



PROTOCOLO PARA LA ELABORACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO
PARA COMPARAR PROCEDIMIENTOS DE REPs VS. ENDODONCIA
CONVENCIONAL EN DIENTES MADUROS CON NECROSIS PULPAR Y LESIÓN
APICAL

Trabajo de investigación
Requisito para optar al
título de especialista en endodoncia

Residentes: Marcela Flores Molina
Belén Labarca Disi

Docentes guía: Dra. Alicia Caro.
Directora del programa de especialidad
Dr. Juan Carlos Caro.

Valparaíso - Chile

MARZO 2022

Índice

Introducción	4
Marco teórico	6
I) Endodoncia convencional	6
II) Ingeniería tisular	10
<i>Células madre</i>	10
<i>Andamio</i>	12
<i>Factores de crecimiento</i>	14
<i>Influencia del microambiente del conducto radicular</i>	15
III) Endodoncia regenerativa en dientes inmaduros	16
<i>Patogénesis de la necrosis pulpar en dientes permanentes con ápice abierto.</i>	16
<i>Objetivos de la regeneración pulpar en dientes con ápice abierto</i>	17
<i>Protocolo de seguimiento clínico y radiográfico después de REPs en dientes con ápice abierto según la AAE.</i>	18
IV) Endodoncia regenerativa en dientes permanentes maduros	18
<i>Clasificación de patologías pulpares e indicaciones REPs</i>	18
<i>Patogénesis de la necrosis pulpar en dientes permanentes maduros</i>	19
<i>Lesión periapical asociada a necrosis pulpar</i>	20
<i>Regeneración pulpar en dientes maduros con necrosis pulpar</i>	21
<i>Justificación de la terapia</i>	21
<i>Dificultades y desafíos planteadas en REPs en dientes maduros</i>	22
<i>Cuadro comparativo de las técnicas de REPs en dientes maduros con ápice cerrado y lesión apical expuestos en los estudios clínicos controlados aleatorizados publicados a la fecha.</i>	24
Materiales y métodos	34
Pregunta de investigación	34
Elementos PICO de la pregunta de investigación clínica: (PICO)	34
Hipótesis nula	34
Hipótesis de trabajo	34
Objetivos	34
<i>Objetivo general</i>	34
<i>Objetivos específicos</i>	34
Población de estudio	35
Cálculo de tamaño muestra	35
Diseño de investigación	36

<i>Tipo de estudio</i>	36
<i>Características del estudio a realizar</i>	36
<i>Intervenciones</i>	36
Plan de muestreo	37
Control del riesgo de sesgo	37
<i>Control del riesgo de sesgo en la investigación</i>	38
Criterios de selección de la muestra	40
<i>Criterios de inclusión</i>	40
<i>Criterios exclusión</i>	40
Estrategias para mejorar el cumplimiento y adhesión a los protocolos de intervención.	40
Protocolo para toma de radiografías y análisis radiográfico:	41
<i>Estandarización de radiografías.</i>	41
<i>Calibración.</i>	44
<i>Concordancia.</i>	44
<i>Protocolo clínico de la Universidad de Valparaíso para tratamiento de endodoncia convencional con sistema mecanizado recíprocante (WaveOne Gold o WOG) a utilizar</i>	45
<i>Protocolo clínico de la Universidad de Valparaíso para regeneración pulpar (REPs) a utilizar</i>	50
Protocolo de cuidados posteriores a las intervenciones	53
Protocolo de seguimiento para corroborar éxito de las intervenciones y reportar eventos adversos	53
Resultados esperados	54
<i>Primarios:</i>	54
<i>Secundarios:</i>	54
<i>Terciarios:</i>	54
Parámetros a controlar para determinar el éxito de los tratamientos de endodoncia convencional y regenerativa	54
<i>Parámetros clínicos a evaluar:</i>	54
<i>Parámetros radiográficos a evaluar:</i>	55
Análisis estadístico	55
Método de recolección de datos	55
Protocolo del estudio	56
<i>Fuentes y métodos de recolección de las muestras</i>	56
Variables de estudio	57

<i>Definición de variables primarias:</i>	57
<i>Definición de variables sociodemográficas:</i>	59
Principios bioéticos	60
Discusión	62
Conclusiones	67
Bibliografía	68
Anexos	72

Introducción

Para el éxito del tratamiento de endodoncia es necesario realizar una correcta preparación y desinfección del sistema de conductos radiculares, con el fin de lograr un sellado hermético en el tercio apical. (1,2) Desde el siglo XIX hasta la actualidad, la gutapercha ha sido el material gold standard de obturación en los tratamientos de endodoncia convencional (1), sin embargo, la tasa de éxito de estos tratamientos permanecen entre el 68% y 85%, sin mejorar en las últimas cinco décadas. (3–5)

Actualmente, el desarrollo de estrategias terapéuticas regenerativas basadas en los principios de la ingeniería tisular y el desarrollo de materiales bioactivos en endodoncia da la posibilidad de generar un relleno biológico que devuelva la funcionalidad del tejido pulpar dentro del sistema de conductos radiculares, lo que es el objetivo de la terapia de regeneración. (2,6,7) Esta idea fue conceptualizada por Ostby (1961) quien estableció que al inducir la hemorragia en el conducto radicular, de un tejido de granulación, se estimula la organización celular para la formación de tejido conectivo fibroso. (1,8)

La terapia de regeneración ha sido validada por la asociación americana y europea de endodoncia como la primera opción de tratamiento en dientes permanentes inmaduros con necrosis pulpar por ser una alternativa biológica que presenta resultados comparables a la apexificación en la resolución de signos y síntomas, además de la posibilidad de lograr otros resultados deseables como completar el desarrollo radicular, recuperar la sensibilidad y favorecer la reparación de los tejidos perirradiculares y apicales.(9,10)

Sin embargo, la evidencia que sustenta la aplicación de la terapia de endodoncia regenerativa en dientes permanentes maduros con necrosis pulpar y lesión apical basado en ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) es incipiente, pero con resultados prometedores que apoyan la posibilidad de cambiar un relleno sintético por un biológico dentro del sistema de conductos radiculares.(1,2,8) En este contexto, es necesario colaborar con la realización de nuevos y mejores ensayos clínicos aleatorizados que permitan validar este cambio de paradigma terapéutico en endodoncia basado en el mejor nivel de evidencia.

Es sabido que para una buena práctica en la realización de ECCA, los investigadores publiquen o mantengan disponible un protocolo de investigación previo a la publicación de los resultados de su estudio, con el fin de que lectores y/o editores puedan hacer un balance entre el tipo de investigación que se iba a realizar y lo que el equipo de investigación realmente hizo, aportando de esta forma; a la transparencia y veracidad en los resultados obtenidos, contribuyendo, además al análisis de riesgo del sesgo. Entonces; se hace relevante desarrollar un protocolo de investigación ya que éste entregará las bases para poder desarrollar correctamente un estudio clínico controlado aleatorizado, con el fin de complementar la evidencia vigente sobre los beneficios de REPs sobre la endodoncia convencional.

El objetivo general de esta investigación es desarrollar un protocolo para la realización de un ensayo clínico controlado aleatorizado que busque comparar el éxito clínico y radiográfico de la terapia de regeneración pulpar versus endodoncia convencional en el diente permanente maduro con necrosis pulpar y lesión apical.

Marco teórico

I) Endodoncia convencional

El tratamiento de endodoncia convencional se define como un procedimiento clínico que está destinado a limpiar, desinfectar y dar forma al sistema de conductos radiculares, a través de la instrumentación mecánica, desbridamiento químico y sellado tridimensional con un material inorgánico e inerte. (3) Las etapas de limpieza y desinfección son fundamentales, ya que el éxito del tratamiento depende de la eficacia con la que el profesional logre la eliminación de microorganismos, subproductos y del tejido necrótico que servirá como sustrato para el crecimiento bacteriano. Se debe tener en consideración la complejidad anatómica per se del sistema de conductos radiculares, ya que en los dientes infectados, las bacterias pueden persistir en áreas de difícil acceso, como istmos, delta apicales y conductos accesorios, pero además en las paredes y tubulillos dentinarios. (11)

Según la AAE las indicaciones para un tratamiento de endodoncia convencional en dientes definitivos con ápice cerrado son:(12)

- a) Pulpitis irreversible sintomática o asintomática, con o sin evidencia de enfermedad periapical.
 - b) Necrosis pulpar con o sin evidencia de enfermedad periapical.
 - c) Dientes con pulpa comprometida durante procedimientos clínicos como en eliminación de caries, desgastes para pilares de sobredentaduras y resección de raíces.
 - d) Rehabilitación protésica en prótesis fija.
 - e) Dientes fisurados o fracturados con daño pulpar (con o sin síntomas clínicos) cuyo pronóstico periodontal es favorable.
 - f) Dientes con hipersensibilidad que interfieren significativamente con la función normal, cuando los métodos alternativos no han logrado reducir los síntomas.
- (12)

El objetivo final del tratamiento endodóntico es establecer las condiciones adecuadas para la cicatrización de los tejidos perirradiculares, eliminar o, al menos, reducir sustancialmente la población microbiana e impedir que los microorganismos recontaminen el sistema de conductos radiculares y los tejidos perirradiculares. (13)

Según la AAE los objetivos del tratamiento endodóntico convencional son:(12)

1. Aliviar los signos/síntomas clínicos adversos y prevenirlos en el futuro.
2. Desbridar y dar forma al sistema de conductos radiculares.
3. Obtener una imagen radiográfica que demuestre una correcta obturación del conducto radicular, extendiéndose lo más posible hacia la constricción apical. Se debe evitar la sobreextensión o subobturaciones.
4. Mantener la salud y/o promover la curación y reparación de los tejidos perirradiculares:

- a) Si un diente tenía un espacio de ligamento periodontal normal y una lámina dura intacta alrededor de la raíz en el momento de la obturación, la apariencia radiográfica postoperatoria debe permanecer sin cambios después.
- b) Si un diente tenía una radiolucidez perirradicular preoperatoria, el examen radiográfico de seguimiento debería demostrar de manera óptima una lámina dura intacta y un espacio del ligamento periodontal normal.
- c) Si el área radiolúcida disminuye de tamaño o no aumenta de tamaño y el diente está asintomático, se indica seguimiento del caso.
- d) Puede haber consolidación ósea perirradicular sin que se establezca un espacio del ligamento periodontal normal.

Según la AAE el procedimiento en el tratamiento de endodoncia consta de distintas etapas, pero a grandes rasgos se trata de un tratamiento químico y mecánico del sistema de conductos radiculares, el acceso está determinado principalmente por el tamaño, forma de la cámara pulpar y entrada de los conductos. La limpieza, conformación, desinfección y obturación se logra mediante una técnica aséptica con aislamiento absoluto. El sellado hermético debe respetar la tridimensionalidad del sistema de conductos radiculares, utilizando materiales biológicamente aceptables. (12)

Resultados de la terapia endodoncia convencional

Se han evaluado ampliamente, los resultados de los tratamientos de endodoncia convencional. Los métodos utilizados incluyen el examen clínico pesquizando resolución de los signos y síntomas clínicos, evaluación radiográfica del estado óseo periapical e incluso, en algunos casos, estudios histopatológicos. (5)

Los síntomas negativos asociados a un diente tratado endodónticamente incluyen dolor espontáneo y/o dolor a la percusión, a la palpación e incluso al morder. La persistencia de dolor puede deberse a causas no odontogénicas, pero principalmente a infecciones resistentes. Los signos incluyen hinchazón o drenaje con tracto sinusal. La ausencia de estos síntomas y signos clínicos, más la disminución progresiva de la radiolucidez periapical son actualmente los principales factores que denotan un tratamiento endodóntico exitoso. Para que estos cambios sean evidentes en las radiografías, debe haber una remineralización adecuada del hueso que ocurre durante un período de tiempo prolongado. Esto enfatiza la necesidad de considerar los cambios radiográficos en el contexto de síntomas y signos clínicos y estado funcional del diente en boca. (5)

Los términos de éxito y fracaso fueron objeto de evaluaciones minuciosas, debido a las discrepancias que se presentan en las observaciones clínicas y radiográficas, basadas de forma subjetiva según los criterios del tratante. (5)

Definiciones de los resultados según la Asociación Americana de endodoncia (AAE):(5)

- Recuperado - funcional: diente asintomático sin o mínima lesión periapical radiográfica.

