al grupo de las unidades adultas también llamadas o posnatales, las cuales son capaces de formar células con carácter osteodontogénico, adipogénico y neurogénico (34-38).

- Las células madre que aparecen en la pulpa de los dientes temporales, manipuladas enzimáticamente y sometidas a factores tisulares de crecimiento, son capaces de convertirse en células nerviosas, adipositas y odontogénicas (34,35,37).

- Las células madre que se encuentran en la pulpa de los dientes permanentes se caracterizan por su capacidad de regenerar el complejo pulpodentinal, además de evidenciar marcadores óseos como las sialoproteínas óseas y fosfatasa alcalinas, entre otros. La principal fuente de estas células madre adultas son los terceros molares (34-38).

- El análisis inmunohistoquímico de las células madre provenientes de la pulpa dental de dientes primarios mostró marcadores similares a las células mesenquimales extraídas de médula ósea (34,35,37,38).

- Las células madre localizadas en los espacios periodontales se hallan en la vecindad de los vasos sanguíneos. Se afirma que el ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse como cementoblastos y osteoblastos, si bien los análisis in vivo con esas células madre en ratones inmunocomprometidos apuntan hacia la participación de estas en la regeneración del hueso alveolar, al favorecer la formación de una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se asocia íntimamente al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado (34-38).

- Los queratocitos de las células madre de la mucosa bucal también han sido aislados y cultivados, son totipotenciales y pueden utilizarse para reparar defectos de lesiones cutáneas de baja inmunogenidad (34,35).

- Por otro lado, las células madre pluripotenciales (IPs) se han utilizado para estudiar los trastornos del neurodesarrollo, ya que estas células permiten generar modelos celulares de trastornos del neurodesarrollo humano in vitro y, de hecho, reconstruir la trayectoria alterada del desarrollo cerebral como se ve en trastornos como el TEA (34-37).

Tabla 3. Estudios que interpretan las ventajas del uso de células madre del tejido pulpar.

ID	Autor / Título	Año	Objetivo	Metodología	Conclusiones
17	Hoang D et al. Stem cell-based therapy for human diseases	2022	Proporcionar una actualización sobre aplicaciones clínicas recientes que utilizan hPSC o MSC derivadas de la médula ósea, el tejido adiposo, pulpa dental o el cordón umbilical para el tratamiento de enfermedades humanas	Artículo de Revisión	Los mecanismos discutidos aquí respaldan la hipótesis propuesta de que las BM-MSc son potencialmente buenas candidatas para el tratamiento de lesiones cerebrales y de la médula espinal.
18	Acab A et al. The Use of Induced Pluripotent Stem Cell Technology to Advance Autism Research and Treatment	2017	Evaluar los hallazgos notables y las promesas y limitaciones de esta tecnología que modela el TEA y otros trastornos neurológicos.	Artículo de Revisión.	La estrategia de modelado de enfermedades iPSC representa un paso importante en la investigación y el tratamiento del TEA. Las aplicaciones más útiles de estos modelos son para la identificación de fenotipos celulares, el esclarecimiento de vías moleculares afectadas y la generación de nuevas estrategias terapéuticas.
19	Ueda T et al. Characteristics and Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cells on Neurodegenerative Diseases	2020	Evaluar el potencial terapéutico de las células madre para las enfermedades neurodegenerativas.	Artículo de Revisión.	El efecto neuroprotector de las DPSC, incluidas las de los dientes temporales, se utilizará como semilla de fármacos terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas.

					Los SHED se utilizarán en el futuro para futuras terapias celulares de enfermedades neurodegenerativas.
20	Martínez-Morga M et al. Bases Neurobiológicas del Autismo y Modelos Celulares para su Estudio Experimental	2019	Describir las bases neurobiológicas del autismo y posibles modelos celulares para el estudio experimental.	Artículo de Revisión.	Los modelos celulares derivados de tejidos humanos están abriendo nuevos horizontes para poder desarrollar diseños experimentales más adecuados en el estudio de las bases moleculares y celulares del TEA.
21	Coelho A et al. Could Application of Stem Cells Improve Quality of Life of Patients With Autism Spectrum Disorder? Recent Insights	2020	Describir si el uso de células madre es efectivo en el tratamiento de pacientes con TEA.	Artículo de Revisión.	Los estudios analizados demostraron que la aplicación de células madre tiene capacidad de mínima invasividad y virtual ausencia de efectos secundarios. Sin embargo, es necesario seguir investigando la terapia con células madre para el tratamiento del autismo, utilizando una metodología estándar para evaluar el éxito del tratamiento,