- No cicatrizado - no funcional: dientes sintomáticos con o sin lesión periapical radiográfica.
- Recuperado: dientes con lesión perirradicular, pero son asintomáticos y funcionales, o dientes con o sin lesión perirradicular radiográfica, que son sintomáticos pero cuya función prevista no se altera.
- Funcional: diente con tratamiento de endodoncia que cumple su propósito previsto en la dentición

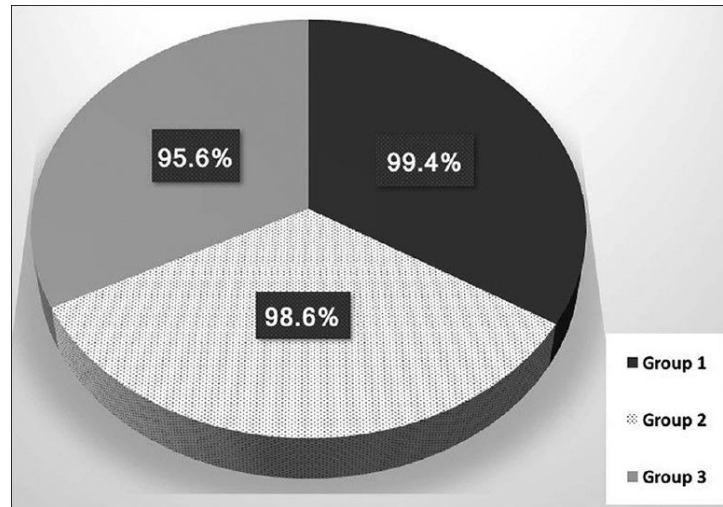
Las tasas de éxito del tratamiento de endodoncia son significativamente más bajas para los dientes necróticos con periodontitis apical que para los dientes con un periodonto normal. Se ha establecido una relación estrecha entre el diagnóstico endodóntico y el resultado del tratamiento endodóntico. Por lo tanto, la presencia de una radiolucidez periapical preoperatoria, que denota periodontitis apical, representa un poderoso indicador negativo para el pronóstico. La presencia de cultivos positivos antes de la obturación radicular disminuye la tasa de éxito de forma significativa. (5)

Se ha informado una tasa de éxito radiográfico general del 81,5% durante un período de 5 años. (5) Donde todos estos estudios tienen en común una tasa de éxito significativamente menor para los dientes afectados con periodontitis apical preoperatoria, siendo mucho mayor en los casos de pulpa vital (biopulpectomía), donde la infección está restringida únicamente a la cámara pulpar, sin afectar o afectar a los conductos radiculares. Aunque el tratamiento de endodoncia es un procedimiento predecible con altas tasas de éxito, entre el 85 y el 95%, las fallas pueden ocurrir por infección persistente o por recontaminación del sistema del conducto radicular en algún momento después de la intervención endodóntica. (14)

El retratamiento endodóntico tiene las tasas de éxito más bajas en comparación con un tratamiento primario. Al analizar el éxito del retratamiento endodóntico, se informó una tasa del 66%. (14)

	Success (%)	Failure (%)	Uncertain (%)
No radiolucency	89.16	8.04	2.80
Yes radiolucency	68.40	29.00	2.60
Overall rate	80.79	16.49	2.71

Tasas de éxito de tratamiento de endodoncia convencional según Chugal N. & cols (2017). “Endodontic Treatment Outcomes”. Se establece que existe una diferencia significativa en las tasas de resultados entre los casos con radiolucidez periapical preoperatoria en comparación con aquellos con periapex normal ($p < 0,05$)



Tasas de éxito de tratamientos de endodoncia convencional según Santos Junior AO. & cols (2019). Grupo 1: dientes tratados endodónticamente con pulpa vital tuvo una tasa de éxito del 99,4% (535 tratamientos) y 0,6% de fracaso (3 tratamientos). Grupo 2: dientes tratados endodónticamente con pulpa necrótica tuvo un 98,6% de éxito (577 tratamientos) y 1,4% de fracaso (8 tratamientos). Grupo 3: retratamiento convencional tuvo un 95,6% de éxito (89 tratamientos) y un 4,4% de fracaso (4 tratamientos)

Con el fin de tener éxito en la terapia se busca la eliminación del tejido pulpar necrótico infectado a través de procedimientos de bio o necropulpectomía, para evitar el desarrollo o la persistencia de periodontitis apical.(15) La obturación del conducto radicular es el último e importante paso del tratamiento de endodoncia, en el cual se reemplaza el tejido pulpar biológico por materiales inertes o biocompatibles como biocerámicos, este sellado tridimensional es la clave para el éxito del tratamiento. (15)

Estudios han demostrado que, incluso con las tecnologías más avanzadas, casi el 40% del área del conducto radicular no se puede preparar, incluso con técnicas de irrigación más completas y buenos agentes de riego, las bacterias siguen resistiendo; por lo que no se logra una eliminación total de éstas. Es por esto que se espera que el relleno hermético en las tres dimensiones del conducto radicular logrará evitar la microinfiltración, prevenir la penetración bacteriana desde el espacio del conducto hacia los tejidos periapicales o impedir la multiplicación bacteriana de aquellos microorganismos resistentes al tratamiento. Sin embargo, se ha comprobado que lograr este sellado a través de endodoncia convencional es realmente difícil sobre todo por la alta complejidad anatómica del sistema de conductos radiculares y las limitaciones de los materiales de obturación. Lamentablemente, todavía no existe un método y material de relleno inorgánico del conducto radicular que pueda sellar completamente el sistema del conducto radicular. (15)

Además de las dificultades de sellado el tratamiento de endodoncia convencional al utilizar materiales inorgánicos no se logran recuperar las funciones biológicas de los dientes. Por lo mismo, en dientes inmaduros, por ejemplo, las terapias convencionales no contribuyen a un aumento cuantitativo o cualitativo en las dimensiones de la raíz, ya

que, para lograr cualquier aumento cuantitativo o cualitativo en las dimensiones radiculares, sería esencial restaurar el suministro de sangre al diente que se interrumpió en primer lugar. (16) Lo mismo pasa con la recuperación de estas funciones biológicas como nutricias, sensitivas, inmunodefensivas e inmunoinflamatorias, tanto para dientes maduros como inmaduros, se requiere de la restauración de un sistema nervioso y vascular capaz de desarrollar estos roles. (15)

II) Ingeniería tisular

Considerando los fundamentos de la ingeniería tisular los tres pilares claves para el desarrollo de nuevos tejidos: existencia de células madre, matriz de andamiaje y factores de crecimiento o moléculas de señalización, que deben ir en conjunto con el enfoque de regeneración pulpar que incluye la desinfección del microambiente involucrado. (13,17)

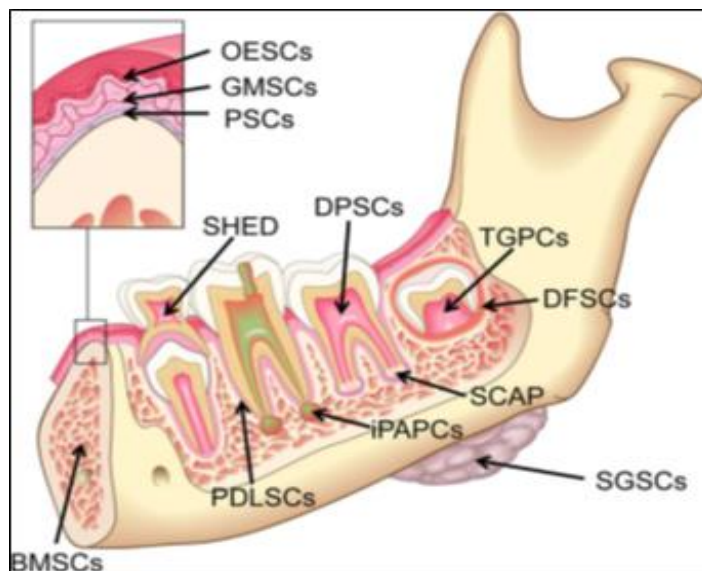
Células madre

Las células madre son células indiferenciadas que se dividen constantemente, con alto potencial proliferativo, para dar origen a células indiferenciadas de su misma estirpe, además, tienen el potencial de diferenciarse en otras células. Según dicho potencial se pueden clasificar en: células madre de origen embrionario o “totipotenciales” capaces de desarrollar más de 200 tipos de estirpes celulares, se obtienen en las primeras etapas del desarrollo embrionario. También están las células postnatales “multipotenciales”, las cuales presentan una capacidad de diferenciación mucho más limitada que las embrionarias y las células postnatales “unipotenciales” cuya capacidad se limita a una estirpe celular. (13)

En general, una parte considerable de la investigación se ha centrado en las células madre embrionarias totipotenciales, sin embargo, se han limitado estos estudios por aspectos éticos, legales y médicos. Por otro lado, las células madre postnatales o adultas son más fáciles de obtener, las cuales ya se han aplicado en prácticas clínicas y/o estudios, donde las aplicaciones autólogas son bastante recomendadas ya que no inducirían a respuestas inmunitarias, como el rechazo de los tejidos. (13)

En los dientes se han aislado diferentes tipos de células madre multipotenciales como:(17)

- DPSC: células madre de la pulpa dental (Dental pulp stem cells).
- SHED: células madre de dientes humanos temporales exfoliados (Stem cells from human-exfoliated deciduous teeth).
- PDLSC: células madre del ligamento periodontal (Periodontal ligament stem cells).
- DFPC: células madre del folículo dental (Dental follicle progenitor stem cells).
- SCAP: células madre de la papila apical (Stem cells from apical papilla). Utilizadas en procedimientos de REPs en dientes permanentes inmaduros.



Fuentes de células madre en la cavidad oral. Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. *Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures.* J Endod. 2013.

A pesar de tener claro de donde se pueden obtener estas células, aún existe un vacío en el conocimiento de cómo estarían funcionando exactamente. Se entiende que ejercen su efecto a través de múltiples vías de acción, que tienen que ver con su plasticidad de diferenciación, propiedades inmunomoduladoras y angiogénicas. (7)

Para la obtención de células madre de forma endógena se ha propuesto apelar al **“Homing celular”**, que se entiende como la afinidad que tienen hacia algunos tejidos según el origen de la célula mesenquimática. Para los procedimientos de regeneración se necesitan dos procesos fundamentales: reclutamiento y diferenciación celular. El reclutamiento corresponde al control de la migración celular hacia tejidos específicos, gracias a la señalización de mediadores, así como; los factores de crecimiento. Mientras que la diferenciación celular corresponde al proceso de transformación de células madre indiferenciadas en células maduras como odontoblastos y fibroblastos pulpares. Para lograr la formación satisfactoria de tejidos; las moléculas de señalización deben inducir la formación de fibrillas neurales y endoteliales junto con otras células residentes en vasos sanguíneos. (7). Se ha identificado in vivo la presencia del factor Von Willebrand, sialoproteína dentinaria y factor de crecimiento nervioso en muestras de grupos tratados con REPs, lo que indica la presencia de vasos sanguíneos, tejido similar a la dentina y tejido nervioso en conductos radiculares de dientes humanos. (7)

Otra forma de obtener células madre en procedimientos de endodoncia regenerativa es por vía exógena, gracias al trasplante de células madre. Se han utilizado células mesenquimáticas del cordón umbilical, ya que se considera una gran fuente de células madre con gran potencial de diferenciarse en células similares a odontoblastos. (2) Este método surge de la idea de que la inducción del sangrado apical para la obtención de las células madre de forma endógena no es suficiente, no se aseguraría su

calidad y cantidad necesarias para la formación de un nuevo tejido dentario, menos aún, en dientes maduros donde la inducción de células mesenquimáticas es mucho más incierta que en dientes inmaduros, ya que la papila apical no se encuentra, por lo que se estaría buscando inducir a las provenientes del ligamento periodontal hueso alveolar o incluso de algún remanente provenientes del torrente sanguíneo. Por lo mismo, líneas investigativas postulan que esta situación, podría mejorarse con la administración de células madre mesenquimáticas al sistema de conductos radiculares. (2,7)

Andamio

Un punto importante en la ingeniería tisular es obtener un soporte físico, ya que los tejidos se deben organizar en estructuras tridimensionales, es por esto que los andamios tienen la función de dar soporte para la organización, proliferación, diferenciación y vascularización celular. (13)

La idea es que el andamio imite a la matriz extracelular (MEC) del tejido objetivo; en cuanto a sus propiedades biológicas y físicas, por lo tanto debe contener un tamaño de poro similar a la MEC que está imitando, para facilitar la difusión de nutrientes como la migración celular, debe permitir el transporte eficiente de nutrientes, oxígeno y desechos, debe ser biodegradable y cuyo tiempo de degradación debe ser similar con el tiempo de formación del nuevo tejido, debe ser biocompatible y tener resistencia mecano-física adecuada. (18)

Se sabe que al interior de la matriz de andamiaje hay factores del crecimiento específicos, los que controlan la diferenciación de las células madre y que con los andamios apropiados podrían unirse y localizar selectivamente las células específicas. (13,18)

Se han desarrollado distintos andamios; biodegradables o permanentes hechos de materiales naturales (colágeno, ácido hialurónico y quitina), biológicos o sintéticos (ácido poliláctico, ácido poliglicólico, fosfato tricálcico, hidroxiapatita), libre o no de células, entre otros. (18) Para las terapias de regeneración pulpar se han utilizado coágulos a través de la inducción intencional de una hemorragia en el tejido periapical, con el fin de utilizar este coágulo como andamio e inducir factores de crecimiento derivados de plaquetas y células madre mesenquimales de la papila apical hacia el espacio del conducto para una posible regeneración del tejido pulpar. También se ha utilizado plasma rico en plaquetas (PRP) y fibrina rica en plaquetas (PRF), ambos con alta concentración de factores de crecimiento. Estos andamios mencionados son materiales autólogos, fáciles de preparar, se degradan con el tiempo y forman una matriz de fibrina tridimensional. (13,18)

Based on degradability of matrices ^[11]	Based on form ^[12]	Based on presence or absence of cells ^[13]
Biodegradable scaffolds	Solid blocks	Cell free scaffolds
Permanent or biostable scaffolds	Sheets	Scaffolds seeded with stem cells
	Porous sponges	
	Hydrogels (injectable scaffolds)	
Based on origin ^[1]		
Biological or natural scaffolds		Artificial or Synthetic scaffolds
Platelet rich plasma ^[14]		Polymers ^[1]
Platelet rich fibrin ^[15]		PLA
Collagen		PGA
Chitosan		PLGA
Glycosaminoglycans/hyaluronic acid		PCL
Deminerallized or native dentin matrix ^[1]		Bioceramics ^[1]
Blood clot ^[16]		Calcium/ phosphate materials
Silk ^[17]		Bioactive glasses
		Glass ceramics
PLA: Polylactic acid; PGA: Polyglycolic acid; PLGA: Polylactic-co-glycolic acid; PCL: Polyepsilon-caprolactone		

Clasificación de andamios. Gathani KM & Raghavendra SS. *Scaffolds in regenerative endodontics: A review (2016)*