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

En la actualidad, el estudio de las células madre provenientes de la pulpa dental humana, ya sea de dientes primarios como permanentes abre un camino a la investigación mediante la terapia regenerativa, debido a que las células madre constituyen un tratamiento novedoso y con alto potencial en múltiples áreas de la medicina y odontología. Es importante mencionar que, las células madre obtenidas de la pulpa dental ya sean de dientes permanentes o de dientes primarios resultan un material disponible y de fácil obtención. Como se ha mencionado anteriormente, las células madre de la pulpa dental tienen la capacidad de renovarse y diferenciarse en células especializadas de diferentes tejidos y órganos del cuerpo humano, por lo tanto, pueden ser usadas para procedimientos reparativos ya sea a nivel neuronal, adiposo, inmunológico e incluso para regenerar la pulpa, la dentina y el esmalte dental.

Adicionalmente, las múltiples aplicaciones de las células madre obtenidas de la pulpa dental, otorgan ventajas, eficacia y un gran potencial para tratar padecimientos crónicos lo que ofrece un control total o parcial de algunas enfermedades, esto podría significar una solución futura de diferentes enfermedades neurológicas como se ha mencionado antes, los avances obtenidos permitirían poner al alcance una cura, o tratamientos efectivos en la calidad de vida de estos pacientes.

5.2 Recomendaciones

- Informar a la comunidad estudiantil y profesional del campo de la odontología el contenido científico actualizado de este tema para conocer detalladamente las ventajas, desventajas y usos de esta nueva tendencia de células madre de origen dental.
- Se recomienda seguir realizando estudios para conocer nuevas aplicaciones terapéuticas de células madre provenientes de la pulpa dental. Realizar investigaciones de tipo revisión bibliográfica, metaanálisis y ensayos clínicos ayudaría a aclarar dudas sobre este tema tan interesante.
- Se recomienda informar a las personas sobre la conservación de las células madre de origen dental y su ventaja de la fácil obtención por medio de exfoliaciones o exodoncias, algo habitual en la práctica clínica diaria.
- Por otro lado, se recomienda que la Facultad de Odontología de la Universidad José Antonio Páez, incluya dentro de su programación y temario este tema tan interesante y novedoso sobre las células madre, el banco de pacientes y los múltiples tratamientos y posibles opciones terapéuticas que se consiguen con la obtención de células madre.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Magallanes M, Carmona B, Álvarez A. Aislamiento y caracterización parcial de células madre de pulpa dental. *Rev Odont Mex.* 2010; 14(1):15-20. DOI: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2010/uo101c.pdf>
- 2 Rodas-Junco B, Villicaña C. Dental Pulp Stem Cells: Current Advances in Isolation, Expansion and Preservation. *Tissue Eng Regen Med.* 2018; 14(4): 333-347. DOI: 10.1007/s13770-017-0036-3
- 3 Tasinchana-Bastidas G, Pérez-Macías D, Junco M. Cuidados de enfermería en niños con problemas neurológicos. *Dom Cienc.* 2022; 8(3): 2510-2528. DOI: 10.23857/dc.v8i3
- 4 Lampert M. Trastorno del Espectro Autista. Epidemiología, aspectos psicosociales, y políticas de apoyo en Chile, España y Reino Unido. *Rev Bib Cong. Nac. Chile.* 2018; 56(2): 1-29. Disponible en: https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/25819/1/BCN_Políticas_de_apoyo_al_espectro_autista_FINAL.pdf
- 5 Celis G, Ochoa M. Trastorno del espectro autista (TEA). *Rev Fac Med.* 2022; 65(1):7-20. DOI: 10.22201/fm.24484865e.2022.65.1.02
- 6 Khatib A, Tekeya M, Tantawi M, Omar T. Oral health status and behaviours of children with Autism Spectrum Disorder: A case-control study. *Int J Paediatr Dent.* 2014; 24(4): 314–23. DOI: 10.1111/ipd.12067