- Plasma rico en plaquetas (PRP): es un concentrado de plaquetas autólogo (> 1 millón/ml; 5 veces más que el recuento plaquetario normal) y alta concentración de factores del crecimiento (PDGF, TGF- β , IGF, VEGF). Es capaz de formar una matriz tridimensional de fibrina la que ayudará a retener a factores del crecimiento. Se basa en que al tener altas concentraciones de plaquetas, también aumentará la cantidad de factores del crecimiento secretado por las mismas, lo que ayudará a la proliferación de las células mesenquimáticas, promoviendo la curación y regeneración de los tejidos. (18)
- Fibrina rica en plaquetas (PRF): es un concentrado de plaquetas de segunda generación. Se forma a través de un procedimiento clínico de centrifugado con velocidad y tiempo determinados, generando un producto con tres capas: plasma pobre en plaquetas acelulares, coágulo de PRF en nivel intermedio o inmunocentrado y fracción roja de eritrocitos. También contiene alta concentración de factores de crecimiento como PDGF, TGF β 1 e IGF. (18)

Blood clot	PRP	PRF
Lesser cytokines compared to PRP and PRF	Lesser cytokines than PRF	Maximum concentration of the cytokines
Rate of clot formation corresponds to inherent body clotting time	Addition of thrombin for conversion of fibrinogen to fibrin in PRP leads to drastic activation and rapid polymerization leading to dense network of monofibers poor in cytokine concentration	Slow physiological polymerization allows the formation of flexible three-dimensional fibrin network that supports cytokine enmeshment and cellular migration
Slower healing compared to PRP and PRF	Slower healing compared to PRP. Limited bone and dentine regeneration	Faster and stronger healing kinetics than PRP
Not rich in growth factors	Maximum release of morphogens occurs before the actual cell ingrowth, fewer signaling molecules are left for osteoblasts and odontoblasts from the surrounding tissues Inhibits differentiation of BMSC Fibrin matrix susceptible to washout in surgical field	Releases its growth factors steadily with the peak level reaching at 14 days corresponding to the growth pattern of periapical tissues Shows proliferation and differentiation of BMSCs Stronger stable fibrin matrix

PRP: Platelet-rich plasma; PRF: Platelet-rich fibrin; BMSCs: Bone mesenchymal stem cells

Características de los andamios naturales más comunes utilizados en la clínica.
Gathani KM & Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: A review (2016)

Factores de crecimiento

Corresponden a proteínas o polipéptidos que se unen a receptores específicos de membrana de las células dianas y que, como su nombre lo dice, están encargadas de controlar el crecimiento, diferenciación y metabolismo de las células. Presentan diferentes expresiones en cuanto al tiempo y espacio de los procesos de reparación. (19)

A través de procedimientos realizados en la terapia de regeneración pulpar se busca utilizar factores del crecimiento que se encuentran en las plaquetas, en el tejido dentinario y en la matriz de andamiaje. Se ha dicho que la matriz dentinaria es un reservorio potencial de moléculas bioactivas, por lo tanto, no debería considerarse como un tejido inerte.^{2,12} Se ha visto que estos factores de crecimiento, derivados de la matriz dentinaria, son capaces de promover la proliferación de células madre mesenquimales y dirigir las hacia un fenotipo similar a odontoblastos. (19)

Los factores de crecimiento claves para la formación de tejido pulpar y dentinario son: la proteína morfogenética ósea (bone morphogenetic protein) involucrado en la reparación del tejido óseo, el factor de crecimiento transformante-beta (TGF-β) el cual está involucrado en la diferenciación de odontoblastos y la estimulación de la matriz dentinaria y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) que tiene que ver con la regeneración de los tejidos.(17) A esta última función también se le asocian otros factores del crecimiento como el derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). (17,18)

Dentin-derived signaling molecules
Growth factors and cytokines
Bone morphogenetic protein 2, 4, and 7
Brain-derived neurotrophic factor
Epidermal growth factor
Fibroblast growth factor
Glial cell line-derived neurotrophic factor
Hepatocyte growth factor
Insulinlike growth factor 1 and 2
Nerve growth factor
Placenta growth factor
Platelet-derived growth factor
Transforming growth factor β 1, - β 2, and - β 3
Vascular endothelial growth factor
Siblings
Bone sialoprotein
Dentin matrix protein 1
Dentin phosphoprotein
Dentin sialoprotein
Matrix extracellular phosphoglycoprotein
Osteopontin
Other
Adrenomedullin
Immunoglobulin G, A, and M
Interleukin 8 and 10

Componentes bioactivos disponibles en la matriz dentinaria. Schmalz G. & cols (2017). Signaling Molecules and Pulp Regeneration

Influencia del microambiente del conducto radicular

El éxito en la terapia está directamente relacionado con la desinfección del microambiente de los conductos radiculares. El ambiente de los conductos radiculares va variando de acuerdo a la situación clínica en que se encuentre el diente afectado; necrosis pulpar aséptica, necrosis pulpar séptica con o sin lesión periapical. (19)

El microambiente en la biología se reconoce como “la ubicación anatómica determinada en la que se mantiene la naturaleza de las células “, por lo cual se ha evidenciado que la viabilidad de las células madre está críticamente influenciada por señales extrínsecas derivadas de este microambiente, así como también por factores de crecimiento, moléculas de adhesión, citoquinas, sistema nervioso, entre otros. Se sabe que el tejido pulpar se aloja en un microambiente libre de microorganismos, por lo cual, para que un procedimiento de regeneración pulpar tenga éxito el interior del sistema de conductos radiculares debe ser lo más parecido al original, esto, se hace verdaderamente difícil debido a la contaminación de un biofilm altamente organizado en patologías pulpares y/o periapicales de larga data. Un estudio ex vivo de Vishwanant *et. al* (2017) demostraron que las bacterias y subproductos son capaces de invadir tubulillos dentinarios de la porción radicular, a tal punto de resistir los procedimientos de limpieza y desinfección del conducto radicular. Se ha sugerido que los tratamientos de endodoncia regenerativa deben empeñarse a la desinfección del sistema de conductos radiculares, sin embargo, se debe tener en consideración la búsqueda de un equilibrio entre desinfección efectiva y viabilidad de las células madre mesenquimáticas en el interior del conducto, ya que estudios han observado que los procedimientos endodónticos de limpieza y desinfección de los conductos también podrían afectar a este

“microambiente”, alterando la proliferación de estas células y que va variando según los protocolos y materiales utilizados.(19)

El equilibrio entre una desinfección adecuada y la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células madre representa es fundamental para el éxito del tratamiento. La resolución de la infección y el proceso de la enfermedad sigue siendo el objetivo principal en REPs, como en cualquier procedimiento de endodoncia convencional. (19)

III) Endodoncia regenerativa en dientes inmaduros

Los procedimientos de endodoncia regenerativa (REP) surgen como la alternativa ideal para dientes con ápice abierto y necrosis pulpar (17), en respuesta del gran desafío que presentaba el tratamiento de endodoncia convencional en estos dientes, debido al difícil desbridamiento de las delgadas paredes dentinarias, aumentando el riesgo a sufrir fracturas en la zona cervical, dificultando su futura rehabilitación. (17)

Esta terapia con fundamentos biológicos está diseñada para reemplazar tejidos dentales dañados, así como dentina, pulpa y células de la misma.(20) ya que la necrosis pulpar en los dientes permanentes inmaduros da como resultado la detención del desarrollo radicular, dejando las paredes de la raíz delgadas, frágiles y susceptibles a fractura, con inminente pérdida del diente involucrado, es por esta razón que los resultados clínicos relacionados con los procedimientos de endodoncia regenerativa se hacen tan necesarios.(10,21)

La evidencia ha demostrado que sus resultados son altamente favorables, generando un cambio de paradigma ante los procedimientos tradicionales para estos casos, ya que el éxito en la resolución de signos y síntomas es comparable con las técnicas de apexificación con hidróxido de calcio y con MTA, pero además, se ha visto un mayor desarrollo radicular tanto en amplitud como longitud e incluso, algunos casos, respuesta pulpar positiva. (21)

Según la Asociación Americana y Europea de endodoncia este procedimiento está indicado para dientes con desarrollo radicular incompleto, necrosis pulpar e incluso lesión apical, para los cuales han avalado protocolos de procedimientos desde el año 2011, que, según nuevos estudios, se han ido modificando etapas con el fin de lograr mayores tasas de éxitos; se ha dicho que los casos fracasados se han debido a la falta de desbridamiento y desinfección del conducto radicular. (20)

Patogénesis de la necrosis pulpar en dientes permanentes con ápice abierto.

Se debe reconocer las características particulares que tienen los dientes permanentes inmaduros como su rica vascularización propiciada por una amplia cámara pulpar y un foramen apical de mayor diámetro, capaz de llevar efectivamente

componentes celulares y moléculas provenientes de la respuesta inmune al sistema de conductos radiculares, sumando, a la vez, una mayor capacidad en los mecanismos de defensa inmunológica que tienen los pacientes jóvenes, en comparación con los pacientes adultos. Debido a estas características se espera que los dientes permanentes inmaduros sean más resistentes a las lesiones cariosas o traumatismos dentoalveolares, por lo podría llevar más tiempo para que la pulpa se vuelva totalmente necrótica y desarrolle periodontitis apical. (19)

Ricucci & Siquiera (2017) reportan la falta de investigaciones o estudios capaces de describir los cambios patológicos que sufren la pulpa dental y estructuras apicales inmaduras, sobre todo en procesos de caries. (19) Aun así, estudios han establecido que la necrosis pulpar en dientes permanentes con ápice abierto puede causar la detención en el desarrollo de la raíz. Una de las causas más comunes de necrosis pulpar en estos dientes son las caries y los traumatismos dentoalveolares. Se ha dicho que una inflamación crónica y prolongada reduce, considerablemente, la capacidad de reparación pulpar, en cambio noxas agudas e intensas, como los traumatismos, pueden provocar isquemia total o parcial inmediato del suministro sanguíneo apical. La literatura, además, indica que ciertas anomalías en el desarrollo dentario podrían ser más susceptibles a la necrosis pulpar como dens evaginatus y dens invaginatus. (22)

En el estudio de Ricucci & Siqueira (2017) se determinó que si se pierde la vaina epitelial de Hertwig puede causar la detención del desarrollo radicular. En casos de gran inflamación pulpar se observó una reducción extrema en la población celular de la papila apical y además, la vaina epitelial de Hertwig se encontraba discontinua o ausente. En presencia de necrosis pulpar se observaron infiltraciones de distintos grosores de biofilm bacteriano, incluso en algunos casos invadía completamente el lumen del conducto y tubulillos dentinarios, tampoco se pudo identificar la presencia de papila apical, excepto en aquellos casos en los que aún había tejido pulpar vital en el tercio medio y apical, aun así, no fue posible observar la presencia de la vaina epitelial de Hertwig, lo que explicaría la detención del desarrollo radicular. Las conclusiones de este estudio sugieren que en presencia de inflamación prolongada y de infección con eventual necrosis afectarían la integridad de la papila apical y de la vaina epitelial; los casos de necrosis pulpar indicarían contaminación bacteriana, por lo tanto, en tratamientos de regeneración se debe hacer hincapié a las etapas de desinfección. (23)

Objetivos de la regeneración pulpar en dientes con ápice abierto

Esta técnica se ha desarrollado con el fin lograr que raíces cortas con paredes dentinarias delgadas y propensas a fracturas de los dientes inmaduros cuyo proceso radicular se ha detenido producto de necrosis pulpar, alcancen una mayor longitud y amplitud al formar tejido similar al pulpar, lograr una reducción de la sintomatología dolorosa y signos de inflamación, incluso reparación de los tejidos periapicales. (9)

La AAE recomienda que los tratamientos de regeneración pulpar en dientes con ápice abierto deben cumplir con los siguientes objetivos:(10)

- Principal: eliminación de sintomatología y evidenciar la reparación de tejido óseo.

- Secundario: aumento en el desarrollo radicular.
- Terciario: lograr una respuesta positiva a las pruebas de sensibilidad.

Protocolo de seguimiento clínico y radiográfico después de REPs en dientes con ápice abierto según la AAE.

Según la Asociación europea de endodoncia, los seguimientos deben realizarse a los 6, 12, 18 y 24 meses, posteriormente; una vez al año durante 5 años. Aun así recomienda un seguimiento de 3 meses en casos de infecciones rebeldes, signos inflamatorios difíciles de erradicar, por ejemplo; en casos de haber sido necesario dos o más sesiones de medicación, en casos de reabsorción radicular inflamatoria. (9)

Seguimiento clínico y radiográfico después de procedimientos de endodoncia regenerativa por la AAE (2013):

- El diente es asintomático y funcional.
- Evaluación radiográfica:
 - 6-12 meses**
 - ✓ Resolución de la radiolúidez periapical.
 - ✓ Puede ver un aumento del grosor de la pared dentinaria.
 - 12-24 meses**
 - ✓ Mayor espesor de la pared dentinaria.
 - ✓ Mayor longitud de la raíz.

IV) Endodoncia regenerativa en dientes permanentes maduros

Gracias a los procedimientos de endodoncia, los dientes permanentes maduros se pueden mantener en boca con funcionalidad, sin embargo, son desvitalizados, siendo susceptibles a reinfecciones y/o fracturas. La Asociación Americana de Endodncistas (AAE) ha realizado un gran esfuerzo para revascularizar dientes inmaduros permanentes en niños y adolescentes con diagnósticos que incluyen necrosis pulpar y/o lesión periapical. (17)

Clasificación de patologías pulpares e indicaciones REPs

Para realizar un tratamiento correcto e integral es necesario indagar en el diagnóstico pulpar de cada caso clínico que se nos presente, en endodoncia el diagnóstico correcto permite un tratamiento endodóntico adecuado. Los términos utilizados para la nominación de cada patología se asocian a condiciones clínicas particulares. La unificación de esta terminología ha sido un tema ampliamente discutido en el ámbito clínico y académico. El año 2008 se realiza un consenso respecto a ellas

por AEE en donde se realiza una estandarización de la terminología diagnóstica en endodoncia. Para lograr determinar un correcto diagnóstico es de suma importancia cuantificar la respuesta pulpar ante estímulos o pruebas diagnósticas que nos permita la detección del estado tisular. Para la detección de patologías periapicales de origen endodóntico es de vital importancia las imágenes diagnósticas, las cuales requieren cierto grado de sensibilidad por parte del clínico, ésta depende de la extensión de la lesión y la ubicación de la lesión dentro de la cavidad oral. (12,24)

Dentro de las patologías pulpares podemos encontrar las siguientes:

- Pulpa clínicamente normal: Categoría de diagnóstico clínico, donde el tejido pulpar se encuentra libre de síntomas y responde normalmente a las pruebas de sensibilidad pulpar.
- Pulpitis reversible: Diagnóstico clínico basado en hallazgos objetivos y subjetivos, indicando que la inflamación puede resolverse y la pulpa podría regresar a la normalidad.
- Pulpitis irreversible sintomática: Diagnóstico clínico basado en hallazgos subjetivos y objetivos, que indican que el tejido pulpar en proceso inflamatorio es incapaz de cicatrizar.
- Pulpitis irreversible asintomática: Diagnóstico clínico basado en hallazgos subjetivos y objetivos, que indican que la pulpa vital inflamada es incapaz de cicatrizar, con características adicionales como la carencia de sintomatología clínica. Sin embargo, el proceso inflamatorio puede avanzar hasta la necrosis.
- Hiperplasia pulpar: Patología de naturaleza proliferativa, atribuida a un proceso de irritación crónica de baja intensidad.
- Necrosis pulpar

Según la guía clínica de la AAE adaptada por la sociedad de endodoncia de Chile dentro de las opciones de tratamiento encontramos la regeneración pulpar. La principal indicación es en dientes con pulpa necrótica con o sin lesión apical, ya sea por caries o trauma dental que haya comprometido la vitalidad de la pulpa, con desarrollo radicular incompleto en longitud como cierre apical. La regeneración endodóntica reemplaza el tejido dañado por otro en el complejo dentino-pulpar y restaura las propiedades funcionales de los dientes afectadas. (25)

Patogénesis de la necrosis pulpar en dientes permanentes maduros

Los dientes con necrosis pulpar se definen como aquellos en los que el diagnóstico clínico indica muerte del tejido pulpar debido a la respuesta negativa de los test de sensibilidad y/o vitalidad. (26)

Una de las principales causas de la inflamación, fibrosis y necrosis de la pulpa es la caries. Es una enfermedad multifactorial que causa la penetración de bacterias y sus subproductos hacia la pulpa, generando una inflamación crónica en el tejido, lo que podría llevar de forma progresiva a la necrosis pulpar. Otra causa que puede provocar

la interrupción parcial o completa del flujo sanguíneo apical es el traumatismo dentoalveolar, cuando este flujo no es resultado puede provocar necrosis pulpar. (26)

Para diagnosticar esta patología se deben tener presente algunos hallazgos clínicos como, por ejemplo; alteración en la translucidez del diente, causada por la hemólisis de glóbulos rojos durante el proceso de descomposición del tejido. Existe un cambio de coloración de la corona, presencia de caries o restauraciones profundas, restauraciones desajustadas, microinfiltración, exposición al medio oral, historia de traumas, etc. Generalmente es asintomática, sin embargo, cuando la lesión progresa hacia los tejidos perirradiculares se podrán observar alteraciones en la densidad radiográfica. (24)

Lesión periapical asociada a necrosis pulpar

Cuando la necrosis pulpar progresa, puede provocar alteraciones en los tejidos periapicales y/o perirradiculares, manifestándose patologías como: absceso dentoalveolar agudo, absceso dentoalveolar crónico, entre otras. (24)

El absceso apical agudo es una progresión del proceso infeccioso y necrosis del tejido pulpar, caracterizada por su rápido inicio, dolor intenso y espontáneo, sensibilidad a la presión, formación de pus e inflamación de los tejidos circundantes. Se caracteriza por un dolor severo, constante y espontáneo, alta sensibilidad a percusión y palpación, sensación de extrusión del diente e inflamación en la zona debido a la colección purulenta localizada en el espacio subperióstico, que incluye planos y espacios faciales. La apariencia radiográfica variable, el espacio apical del ligamento periodontal y la lámina dura pueden presentar ligero ensanchamiento y/o pérdida de la continuidad. En otros casos, se relaciona a una lesión radiolúcida periapical, cuyo tamaño dependerá del tiempo de evolución. ((24)

El absceso dentoalveolar crónico es una reacción inflamatoria al proceso infeccioso intraconducto y/o a la necrosis pulpar séptica, caracterizada por su inicio gradual y la descarga intermitente de contenido purulento a través de un tracto sinuoso asociado. En cuanto a la parte radiográfica se observa una lesión radiolúcida asociada al ápice radicular, de tamaño variable, según la actividad osteoclástica presente. (24)

Las lesiones apicales observadas en las radiografías son lesiones provocadas por la osteólisis de células clásticas multinucleadas inducidas por macrófagos y polimorfonucleares, debido a la presencia de tejido pulpar necrótico infectado. (24)

Ortaviik estableció el "índice *periapical*" (PAI), el cual hace referencia al aspecto radiográfico de las lesiones apicales. En este índice se analiza los cambios que ocurren en la zona del periápice de dientes tratados endodónticamente: (27)

Tabla 2. Índice periapical (PAI), diseñado por Orstavik.

ÍNDICE PERIAPICAL (PAI) / DESCRIPCIÓN	
1	Periodonto apical normal
2	Cambios estructurales óseos indicativos, pero no patognomónico de periodontitis apical
3	Cambios estructurales óseos/poca desmineralización característico de periodontitis apical
4	Radiolucencia bien definida
5	Radiolucencia con cambios estructurales óseos en expansión irradiada

Índice periapical (PAI) por Orstavik. Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. *The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. Endod Dent Traumatol.*

Regeneración pulpar en dientes maduros con necrosis pulpar

La regeneración pulpar en dientes maduros ha sido un tema de interés en la última década. Para los casos de dientes con necrosis pulpar y lesiones apicales, el éxito clínico se evaluaría por la presencia o ausencia de signos/síntomas y la curación de las lesiones periapicales. Se plantea que si se regenera la pulpa en dientes maduros puede haber un sistema autoinmune capaz de reducir las reinfecciones en el sistema de conductos radiculares, lo cual sería una ventaja en comparación a la endodoncia convencional. (8)

Hasta el momento existen pocos estudios al respecto, uno de ellos es un ensayo clínico aleatorizado publicado el año 2020 por Brizuela *et. al.* el cual tenía como principal objetivo evaluar la seguridad y eficacia de células madre mesenquimales de cordón umbilical encapsulado en biomaterial derivado de plasma al realizar endodoncia regenerativa. En este estudio se trató con regeneración pulpar a 18 pacientes y un grupo control con la misma cantidad de casos tratados con endodoncia convencional asignados de forma aleatoria e iguales en los grupos experimentales, posteriormente realizaron un seguimiento de hasta 12 meses por otro dentista que no estaba involucrado con los procedimientos posteriores. Los resultados se midieron mediante flujometría láser de Doppler y con porcentaje de unidad de perfusión, pruebas clínicas, radiografías y cone beam a los 6 y 12 meses. Se encontró un 100% de eficacia en el grupo con regeneración pulpar, este éxito fue definido como permanencia del diente en boca, ausencia de dolor a percusión, permanencia o disminución del tamaño de la lesión apical. En cuanto a test de sensibilidad se encontró una respuesta positiva a test sensibilidad con frío de 6% a 56%, con calor de 0% a 28% y en la prueba de flujometría desde un 17% a un 50%. (2)

Justificación de la terapia

La mayoría de los estudios con respecto a los resultados clínicos y radiográficos de la regeneración pulpar en dientes maduros con lesiones periapicales se limita a informes de casos. Sin embargo, la evidencia emergente apoya la aplicación de REP en dientes maduros con necrosis pulpar. (8) En la actualidad, existen pocos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) que comparen la regeneración pulpar con la endodoncia convencional para el tratamiento de estos dientes, uno de estos estudios es

el de Arslan *et. al.* (2019) en el cual, la regeneración pulpar obtuvo un 92,4% de éxito, mientras que la tasa de éxito del tratamiento de endodoncia convencional fue de un 85%, aun así, la diferencia no fue estadísticamente significativa. En la mitad de los casos tratados con endodoncia regenerativa se encontró una respuesta pulpar positiva al someterlos a test de sensibilidad, lo cual es consistente con estudios realizados en dientes inmaduros. (8)

Dentro del sistema de conductos radiculares se puede observar inmunidad innata como natural killers, macrófagos, linfocitos, entre otros, esta actividad celular es imposible de recuperar posterior a un tratamiento de endodoncia convencional, sin embargo, la endodoncia regenerativa lo puede restaurar, ofreciendo un potencial inmunológico para combatir reinfecciones. Además, los tejidos regenerados pueden ser estructuralmente más resistentes a la fractura. En la siguiente tabla se muestran las diferencias entre los resultados de un tratamiento endodóntico convencional y otro regenerativo con los parámetros de objetivos, problemas clínicos, soluciones y resultados. (7)

TABLE 2. Comparison of Current Root Canal Therapy with Dental Pulp Regeneration

Approach	Current root canal therapy	Dental pulp regeneration
Goal	Eliminate space for bacterial recolonization	Restored native defense with natural killer cells, B and T lymphocytes, and antibodies
Clinical issues and solutions	Over- or underextension of root canal filling Thermal irritation	An injectable gel ensures complete fill of root canal; gelation within seconds Reduce radiographic exposure
Outcome	Nonvital teeth Susceptible to reinfections and fractures	Vital teeth Restored homeostasis and natural defense that may promote tooth survival

Comparación de los resultados entre el tratamiento de endodoncia convencional vs. Tratamiento de regeneración pulpar. He L, Kim SG, Gong Q, Zhong J, Wang S, Zhou X, *et al.* *Regenerative Endodontics for Adult Patients.* J Endod. 2017.

Dificultades y desafíos planteadas en REPs en dientes maduros

Las limitaciones de esta terapia son principalmente en la etapa de inducción del sangrado apical, ya que, en comparación con un diente permanente inmaduro existe, según algunos autores, una menor cantidad de células mesenquimáticas disponibles, una vía apical mucho más estrecha para la migración celular y una desinfección más difícil debido a la complejidad de la anatomía radicular. Además, se debe tener en consideración que, en estos casos, las células madre estimuladas por el sangrado apical provenientes de un tejido apical inflamado, médula ósea o ligamento periodontal, tienen baja capacidad para generar tejido pulpar altamente vascularizado e inervado y que su potencial de diferenciación disminuye, significativamente, con la edad. (2)

Por otro lado, Chrepa V *et. al.* (2015) tomaron muestras de sangre intraconducto a 20 pacientes entre 20 y 80 años, para luego aislar ARN y desencadenar una reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa cuantitativa, con el fin de identificar la expresión positiva de marcadores específicos de diferenciación como CD105, CD90,

CD73 y CD146 y negativa de CD45 que tienen como fin la detección de células madre mesenquimáticas. Los resultados indican que las células transferidas a los conductos radiculares por estimulación del sangrado apical poseen propiedades de células madre mesenquimáticas. Otros autores concuerdan e indican la presencia de células precursoras en tejidos periapicales inflamados. Los autores mencionados concluyeron que la abundancia relativa de marcadores de células mesenquimáticas no se correlacionó con la edad. El potencial de diferenciación de estas células es fundamental para los enfoques de ingeniería tisular, además de su presencia y abundancia relativa. (28)

Se han realizado muchas investigaciones respecto a células madre en dientes maduros, Diógenes et al (2013) postula que dichas células se pueden encontrar en diferentes tipos de tejidos en los llamados “nichos de células madre”, donde se ha observado que en tejidos de origen mesenquimático como por ejemplo hueso, pulpa dental, ligamento periodontal, entre otros, pueden tener una población enriquecida de células madre adulta, las cuales poseen más restricciones en cuanto a su capacidad de diferenciarse clasificándose como multipotenciales. Las decisiones clínicas que se tomen deben basarse en la evidencia sobre los diversos productos químicos e intervenciones mecánicas en las células madre, andamios y factores de crecimiento siempre manteniendo las condiciones de desinfección para la correcta proliferación de dichas células. También se menciona que el tejido generado en la parte de la pulpa dental aún es histológicamente cuestionable. (13,29)

Para que una regeneración pulpar sea exitosa depende en gran medida de la formación de vasos sanguíneos (revascularización) gracias al sangrado apical que se produce, por lo tanto, el diámetro apical cobra una gran importancia. Antes se pensaba que los dientes maduros no tendrían buen pronóstico por el tamaño apical que poseen a diferencia de los dientes inmaduros, mencionando que el éxito de la regeneración pulpar disminuye considerablemente si el foramen es mejor a 1 mm, pero esto ha cambiado según nuevos estudios al respecto. Laureys et al (2013) realizaron un estudio clínico en dientes de animales donde concluyeron que el foramen apical parece no ser un factor decisivo para la revascularización exitosa y el crecimiento de un tejido nuevo luego del procedimiento, puesto que se obtuvo una revascularización incluso en los de tamaño menor a 1 mm, incluido 0.32 mm que es el diámetro promedio apical de dientes maduros humanos. (30)

Una revisión de la literatura realizada por Fang Y et. Al (2017) tuvo como objetivo evaluar si el diámetro apical de dientes con pulpa necrótica afecta los resultados del tratamiento de endodoncia regenerativa y determinaron el tamaño apical mínimo para que se produzca una adecuada revascularización pulpar, encontrando que los diámetros apicales menores a 1 mm lograron éxito clínico luego del tratamiento de endodoncia regenerativa, los dientes con diámetros entre 0.5- 1.0 mm alcanzaron una tasa de éxito clínico más alta, que puede estar relacionada con otros factores como por ejemplo la

edad del paciente, etiología de la necrosis pulpar, radiolucidez apical, técnicas de procedimiento, seguimiento y en la muestra propiamente tal, por lo tanto, se podría realizar REPs sin necesidad de ensanchar el diámetro apical. (31)

Otro de los desafíos planteados en la literatura es la histología del tejido formado en terapias de regeneración pulpar puesto que hay dificultades en la caracterización precisa que ha impedido la identificación de la naturaleza de los tejidos formados después de la terapia de regeneración pulpar. En un estudio realizado por Austah O. et. Al. analizaron cortes histológicos con hematoxilina- eosina y tinción inmunohistoquímica en dientes sometidos a REPs, demostrando presencia de estructuras vasculares y linfáticas, así como marcadores de células inmunitarias que indican una regeneración pulpar inmunocompetente, también observándose tejido similar a dentina en partes del diente. Las mismas muestras sometidas a imágenes de micro-CT muestra que las intensidades de píxeles no muestran una diferencia estadísticamente significativa entre el tejido nativo y el tejido formado después de REPs, también se observaron zonas con más densidad ósea similar al hueso. Esto es de suma relevancia puesto que el complejo dentino-pulpar juega un papel esencial durante las lesiones pulpares y el sistema de protección frente a ellas y al realizar REPs en dientes se podría estar logrando un tejido muy similar en características. (32)

Cuadro comparativo de las técnicas de REPs en dientes maduros con ápice cerrado y lesión apical expuestos en los estudios clínicos controlados aleatorizados publicados a la fecha.