- 7 Hurtado M, Franco A, Condori J, Mattos M. Manejo de pacientes con trastornos del neurodesarrollo en la consulta odontológica. Una revisión de la literatura. Montevideo. 2023; 25(41): 1-15. DOI: 10.22592/ode2023n41e320
- 8 Villareal L, González G, Sáenz M, Bautista A, González A, Ortiz M, et al. Terapia con células madre en el tratamiento de pacientes con trastorno del espectro autista: una revisión sistemática y metanálisis. Rev. Rep. 2022; 18(1): 155-164. DOI: 10.1007/S12015-021-10257-0
- 9 Francia A, Grazioli G, Echarte L, Maglia A, Touriño C, Álvarez I. Establecimiento e implementación de un protocolo simplificado de expansión y cultivo de Células Madre de Pulpa Dental Humana (DPSC_h). Rev Odonto. 2021; 23(38): 1-15. DOI: 10.22592/ode2021n37e207
- 10 Masuda K, Han X, Kato H, Sato H, Zhang Y, Sun X et al. Dental pulp-Derived Mesenchymal Stem Cells for Modeling Genetic Disorders. Int J Mol Sci. 2021; 22(5): 1-18. DOI: 10.3390/ijms22052269
- 11 Mohan S, Ramalingam M. Dental Pulp Stem Cells in Neuroregeneration. J Pharm Bioallied Sci. 2020; 12(1): 60-66. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_229_20.
- 12 Nguyen H, Kato H, Madua K, Yamaza H, Hirofuji Y, Sato H, Mai T, Takayama F et al. Impaired neurite development associated with mitochondrial dysfunction in dopaminergic neurons differentiated from exfoliated deciduous tooth-derived pulp stem cells of children with autism spectrum disorder. Bioche & Biophy Rep. 2018; 16(1): 24-31. DOI: 10.1016/j.bbrep.2018.09.004

- 13 Luo L, He Y, Wang X, Key B, Hoon-Lee B, Li H et al. Funciones potenciales de las células madre de la pulpa dental en la regeneración y reparación neuronal. *Stem Cells International*. 2018; 7(1): 1-16. DOI: 10.1155/2018/1731289
- 14 Alessandrini M, Preynat-Seauve O, de Bruin K, Pepper M. Stem cell therapy for neurological disorders. *SAMJ*. 2019; 109(8): 72-78. DOI: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.14009
- 15 Pilbauerova N, Suchanek J. Criopreservación de células madre dentales. *Rev. Act. Med. Achie*. 2018; 61:1-7. DOI: <https://doi.org/10.14712/18059694.2018.16>.
- 16 Jucht D, Rujano R, Romero M, Rondón L. Utilización de células madre en el ámbito odontológico. Revisión de la literatura. *Rev Act Bioclinica*. 2014; 14(22); 101-123. Disponible en: <http://www.revencyt.ula.ve/storage/repo/ArchivoDocumento/actabio/v4s1/art06.pdf>.
- 17 Constitución de la República Bolivariana de Venezuela 1999. Pub. Gaceta Oficial No 5.908. Caracas, Venezuela.
- 18 Colegio de Odontólogos. Código de Deontología Odontológica. [Sitio en Internet] Disponible en: Código de Deontología Odontológica (elcov.org) Consultado: 10 de abril de 2023.
- 19 Ley orgánica para la protección de niños, niñas y adolescentes 2007. Pub. Gaceta Oficial No. 5.859. Caracas, Venezuela (Dic 10, 2007).
- 20 Ley Sobre El Derecho De Autor. Congreso de la República de Venezuela. Gaceta Oficial de la República de Venezuela, N° 4.638. 1993. (Extraordinario). Disponible en: https://sapi.gob.ve/wp-content/uploads/2020/09/ley_derecho_de_autor.pdf