	Estudios
--	-----------------

Aspectos clínicos/ensayos		Brizuela C y cols: Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial. J Dent Res. 2020 Mayo	Al-kateb y cols: Quantitative Assessment of Intracanal Regenerated Tissues after Regenerative Endodontic Procedures in Mature Teeth Using Magnetic Resonance Imaging: A Randomized Controlled Clinical Trial. J Endod. 2020 May	Jha y cols: A Regenerative Approach for Root Canal Treatment of Mature Permanent Teeth: Comparative Evaluation with 18 Months Follow-up. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry 2019 May-June	Arslan y cols: Regenerative Endodontic Procedures in Necrotic Mature Teeth with Periapical Radiolucencies: A Preliminary Randomized Clinical Study. J Endod. 2019 July
Año de publicación		2020	2020	2019	2019
Criterios diagnósticos	Diagnóstico pulpar y apical	Necrosis pulpar y periodontitis apical	Necrosis pulpar y lesión apical.	Necrosis pulpar y lesión apical	Necrosis pulpar y periodontitis apical (evidencia radiográfica)
	Instrumentos para determinar diagnóstico	Láser doppler, Endo Ice	Radiografía digital preoperatoria con software. Digital. Test frío con Etil Chloride en Spray y Digitest pulp vitality Tester para test de vitalidad.	Radiografías y uso de índice periapical	Pulpometro, radiografías y programa Imagen J (Versión 1.41; Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD) para medir el cambio del tamaño de la lesión entre el período pre y posoperatorio.

	Pruebas utilizadas	Test vitalidad flujometría láser doppler, test sensibilidad a frío.	Test sensibilidad al frío y test vitalidad pulpar eléctrica. Examen clínico, profundidad de sondaje, dolor a percusión y palpación. Resonancia magnética preoperatoria.	Test de sensibilidad al frío y test eléctricos. Test de percusión.	Test eléctrico, pruebas análogas para medir dolor, reparación apical a través de una proporción de la medición de píxeles entre corona/lesión preoperatoria vs. la postoperatoria
Criterios de inclusión y exclusión	Criterios inclusión	<p>Incisivos, caninos y premolares mandibulares con necrosis pulpar y periodontitis apical que no responden a test de sensibilidad pulpar térmico y eléctrico, diente restaurable con resina compuesta, sin necesidad de PFU.</p> <p>Pacientes 16-58 años que hayan firmado consentimiento informado.</p> <p>Pacientes sin antecedentes sistémicos relevantes o con patología crónica controlada.</p>	<p>Pacientes adultos, hombres y/o mujeres de 20-40 años, libres de enfermedades sistémicas. Dientes maduros anteriores maxilares con diagnóstico de necrosis pulpar y lesión periapical (periodontitis apical asintomática y absceso dentoalveolar crónico)</p>	<p>Pacientes entre 9 y 15 años, independiente del sexo o el diente involucrado, con formación radicular completa, con respuesta negativa a test de sensibilidad, y eléctricos, infección periapical y evidencia radiográfica de patología periapical (índice PAI de Orstavik mayor o igual a 3) . Dientes que puedan ser aislados.</p>	<p>Rango etario entre 18 a 30 años, sin antecedentes sistémicos relevantes ni alergias, solo dientes con un conducto; es decir anteriores y/o premolares, definitivos con cierre apical. diagnóstico de necrosis pulpar y una puntuación de lesión apical menor o igual a 3 de acuerdo a la clasificación de Orstavik</p>

	<p>Criterios exclusión</p>	<p>Dientes tratados con endodoncias, con reabsorción severa, pacientes con morbilidad clase III o dens invaginatus, dientes con historias de avulsión, con evidencia de fractura, que no puedan ser aislados correctamente y dientes que tengan más de un conducto.</p> <p>Pacientes sin número de contacto durante el estudio, que no estuvieran disponibles para un seguimiento por un periodo de 12 meses, pacientes que serán sometidos a tratamiento de ortodoncia en los siguientes 12 meses, pacientes con alergia a algún medicamento utilizado durante el estudio, pacientes embarazadas o con lactancia materna, fumadores pesados. Pacientes con historia de enfermedad del sistema inmune. Pacientes que estuvieron en tratamiento de inmunosupresión con drogas de quimioterapia 3 meses antes del estudio.</p>	<p>Pacientes con marcapasos, alergias a medicamentos o antibióticos. Pacientes con dientes con movilidad, alambres de acero inoxidable, brackets e implantes.</p>	<p>Pacientes con enfermedad sistémica, dientes con formación radicular incompleta, con antecedentes de uso de antibióticos en el último mes o con alergia conocida a cualquiera de los componentes de la pasta antibiótica triple.</p>	<p>Mujeres embarazadas, pacientes con periodontitis crónica generalizada, dientes sin tratamiento de endodoncia previo, curvatura del conducto mayor a 25°, lesiones apicales con diámetro menor a 5mm, saco periodontal mayor a 3mm y dientes con anomalías en el desarrollo (ej: dens invaginatus, surcos palatogingivales)</p>
--	-----------------------------------	--	---	--	---

	Número de muestra	36	18	30	56
Protocolo clínico	Anestesia utilizada	Primera sesión con lidocaína 2% con epinefrina 1:100,000 Septodont	Primera cita lidocaína 2% con epinefrina 1:100.000 Septodont. Segunda cita mepivacaína al 3% sin vasoconstrictor Septodont.	No informa el tipo de anestesia en la primera sesión. Segunda sesión uso de mepivacaína al 3%	Primera sesión de grupo REPs: infiltrativa 1.8ml articaína. Segunda sesión Grupo REPs: Isocaine al 3% (sin vasoconstrictor)
	Aislamiento absoluto	Si	Si	Si	Si
	Sistema de limas	Limas rotatorias reciproc VDW según instrucciones del fabricante	Limas rotatorias continuas protaper next hasta tamaño X3 (grupo de prueba) y X5 (grupo control).	Limas rotatorias protaper universal Dentsply. Para preparación del tercio apical uso de limas K hasta# 25-30 (técnica SealBio patentada por Shah et al.). Para segunda sesión: se realiza sobre instrumentación intencional con la lima K#20 para inducir sangrado, dando dos o tres vueltas en sentido horario (retiro en sentido antihorario) del reloj.	Limas reciprocantes NITI(#25 y #40 NIC NiTi-Files RC; Shenzhen Superline Technology; Guangdong, China) y limas manuales de acero inoxidable (#45- # 80 Jensen JP-1 K; Bahadir Dis Malzemeleri, Estambul, Turquía). Permeabilización lima K#10,

<p>Medición longitud de trabajo</p>	<p>Se realizó con localizador apical Root ZX, Morita y verificado con radiografía periapical.</p>	<p>Se determinó hasta ápice radiográfico con ayuda de localizador apical electrónico y un soporte de sensor universal XCP-DS-Fit, Denstply.</p>	<p>Localizador apical Propex II (Dentsply) y una lima K# 15 + radiografías.</p>	<p>LAE + confirmación radiográfica</p>
<p>Irrigantes utilizados</p>	<p>Irrigación con 20 ml hipoclorito de sodio al 2.5% con sistema Endoactivator Denstply. Segunda sesión 20 ml EDTA 17%</p>	<p>20 mL de hipoclorito de sodio al 1% utilizando agujas de ventilación lateral (25-30 G). Enjuague final en segunda sesión con 20 mL de EDTA 17% durante 1 minuto.</p>	<p>Uso de irrigación a presión negativa (Endovac, Discus dental), usando hipoclorito de sodio al 2,5% (NaOCl). Irrigación para retiro de medicación uso de EDTA al 17%</p>	<p>Uso de jeringa 30G 3 mm sobre longitud de trabajo. 2 ml hipoclorito de sodio 1% para irrigar en PBM, eliminación pasta ATB con agua destilada y ultrasonido + 5 ml de hipoclorito 1% por 1 minuto + 2 ml de EDTA al 5% por 1 min. + 5 mL de agua destilada</p>

	<p>Medicación</p> <p>Hidróxido de calcio Hertz.</p>	<p>Hidróxido de calcio ultracal Xs (ultradent) 2 mm antes del ápice radiográfico según instrucciones del fabricante</p>	<p>Uso de pasta antibiótica 1 o 2 semanas</p>	<p>Para evitar cambio de coloración de la corona; se usa un adhesivo de resina (Futurabond U; Voco, Cuxhaven, Alemania) sin grabar sobre las paredes de la cavidad y tercio coronal del conducto.</p> <p>Medicación con pasta antibiótica triple (doxiciclina, metronidazol y ciprofloxacina en los tercios medio y apical durante 3 semanas</p>
<p>Temporización</p>	<p>Temporización con ionómero de vidrio.</p>	<p>Temporización con material restauración provisorio Dentsply Sirona</p>	<p>No informa</p>	<p>Grupo REPs primera sesión: mota de algodón esteril + CAVIT G (3M).</p> <p>Grupo REPs segunda sesión: bolita de algodón húmeda sobre el MTA y se restauró la cavidad Cavit G (3M)</p>

<p>Obtención de células madre</p>	<p>Células madre de cordón umbilical humano e inducción de sangrado apical limas K file #8 a 3 mm más de longitud de trabajo.</p>	<p>Inducción del sangrado sobreobturado conductos girando una lima K precurvada n #25 2-3 mm más allá del ápice radiográfico</p>	<p>Células madre zona periapical a través de la inducción de sangrado por sobre instrumentación</p>	<p>Células madre zona periapical, a través de la inducción del sangrado apical.</p>
<p>Andamiaje</p>	<p>Biomaterial derivado de plasma pobre en plaquetas</p>	<p>Sangrado apical unos minutos para esperar formación de coágulo.</p>	<p>Sangrado apical</p>	<p>Sangrado apical a través de la formación del coágulo utilizando por 5 min una bolita de algodón estéril de 3 mm en el conducto.</p>
<p>Obturación</p>	<p>Sangrado apical controlado, preparado PPP y células madre de cordón umbilical, membrana de colágeno, biodentine, restauración de resina compuesta.</p>	<p>Sangrado apical, Biodentine, restauración de ionómero de vidrio modificado con resina fotopolimerizable como base y restauración de resina compuesta.</p>	<p>Sangrado apical + cemento a base de sulfato de calcio (Cavit G) en la cavidad de acceso y se condensó en el tercio cervical de los conductos.</p>	<p>Sangrado apical + MTA blanco (Cerkamed MTA1; Wojciech, Nisko, Polonia) a 3 mm por debajo de la unión amelocementaria.</p>
<p>Restauración definitiva</p>	<p>Resina compuesta Filtek Z350 Xt universal.</p>	<p>Resina compuesta Nexcomp.</p>	<p>No informa tipo de restauración.</p>	<p>Resina compuesta (Universal Restorative 200, 3M ESPE). (al día siguiente de la segunda temporización)</p>

	Control de resultados	6- 12 meses	1, 3, 6, 9 y 12 meses	6,12 y 18 meses	Seguimiento durante un año.
Análisis de resultados	Criterios de evaluación	<p>Porcentaje perfusión, dimensión de la lesión y compromiso de la cortical</p> <p>Criterios de éxito: El diente permanece en boca, sin dolor a percusión, lesión apical de igual tamaño, disminución de ésta o aumento no mayor de 0.1 mm.</p> <p>Criterios secundarios: cambios en hueso cortical y pulpar (prueba sensibilidad pulpar)</p>	<p>En ambos grupos se utilizó resonancia magnética para medir la intensidad de la señal del tejido regenerado a los 3, 6. 12 meses tanto en tercio medio como en apical. Exámenes clínicos, pruebas de sensibilidad pulpar y radiografías periapicales en intervalos de tiempo sucesivo.</p>	<p>Evaluación de: reparación periapical a través del Índice periapical o PAI, presencia o ausencia de signos/ síntomas como: dolor espontáneo, presencia de tracto fistuloso, hinchazón, movilidad, profundidades de sondaje, sensibilidad a la percusión o/y palpación. a los 18 meses consideraron como reparación: disminución de la radiolucidez apical y normalidad clínica. Consideraron como enfermedad: la persistencia de la lesión apical sin cambios con o sin signos clínicos anormales.</p>	<p>Evaluación clínica: nivel del dolor, dolor a la palpación o percusión, inflamación, tracto fistuloso, disconformidad del paciente por cambio de coloración de la corona, vitalidad del diente tratado, calidad de la restauración definitiva. Evaluación radiográfica: a través de programa Image J (ausencia de la lesión: reducción de la lesión en un 20%. Agrandamiento de la lesión: mayor a 20%. Incierto: no se puede definir si aumentó o disminuyó de tamaño)</p>

<p>Resultados</p>		<p>Sin efectos adversos en ambos grupos, 100% eficacia clínica luego de 12 meses de seguimiento. En grupo REPs se midió flujo con Láser doppler y reveló incremento de 60-78%. Test de sensibilidad a temperatura aumentó (frío y calor).</p>	<p>Los 18 dientes estaban libres de síntomas y con curación de las lesiones periapicales. Sin diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones de resonancia magnética entre dientes contralaterales normales y tejido regenerado. Más del 60% de los casos recuperaron sensibilidad pulpar luego de 12 meses. El resultado de REPs no se vio alterado por tamaño de foramen apical.</p>	<p>El tiempo necesario para realizar el tratamiento de REPs fue significativamente menor que el tiempo requerido para endodoncia convencional. Ambos grupos mostraron resultados igualmente favorables a los 18 meses.</p>	<p>Resultados clínicos y radiográficos favorables en el 92,3% para REPs. No hay diferencias estadísticamente significativas (p. 05) entre resultados de REPs VS. endodoncia convencional. La mitad de los dientes tratados con REP respondieron a la prueba de test eléctrico.</p>
--------------------------	--	---	--	--	--

Materiales y métodos

Componente estadístico- científico del futuro ensayo controlado clínico aleatorizado

Pregunta de investigación

¿Es la regeneración pulpar mejor o igual a la endodoncia convencional en cuanto a resultados clínicos y radiográficos en el tratamiento de dientes permanentes maduros con necrosis pulpar con o sin lesión apical?

Elementos PICO de la pregunta de investigación clínica: (PICO)

- **Paciente (P):** dientes permanentes maduros con diagnóstico clínico de necrosis pulpar y lesión periapical.
- **Intervención (I):** Regeneración pulpar (protocolo autólogo)
- **Comparación(C):** Endodoncia Convencional (tratamiento “*Gold Standard*”)
- **Outcome/resultado (O):** resolución de signos y síntomas, más resultados secundarios y/o terciarios.

Hipótesis nula

No hay diferencias estadísticamente significativas entre la terapia de endodoncia convencional y la terapia autóloga de endodoncia regenerativa en la resolución de signos y síntomas con recuperación de signos de sensibilidad y vitalidad pulpar de dientes permanentes maduros con necrosis pulpar y lesión periapical

Hipótesis de trabajo

La terapia autóloga de endodoncia regenerativa mostrará superioridad estadísticamente significativa en la resolución de signos y síntomas con recuperación de signos de sensibilidad y vitalidad pulpar en dientes permanentes maduros con necrosis pulpar y lesión periapical.

Objetivos

Objetivo general

Comparar el éxito clínico y radiográfico en cuanto a la resolución de signos y síntomas con recuperación de signos de sensibilidad y vitalidad pulpar de la terapia autóloga de regeneración pulpar versus endodoncia convencional en el diente permanente maduro con necrosis pulpar con lesión apical en un periodo de tiempo de 12 meses.

Objetivos específicos

- Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en la resolución de signos y síntomas de la enfermedad entre el protocolo autólogo de REPs y endodoncia convencional a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento postoperatorio.

- Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en la resolución radiográfica de la lesión apical entre tratamiento de REPs y endodoncia convencional.
- Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de la resolución de la enfermedad periapical tanto para el tratamiento de REPs y endodoncia convencional.
- Evaluar la efectividad del protocolo autólogo de la terapia de endodoncia regenerativa en la recuperación de sensibilidad pulpar por medio de test térmico frío (Endolce, Coltene®) a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento postoperatorio.
- Identificar si existen diferencias en los resultados según características propias de cada caso como: tipo de diente afectado, tamaño de la lesión apical, lima apical maestra.

Población de estudio

La población de estudio corresponderá a personas que asisten a atención odontológica en las dependencias clínicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso y que necesiten un tratamiento endodóntico por presentar un diente permanente maduro anterior o posterior con diagnóstico de necrosis pulpar con lesión periapical durante el año académico 2023-2024. La clínica odontológica está ubicada en Subida Carvallo 211, Playa Ancha, Valparaíso.

Cálculo de tamaño muestra

Aplicando la fórmula de tamaño muestral de dos proporciones., se tiene en consideración los siguientes antecedentes:

- Tipo de ensayo clínico que demuestre superioridad
- Tamaño del efecto estimado para el *outcome* principal de 80% en dientes tratados con el tratamiento endodóntico estándar basado en lo reportado en distintos trabajos ([Ng et al. 2007-2008](#), [Marquis et al. 2006](#), [Friedman et al 2004](#), [Orstavik et al. 2004](#), [Hoskinson et al. 2002](#))
- Tamaño del efecto estimado para el *outcome* principal de 92% en dientes tratados con el tratamiento alternativo basado en lo reportado por [Arslan et al. 2019](#) (estudio de diseño clínico y metodológico similar al estudio en diseño)
- Probabilidad de cometer error tipo I del 0,05%
- Potencia de la prueba 80%
- Porcentaje de pérdidas esperado del 15%

Tamaño muestral de 114 dientes a tratar por cada rama.

Diseño de investigación

Tipo de estudio

- *Ensayo clínico controlado aleatorizado de ramas paralelas y superioridad*: Estudio que tiene como característica principal que el investigador asigna de forma aleatoria la exposición o tratamiento a un grupo homogéneo de personas separadas en grupo control e intervenido con la nueva terapia o tratamiento.

Características del estudio a realizar

- **Tipo de ensayo**: Intervención terapéutica o de terapia.
- **Registro de protocolo**: Código Identificador **NCT05305417** en ClinicalTrials.gov.
- **Entorno y duración del ensayo**: Clínicas odontológicas de la Facultad de Odontología, Universidad de Valparaíso ubicada en Altamirano subida Carvalho #211, Playa Ancha, Valparaíso, Chile. El estudio tendrá una duración de 24 meses durante los años académicos 2023 y 2024.

Intervenciones

- **Tipo de intervención**:
 - **Intervención experimental** activa, protocolo autólogo de la terapia de endodoncia regenerativa.
 - **Intervención control**: activa, se escoge el tratamiento “Gold standard” para comparar el efecto de la intervención experimental.
- **Asignación**: asignación aleatoria.
- **Mecanismo para asegurar la asignación aleatoria**: Asignación aleatoria simple centralizada. Habrá una coordinación para que personal administrativo del equipo de investigación tenga la responsabilidad de generar una secuencia aleatoria por computador e indicar al personal clínico vía telefónica a que rama del estudio se asigna el próximo participante.
- **Enmascaramiento**: Triple ciego. Los pacientes no tendrán conocimiento a que grupo serán asignados, los investigadores evaluadores de resultados no tendrán conocimiento de que intervención recibieron los participantes en evaluación y los investigadores analizadores de resultados no tendrán conocimiento de que grupo corresponden los datos.
- **Seguimiento**: control clínico y radiográfico a los 3, 6 y 12 meses a partir de las intervenciones.
- **Criterios para interrumpir o modificar las intervenciones**: Se interrumpirán las intervenciones en los siguientes escenarios:
 - Si el/la participante desea salir del estudio. En tal caso el participante recibirá la terapia estándar de endodoncia convencional para resolver sus signos y síntomas.

- Si se rompe el enmascaramiento de el/la participante. En tal caso el participante recibirá la terapia estándar de endodoncia convencional para resolver sus signos y síntomas.
- Si se desarrolla algún accidente asociado al acceso y/o instrumentación del sistema de conductos radiculares como perforación coronaria, perforación radicular y/o fractura de instrumentos intraconducto que signifiquen una disminución significativa en el pronóstico de la terapia asignada. En tales casos, se realizará el tratamiento y/o manejo estándar indicado para la situación clínica con el fin de brindar el mejor manejo endodóntico del diente tratado.

Plan de muestreo

- No probabilístico.
- Muestreo por conveniencia: Pacientes que acuden a atención odontológica en la facultad de odontología Universidad Valparaíso, calle Altamirano subida Carvallo 221, Playa Ancha. Derivados a tratamiento de endodoncia a especialidad durante un periodo de 12 meses.
- La determinación del tratamiento a realizar para cada sujeto de estudio se realizará asignándoles, a cada uno, un número entero, distribuyéndolos en un listado, sin orden ni preferencia. Luego, se seleccionará, de forma aleatoria, el primer número de partida (#1) para recibir el tratamiento convencional. Posteriormente; se asignará el tratamiento de REPs al número #2 al sujeto de estudio que siga al #1 en el listado realizado con anterioridad, luego el tratamiento de endodoncia convencional para el #3 y así sucesivamente, intercalando el tratamiento convencional y REPs hasta terminar la asignación de toda la muestra. La asignación aleatoria del número #1 se realizará a través de la página: <https://www.random.org/>.

Control del riesgo de sesgo

Con el fin de cumplir con las especificaciones solicitadas para obtener un ensayo clínico aleatorizado completo, se utilizará la “lista de comprobación de la información” de Consort 2010. Con respecto al control de riesgo de sesgos, esta investigación estará basada en el capítulo 8 del “Manual de Cochrane revisiones sistemáticas de intervenciones” 2011, los 5 tipos de sesgos se presentan en la siguiente tabla.

Tipo de sesgo	Descripción	Dominios relevantes en la herramienta de la Colaboración "Riesgo de sesgo"
Sesgo de selección.	Diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan.	Generación de la secuencia. Ocultación de la asignación.
Sesgo de realización.	Diferencias sistemáticas entre los grupos en cuanto a la atención que se proporciona, o en la exposición a factores diferentes de la intervención de interés.	Cegamiento de los participantes y del personal. Otras amenazas potenciales a la validez.
Sesgo de detección.	Diferencias sistemáticas entre los grupos en cómo se determinaron los resultados.	Cegamiento de los evaluadores de resultado. Otras amenazas potenciales a la validez.
Sesgo de desgaste.	Diferencias sistemáticas entre los grupos en los abandonos de un estudio.	Datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.	Diferencias sistemáticas entre los hallazgos presentados y no presentados.	Notificación selectiva de los resultados (ver también Capítulo 10).

Esquema de clasificación frecuente para el sesgo. Manual de Cochrane revisiones sistemáticas de intervenciones 2011. Capítulo 8, pág. 206.

Control del riesgo de sesgo en la investigación

- 1) **Sesgo de selección.** Se asignará de forma aleatoria los sujetos de prueba a los dos grupos de estudio; grupo A que corresponde al grupo control (tratamiento de endodoncia convencional) y grupo B el cual es el grupo intervención o de terapia (REPs). El procedimiento a realizar será:
 - a) Se enlistará hacia abajo a los sujetos de estudio, sin orden ni preferencia determinada.
 - b) A través de la página <https://www.random.org/> se seleccionará el número #1 de dicha lista de forma aleatoria, quien pertenecerá al grupo A.
 - c) Posteriormente, al tener el número #1, el sujeto que está bajo el primero en la lista será el número #2 y se asignará al grupo B.
 - d) Teniendo el número #2, el siguiente será el número #3 y se asignará al grupo A, así, sucesivamente, hasta completar y asignar a todos los sujetos a los grupos A o B de forma intercalada.
 - e) Esta asignación la deberá realizar un tercero, que no tenga el rol de clínico tratante ni evaluador de los resultados.

- 2) **Sesgo de performance.** Para evitar este tipo de sesgo, el paciente no tendrá conocimiento de qué tratamiento se realizó en el diente de estudio. Para ello, deberá tener conocimiento, bajo un consentimiento informado firmado que deberá ser explicado las veces que éste necesite. No hay forma de lograr

enmascaramiento con el clínico tratante, pero éste no tendrá participación en la asignación de los sujetos de estudios a los grupos A o B. Otras acciones:

- Para asegurar el enmascaramiento de los participantes a ambos grupos se les tomará una muestra de sangre periférica vía punción venosa (cara interna del antebrazo) para ocultar la asignación al momento de la ejecución de la terapia experimental ya que esta requiere la elaboración de un andamio autólogo de fibrina rica en plaquetas (PRF) a partir del centrifugado de una muestra de sangre venosa periférica.
- Se entregará toda la información del paciente por escrito para evitar que los clínicos conversen en voz alta sobre las intervenciones -ni del estudio- para evitar que de manera directa o indirecta se entregue información adicional al paciente sobre la intervención en ejecución y esto signifique una abrir el cegamiento del participante
- Para asegurar el enmascaramiento de los evaluadores de resultados, la planilla de registro de resultados clínico-radiográficos estará encriptado con un código de identificación de la ficha clínica del participante, manteniendo oculta la intervención recibida por el participante.
- Para asegurar el enmascaramiento de los analizadores de resultados, el análisis de datos se trabajará en base a los registros en la planilla de recolección de resultados la cual mantendrá oculta la intervención recibida por cada participante.