- 21 UPEL. Manual de trabajos de grado de especialización, maestrías y tesis doctorales. Caracas, Venezuela: FEDEUPEL;2008.
- 22 Arias F. Proyecto de investigación. 7ma edición. Caracas, Venezuela: EPIS-TEME; 2016
- 23 Zeitlin B. Banking on teeth – Stem cells and the dental office. *Biomed J.* 2020; 43(1): 124-133. DOI: 10.1016/j.bj.2020.02.003
- 24 Goorha S, E Lawrence. Culturing and Neuronal Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells. *Curr Protoc Hum Genet.* 2018; 92(21): 1-10. DOI: 10.1002/cphg.28
- 25 Naz S, Khan F, Zohra R, Lakhundi S, Khan M, Mohammed N, Ahmad T. Isolation and culture of dental pulp stem cells from permanent and deciduous teeth. *Pak J Med Sci.* 2019; 35(4): 997-1002. DOI: 10.12669/pjms.35.4.540
- 26 Xie F, He J, Chen Y, Hu Z, Qin M, Hui T. Multi-lineage differentiation and clinical application of stem cells from exfoliated deciduous teeth. *Hum Cell.* 2020; 33(2): 295-302. DOI: 10.1007/s13577-020-00323-z.
- 27 Alessandrini M, Preynat-Seauve O, De Bruin K, Pepper M. Stem cell therapy for neurological disorders. *S Afr Med J.* 2019; 109(8): 70-77. DOI: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.14009.
- 28 Muniz-Ferreira J, Greck A. Adult mesenchymal stem cells and their possibilities for Dentistry: what to expect? *Dental Press J Orthod.* 2020; 25(3): 85-92. DOI: 10.1590/2177-6709.25.3.085-092.sar.

- 29 Baldino-Russo F, Brito A, de Freitas A, Castanha A, de Freitas B, Beltrão-Braga P. The use of iPSC technology for modeling Autism Spectrum Disorders. *Neurobiol Dis.* 2019; 130(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104483.
- 30 Lee K, Hawi Z, Parkington H, Parish C, Kumar P, Polo J et al. The application of human pluripotent stem cells to model the neuronal and glial components of neurodevelopmental disorders. *Mol Psychiatry.* 2020; 25(2): 368-378. DOI: 10.1038/s41380-019-0495-0.
- 31 Sandhya K, Shobha H. Effectiveness of Stem cell Therapy in Autism Spectrum Disorders: Case Study of Identical Twins. *J Child Dev Disord.* 2021; 7(8): 1-4. Disponible en: <https://childhood-developmental-disorders.imedpub.com/effectiveness-of-stem-cell-therapy-in-autism-spectrum-disorders-case-study-of-identical-twins.pdf>
- 32 Bonaventura G, Munafò A, Bellanca C, La Cognata V, Iemmolo R, Attaguile G et al. Stem Cells: Innovative Therapeutic Options for Neurodegenerative Diseases? *Cells.* 2021; 10(8): 1-8. DOI: 10.3390/cells10081992
- 33 Luzuriaga J, Polo Y, Pastor-Alonso O, Pardo-Rodríguez B, Larrañaga A, Unda F, et al. Advances and Perspectives in Dental Pulp Stem Cell Based Neuroregeneration Therapies. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7): 1-16. DOI: 10.3390/ijms22073546
- 34 Hoang D, Pham P, Bach T, Ngo A, Nguyen Q, Phan T et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7(1): 272-279. DOI: 10.1038/s41392-022-01134-4.

- 35 Acab A, Muotri A. The Use of Induced Pluripotent Stem Cell Technology to Advance Autism Research and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2017; 12(3): 534-545. DOI: 10.1007/s13311-015-0354-x.
- 36 Ueda T, Inden M, Ito T, Kurita H, Hozumi I. Characteristics and Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cells on Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci*. 2020; 14(1): 407-410. DOI: 10.3389/fnins.2020.00407.
- 37 Martínez-Morga M, Paz-Quesada M, Bueno C, Martínez S. Bases neurobiológicas del autismo y modelos celulares para su estudio experimental. *Medicina (B. Aires)*. 2019; 79(1): 27-32. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000200007&lng=es.
- 38 Coelho A, Bernardes G, Salette M, Pires N, Rezende K. Could Application of Stem Cells Improve Quality of Life of Patients With Autism Spectrum Disorder? Recent Insights. *J Clin Med Cas Rep*. 2020; 5(4): 1-4. DOI: 10.46998/IJCMCR.2020.05.000116