- 3) **Sesgo de detección.** Este sesgo será controlado a través de un evaluador externo pero con los conocimientos suficientes para evaluar los resultados clínicos de signos y síntomas posteriores a la terapia. Este evaluador no deberá tener participación en la asignación de pacientes a cada grupo ni en el tratamiento realizado, además, no podrá tener conocimiento del tratamiento realizado a los sujetos de estudios, su intervención será solamente de observación, determinando síntomas y signos clínicos.
- 4) **Sesgo atrición.** Se deberá tener conocimiento y dejar constancia del porqué los pacientes han abandonado el tratamiento o los controles posteriores al mismo.
- 5) **Sesgo de informe o de publicación.** Con el fin de asegurarse que los resultados publicados tengan concordancia con los resultados buscados desde un inicio, el protocolo de investigación deberá ser publicado con anterioridad. La investigación pasará por revisiones y tutorías constantes de docentes con conocimiento y capacitados en el tema, para asegurar que se respeten los resultados buscados. Además de ser aceptado por el comité de ética de la Universidad Valparaíso facultad de odontología.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Pacientes sistémicamente sanos o enfermedades de base controladas (ASA I y II).
- Dientes con ápice cerrado.
- Dientes no vitales de una sola raíz y un conducto (anteriores o premolares).
- Dientes con lesión apical (percusión positiva y/o fístula activa/inactiva y/o lesión osteolítica apical a la radiografía periapical) menor a 10 mm.
- Dientes con posibilidad de recibir un tratamiento rehabilitador con buen pronóstico.

Criterios exclusión

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con incompatibilidad para toma de sangre periférica vía punción venosa.
- Pacientes con periodontitis crónica generalizada.
- Dientes con historia de terapia endodóntica previamente iniciada
- Curvatura mayor de 25° de radio.
- Dientes con conductos calcificados.
- Dientes con exudado permanente que no se puede contener.
- Dientes con daño dental a nivel coronario extenso que impida restauración adhesiva.
- Dientes con signos de fractura radicular u otras condiciones clínicas que impida la rehabilitación definitiva del diente posterior a la intervención experimental o control.
- Dientes con anomalías de desarrollo (por ejemplo: dens invaginatus o surco palatogingival).
- Dientes que tengan lesión apical extensa igual o mayor a 10 mm (medidos en radiografía).
- Pacientes que serán sometidos a tratamientos de ortodoncia en los próximos 12 meses.
- Pacientes que hayan utilizado fármacos inmunosupresores o quimioterapia al menos 3 meses antes del estudio.

Estrategias para mejorar el cumplimiento y adhesión a los protocolos de intervención.

- Para ambos grupos, al día siguiente de la primera sesión clínica se hará un llamado telefónico a cada uno de los participantes para tomar conocimiento de su estado de salud y reforzar las medidas farmacológicas y no farmacológicas permitidas para el manejo sintomatología post-operatoria.

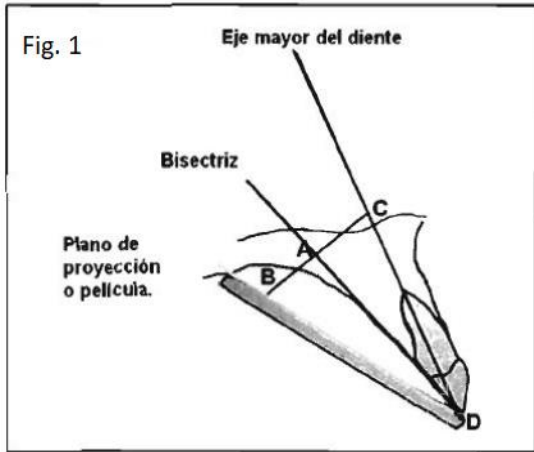
- Para ambos grupos, un día antes de la segunda sesión clínica se hará un llamado telefónico a cada uno de los participantes para dar aviso de su hora de tratamiento y confirmar asistencia.

Protocolo para toma de radiografías y análisis radiográfico:

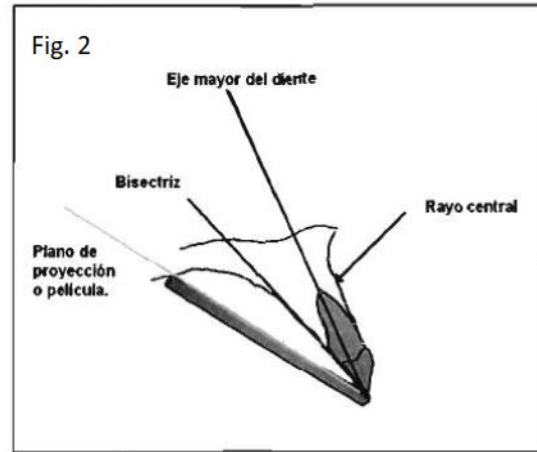
Estandarización de radiografías.

La técnica radiográfica de imágenes digitalizadas a observar en esta investigación será la técnica retroalveolar que es utilizada para la observación completa del diente desde la raíz hasta la corona y su tejido óseo circundante.(33) De esta técnica, se utilizará la subclasificación retroalveolar bisectal o periapical, utilizada en la Clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso, tomada por funcionarios de la facultad con título técnico profesional como técnico en enfermería (TENS) o técnico en odontología (TONS), capacitados (as) y en conocimiento de la toma de imágenes radiográficas.

La técnica retroalveolar bisectal está basada en un principio geométrico isométrico de Cieszynski, el cual se basa en el teorema de los triángulos semejantes el cual dice *“dos triángulos son semejantes cuando tienen dos ángulos iguales y un lado en común”*, esto es aplicable, en la toma de una imagen radiografía retroalveolar, cuando el haz de rayos X pasa perpendicular a una bisectriz (la que formará los dos triángulos iguales) entre el diente y el eje mayor de la película radiográfica, (34) por lo que sus requerimientos son: que la dimensión mayor de la película debe ir en relación al eje longitudinal del diente, quedando en íntima relación con su cara palatina o lingual, sobresaliendo unos 5 milímetros aproximadamente de la corona, que paciente mantenga una posición vertical y recta de su cabeza para maxilar superior; que plano bipupilar sea paralelo al suelo y para maxilar inferior; que una línea imaginaria entre tragus y comisura labial también sea paralela al suelo, además, se exige una angulación establecida del cabezal del haz de rayos según el tipo de diente a radiografiar. (34) Gracias a esto, se podrá obtener una imagen más fidedigna con la menor distorsión posible.



Teorema de los triángulos iguales.



Ley de Cieszynski.

Esquema sobre plano de proyección del haz de rayos en relación con el diente y bisectriz. Ricardo Urzua N. Técnicas radiográficas dentales y maxilofaciales: aplicaciones. Caracas, Venezuela: Amolca 2005

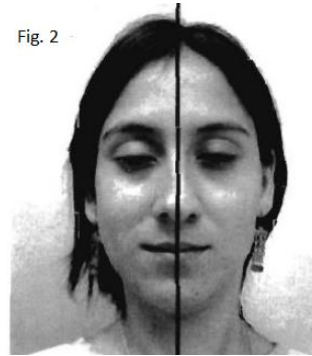
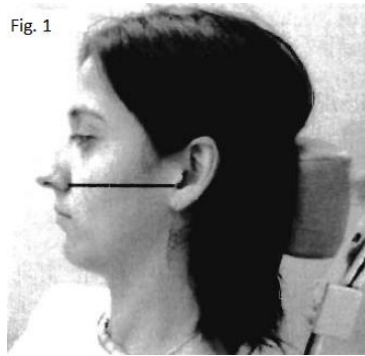
Figura 1: Teorema de los triángulos iguales o semejantes. “Dos triángulos son semejantes cuando tienen dos ángulos iguales y un lado en común. Formación de triángulo ABD y ADC.

A: Bisectriz trazada,

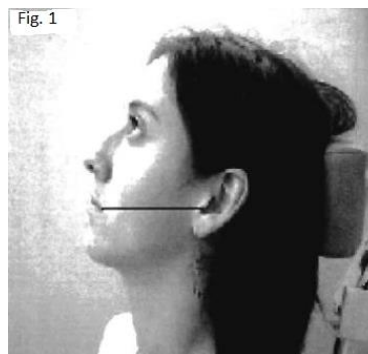
B: Eje mayor de la película radiográfica

C: Eje mayor del diente

Figura 2: Ley de Cieszynski. “El rayo central debe ser perpendicular a la bisectriz del ángulo formado por el eje mayor del diente y la película, pasando por el ápice del diente”



Posición de la cabeza del paciente que debe tener de acuerdo con la toma de radiografías retroalveolares para dientes superiores. Ricardo Urzua N. Técnicas radiográficas dentales y maxilofaciales: aplicaciones. Caracas, Venezuela: Amolca 2005



Posición de la cabeza del paciente que debe tener de acuerdo a la toma de radiografías retroalveolares para dientes superiores. Ricardo Urzua N. Técnicas radiográficas dentales y maxilofaciales: aplicaciones. Caracas, Venezuela: Amolca 2005

	Incisivos	Caninos	Premolares	Molares
Maxilar superior	+45 a +50	+50 a +55	+35 a +40	+25 a +30
Maxilar inferior	-15	-20	-10	0 a -5

Cuadro resumen sobre la angulación que debe tener el cabezal de rayos X para la toma de radiografías retroalveolares periapicales según el tipo de diente. Ricardo Urzua N. Técnicas radiográficas dentales y maxilofaciales: aplicaciones. Caracas, Venezuela: Amolca 2005

Calibración.

En primera instancia se hará una reunión entre los residentes tesisistas, con el fin de discutir los criterios de evaluación clínica para signos de inflamación, infección, cambios de coloración de la corona clínica, test de sensibilidad y test de percusión, estos criterios serán en función a los postulados cohen en vías de la pulpa, quien en su bibliografía hace referencia y describe de forma detallada cada uno de estos tópicos. Se establecerán los criterios para el registro en la ficha clínica de lo analizado en la clínica. La calibración será realizada con ayuda de la jefa de la especialidad de endodoncia, la Dra. A.C, Cirujano Dentista de la Universidad de Valparaíso y director del curso de especialización en Endodoncia, Escuela de Graduados de la Facultad de Odontología, con la cual se llegará a un consenso para poder identificar la presencia o no de patología pulpar/periapical de acuerdo con los los signos y síntomas registrados.

Posteriormente los residentes tesisistas, de manera individual, realizarán un análisis de radiografías digitalizadas anónimas, dentro de las dependencias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso, con el fin de poder identificar la presencia de lesiones apicales e índice de Orstavik según el tamaño de la lesión. Se guardarán las fichas de registro durante 15 días. Luego volverán a analizar las mismas radiografías digitalizadas anónimas y registrar lo observado, sin tener acceso a las respuestas anteriores. Finalmente, junto con la Dra. A.C se realizará un análisis de las respuestas dadas, con el fin de corroborar la calibración de los tesisistas de forma inter-observador y extra-observador. Para esto se utilizará el índice Kappa

Concordancia.

Para analizar la concordancia de los observadores con respecto a la evaluación de las variables vinculadas con la investigación se usará el índice de Kappa. Para este estudio se considerará aceptable un índice de Kappa mayor a 0,61, que según Landis y Koch; lo categorizan como bueno.

Variable cualitativa

Índice de Kappa

$$k = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

Índice de Kappa

Según Landis and Koch (1977) categorizaron los diferentes valores del índice de Kappa para darle una interpretación más práctica.

Valores de Kappa	Tipo de concordancia
< 0	Muy mala
0 - 0,2	Mala
0,21 - 0,4	Mediocre
0,41 - 0,6	Moderada
0,61 - 0,8	Buena
0,81 - 1	Muy buena

Valoración del coeficiente kappa. Fuente: Landis y Koch, 1977.

Protocolo clínico de la Universidad de Valparaíso para tratamiento de endodoncia convencional con sistema mecanizado recíprocante (WaveOne Gold o WOG) a utilizar

Presentación de limas Wave One Gold:



Set de limas WaveOne Gold (Dentsply). Steinfort K. WaveOne Gold: La nueva apuesta de Dentsply Sirona. Canal abierto. 2017; 35(1) 4-10

- **Lima Small (amarilla):** facilita la instrumentación de conductos muy curvos o atrésicos. Lima #10 llega con resistencia a LE-1mm.
- **Lima Primary (roja):** se usa en la mayoría de los casos. Lima #15 llega con resistencia a LE-1mm.
- **Lima Medium (verde):** Lima # 20 llega con resistencia a LE-1mm.
- **Lima Large (blanca):** Lima #25 llega con resistencia a LE-1mm.

PRIMERA SESIÓN ENDODONCIA CONVENCIONAL

Realizar aislamiento absoluto de diente a tratar utilizando goma dique, arco de young, clamp adecuado y barrera gingival.

1. Necropulpectomía:

- Técnica anestésica profunda del diente a tratar.
- Una vez aislado y desinfectado el campo y con la apertura endodóntica realizada lavar la cámara pulpar con hipoclorito de sodio al 5,25%.
- Localizar la entrada a los conductos radiculares y realizar el desbridamiento de los restos pulpares necróticos radiculares con limas K #10 ó 15 a LE – 1mm.
- Lavado con hipoclorito de sodio al 5,25 % y luego suero.
- Secado con conos de papel estériles de un diámetro adecuado a LE-1 mm.

2. Selección de la lima:

- Exploración de los conductos con lima K#10 y medir longitud de conducto con LAE

- Opciones en el momento de la exploración:
 - En caso de explorar conductos con lima K#10 y si ésta llega con resistencia a la longitud establecida con el LAE, debe seleccionar la lima SMALL.
 - En caso de explorar conductos y lima K#10 queda holgada en su interior, cambiar a la lima K#15 y si ésta llega con resistencia a la longitud establecida con el LAE, debe seleccionar la lima PRIMARY.
 - En caso de explorar conductos y lima K#15 queda holgada en su interior, cambiar a la lima K#20 y si ésta llega con facilidad a la longitud determinada con LAE, debe seleccionar la lima MEDIUM.
 - En caso de explorar conductos y lima K#20 queda holgada en su interior, cambiar a la lima K#25 y si ésta llega con facilidad a la longitud determinada con LAE, debe seleccionar la lima LARGE.
 - En caso de explorar conductos y lima K#25 quede holgada en conducto, es decir; que LAI sea mayor a una lima K# 25, se ocupará lima Wave One Large y posteriormente se procederá a aumentar PBM con limas K manuales hasta llegar a MAF (master apical file o lima maestra), que corresponde a la última lima utilizada para realizar la preparación biomecánica del tercio apical del conducto.

3. Acceso radicular:

- Seleccionada la lima WaveOne Gold; a través de movimientos de in-out avanzando de 2 a 3mm se realizará la preparación de los 2/3 coronales.
- Cada dos o tres movimientos se debe limpiar la lima con gasa esteril.
- Recapitular con la lima K #10 e irrigar, abundantemente.
- La irrigación profusa se realizará con hipoclorito de sodio al 5,25% a través de jeringas monojet con salida lateral rellenas con 5ml del irrigante, calibrada a - 3mm de la longitud determinada con LAE.

2. Odontometría:

- Establecer el instrumento apical inicial (IAI).
- Uso de localizador apical electrónico (LAE) y confirmar con radiografía de control de longitud, para establecer la longitud final de trabajo.
- Considerando la anatomía, diagnóstico y diámetro inicial de la constricción apical.
 - En dientes con diagnóstico de necropulpectomía:

LT = medición determinada por LAE - 0,5 mm

3. Preparación del tercio apical:

Para conductos normales o estándar:

- Determinada la longitud de trabajo (LT) final.
- Con la misma lima seleccionada anteriormente, a través de movimientos de in-out avanzando de 2 a 3 mm hasta alcanzar la LT establecida.
- Cada dos o tres movimientos se debe limpiar la lima con gasa esteril.
- Recapitular con la lima K #15 e irrigar, abundantemente.

- La irrigación profusa se realizará con hipoclorito de sodio al 5,25% a través de jeringas monojet con salida lateral rellenas con 5ml del irrigante, calibrada a - 3 mm de LT.

Para conductos muy amplios:

- Para conductos amplios se seleccionará lima Large según las indicaciones del fabricante, siguiendo los mismos pasos indicados anteriormente.
- Posteriormente se procederá a aumentar PBM con limas K manuales con técnica Balanceada de Roane, es decir; penetración de la lima al interior de conducto en giro de 90° a 180° en sentido horario, rotación en sentido antihorario en 120° con ligera presión apical, para realizar corte dentinario y posteriormente en sentido horario retirar lima para proceder a la etapa de limpieza.
- Se procederá a aumentar el calibre de la lima hasta encontrar MAF (última lima utilizada, en la preparación biomecánica, que se ajusta en el tercio apical del conducto radicular a longitud de trabajo.)
- Mientras se realiza PBM se debe recapitular, entre limas, con la lima K #10 e irrigar, abundantemente irrigación.
- La irrigación profusa se realizará con hipoclorito de sodio al 5,25% a través de jeringas monojet con salida lateral rellenas con 5ml del irrigante, calibrada a - 3 mm de LT.

4. Ultrasonido:

- Protocolo UV: activación de hipoclorito por 1 minuto. Se utiliza una punta fina de ultrasonido a potencia media, según el equipo ultrasónico que se esté ocupando, que debe llegar de forma holgada a LT- 3 mm, generando una irrigación ultrasónica pasiva (sin contactar las paredes dentinarias).

5. Medicación intraconducto y temporización coronaria:

- Posterior a la preparación del tercio apical. Preparar en una loseta una mezcla de hidróxido de calcio con suero, cuya consistencia debe ser de "pasta"
- Embeber una lima K#15 con dicha pasta, llevar al conducto a LT y empacar pasta medicamentosa en su interior.
- Colocar una "pelotita" pequeña de teflón en el interior del conducto y temporizar.
- La temporización se hará según protocolo Universidad de Valparaíso con doble sellado; es decir; encima de teflón aplicar porción de fermín y encima cemento ionómero de vidrio de autopolimerización.
- Envaselar restauración de ionómero de vidrio y controlar oclusión con papel articular.

SEGUNDA SESIÓN

La segunda sesión se realizará 7 días después de la primera sesión. Anestesiarse usando lidocaína al 2% cuya técnica dependerá de cada caso clínico. Realizar aislamiento absoluto de diente a tratar utilizando goma dique, arco de young, clamp adecuado y barrera gingival.

6. Retiro de restauración temporal y medicación:

- Con turbina y piedra redonda de diamante de alta velocidad realizar apertura y retiro de restauraciones temporales. Retirar teflon.
- Permeabilizar conducto con lima K#10 y K#15.
- Irrigar profusamente con hipoclorito de sodio al 5.25% con jeringa monojet rellena con 5ml de irrigante.
- Repaso PBM con lima MAF.
- Uso de ultrasonido: 1 minuto con hipoclorito y 1 minuto con EDTA
- Asegurar que medicamento intraconducto haya sido eliminado por completo utilizando una lima K y que su punta salga limpia.
- Lima K a utilizar debe ser aquella cuyo ISO en su punta sea igual que la lima WaveOne Gold utilizada:
 - Lima SMALL = Lima K 20
 - Lima PRIMARY = Lima K 25
 - Lima MEDIUM = Lima K 35
 - Lima LARGE = Lima K 45

7. Selección del cono para la obturación:

- Selección del cono WaveOne Gold según la lima WaveOne Gold utilizada para la PBM o según última lima manual utilizada en caso de ser conducto muy amplio, debe superar la "Triple Prueba":
 - a) Visual: el cono de gutapercha debe medir la misma longitud de trabajo.
 - b) Táctil: Sentir ligera resistencia al traccionar o al retirar el cono.
 - c) Radiográfica: Con el cono dentro del conducto se tomará la radiografía de control de preobturación, donde se evaluará su ajuste.

10. Protocolo de irrigación final previo a la obturación radicular:

- El cono maestro debe estar sumergido en solución desinfectante (NaOCl al 5.25% o CHX al 2%) por 1 - 2 minutos.
- Irrigar con jeringa monoject el conducto radicular con 3 ml de Hipoclorito al 5,25%, activación con ultrasonido a media potencia.
- Luego con 3 ml de suero fisiológico.
- 1 ml de EDTA al 17% por 1 minuto o con 1 ml EDTA al 10% durante 2 minutos, activación con ultrasonido a media potencia.
- Finalmente, con 3 ml de suero fisiológico.
- Secar con conos de papel estéril.

11. Obturación:

Técnica de cono único; en caso de conductos normales/atrésicos:

- *En caso de conductos normales o estándar:* Embeber el cono WaveOne Gold con cemento Bioroot, el cual debe estar preparado según las instrucciones del fabricante, de modo tal que las paredes del conducto queden “barnizadas” y zona apical quede sellada con el cemento, no con el cono de gutapercha, por lo cual debe:
 - Embeber gran cantidad de cemento en el cono.
 - Una vez insertado en el interior del conducto, realizar movimientos de in-out permitiendo el ingreso del biocerámico hacia la zona apical.
 - Posteriormente ajustar el cono a la longitud deseada.
- Corte de la gutapercha, con un instrumento transportador de calor. El corte de la gutapercha debe realizarse en el límite amelo-cementario.
- Realizar compactación vertical mediante un Plugger o atacador con movimientos verticales pero cuidando de no generar mucha presión vertical.
- Limpieza de la cámara pulpar, con alcohol, eliminando el cemento residual y los restos de gutapercha.
- Secado de la cavidad con motas de algodón.

Técnica de condensación lateral; en caso de conductos amplios:

- *En caso de conductos amplios:* selección de cono taper 0.2, embeber cono maestro con cemento Bioroot, preparado según las instrucciones del fabricante, de modo tal que las paredes del conducto queden “barnizadas” y zona apical sellada con el cemento; no con el cono de gutapercha, por lo cual debe:
 - Embeber gran cantidad de cemento en el cono.
 - Una vez insertado en el interior del conducto, realizar movimientos de in-out permitiendo el ingreso del biocerámico hacia la zona apical.
 - Posteriormente ajustar el cono a la longitud deseada.
- Selección de condensador spreader para realizar:
 - El Instrumento debe llegar holgado a Lt -3mm, ya que es el cono primario y cemento los que deben sellar zona apical.
 - Debe ser de grosor mayor que con los accesorios, nunca menor.
- Realización de técnica de condensación lateral:

- Introducir instrumento spreader a Lt - 3mm del conducto radicular y realizar movimientos energéticos de lateralidad (para generar espacio entre paredes dentinarias y cono maestro).
 - En espacio generado por los movimientos de lateralidad, debe ingresar conos accesorios de menor número que cono maestro y de spreader utilizado.
 - Repetir pasos hasta que el spreader no penetre más de 1mm en el conducto.
- Corte de la gutapercha, con un instrumento transportador de calor. El corte de la gutapercha debe realizarse en el límite amelo-cementario.
 - Realizar compactación vertical mediante un Plugger o atacador con movimientos verticales pero cuidando de no generar mucha presión vertical.
 - Limpieza de la cámara pulpar, con alcohol, eliminando el cemento residual y los restos de gutapercha.

12. Restauración:

- Sellar zona más próxima con ionómero.
- Restauración con composite.
 - Si el diente posteriormente necesita una restauración indirecta será derivado a rehabilitación oral en la facultad de odontología UV.
- Retire el aislamiento.
- Control de oclusión con papel articular.
- Radiografía de control de obturación.

Protocolo clínico de la Universidad de Valparaíso para regeneración pulpar (REPs) a utilizar

PRIMERA SESIÓN

Aplicar la técnica anestésica profunda del diente a tratar con anestesia 2%. Realizar aislamiento absoluto de diente a tratar utilizando goma dique, arco de young, clamp adecuado y barrera gingival.

1. Necropulpectomía:

- Una vez aislado y desinfectado el campo y con la apertura endodóntica realizada lavar la cámara pulpar con hipoclorito de sodio al 5.25%.
- Localizar la entrada a los conductos radiculares y realizar el desbridamiento de los restos pulpares necróticos radiculares con limas K #10 ó 15 a LE – 1mm.
- Lavado con hipoclorito de sodio al 1.5% y luego suero.
- Secado con conos de papel estériles de un diámetro adecuado a LE-1 mm.
- Retirar el tejido pulpar necrótico o suelto utilizando limas K #10 o #15.

2. Acceso radicular:

- Se realizará el acceso radicular con lima SX, XA o similar a $\frac{2}{3}$ de la longitud de estudio y medición inicial con LAE.

3. Odontometría:

- Establecer el instrumento apical inicial (IAI).
- Uso de localizador apical electrónico (LAE) y confirmar con radiografía de control de longitud, para establecer la longitud final de trabajo.
- Considerando la anatomía, diagnóstico y diámetro inicial de la constricción apical.
 - En dientes con diagnóstico de necropulpectomía:
LT = medición determinada por LAE a 00 mm del ápice.

4. Preparación del tercio apical:

- Con limas K, según caso clínico, debe desbridar las paredes dentinarias con precaución eliminando la mayor cantidad de tejido orgánico sin eliminar demasiada dentina para preservar los factores de crecimiento.
- Una vez determinada la lima apical inicial o LAI (primera lima que se ajusta en tercio apical a longitud de trabajo), se realizará PBM convencional. En el último lavado con hipoclorito activar el irrigante con ultrasonido por 1 minuto.
- Irrigación hipoclorito de sodio al 1.5%, 1 ml de EDTA 17% y suero.

5. Ultrasonido:

- Protocolo UV :1 minuto con hipoclorito y 1 minuto con EDTA. Se utiliza punta de ultrasonido a muy baja potencia que llegue de forma holgada a LT- 3 mm a una potencia baja.

6. Medicación intraconducto y temporización coronaria:

- Preparar en una loseta estéril una mezcla de hidróxido de calcio con suero, cuya consistencia debe ser de "pasta"
- Embeber una lima K#15 con dicha pasta, llevar al conducto a LT y empacar pasta medicamentosa en su interior. Compactar con condensadores largos calibrados.
- Sellado temporal: doble sellado, 3 a 4 mm de material temporal (fermin, coltosol o similar) y cemento ionómero de vidrio.

SEGUNDA SESIÓN (15 días después):

- Evaluación del caso clínico y de repetir sesión de medicación según diagnóstico y sintomatología.
- Toma de muestra de sangre en pabellón.
- Anestesia sin vasoconstrictor, es decir; mepivacaina o lidocaína al 3%.
- Aislamiento absoluto con clamp, goma dique y arco de Young.

7. Retiro de restauración temporal y medicación:

- Con turbina y piedra redonda de diamante de alta velocidad realizar apertura y retiro de la restauración temporal.
- Permeabilizar conducto con lima K#10 y K#15.
- Repasar PBM con lima MAF; suavemente por las paredes dentinarias para eliminar completamente medicación intraconducto.
- Irrigación con hipoclorito de sodio al 1.5%. Puede usar ultrasonido:1 minuto con hipoclorito y 1 minuto con EDTA al terminar PBM.
- Irrigación con solución salina fisiológica.
- Retirar exceso con conos de papel.

8. Estimulación del sangrado apical y uso de autoinjerto de fibrina rica en plaqueta:

- Previo a la incorporación de andamios utilización de ultrasonido con protocolo UV:1 minuto con hipoclorito y 1 minuto con EDTA.
- Estimulación de sangrado apical mediante la trefinación apical utilizando una lima K# 10 o #15 a LT +3 mm, hasta lograr sangramiento.
- Dejar que el conducto se llene de sangre hasta 2 mm por debajo del margen gingival, esperar a que se forme coágulo durante 15 min.
- Rellenar canal con autoinjerto de fibrina rica en plaquetas (PRF)
 - **PARA LA FORMACIÓN DE PRF:**
 - Toma de muestra sanguínea en pabellón UV.
 - Venopunción en el brazo dos tubos de tapa roja de 4 ml.
 - Centrifugación sin aditamentos, utilizando el protocolo de Choukroun 3.000 RPM por 10 min.
- Una vez obtenido el PRF; manipular cuidadosamente la parte más cercana a la roja y dividirla en trozos pequeños para llevar al diente.
- Condensar suavemente hacia apical con un plugger y luego con lima maestra se va controlando que se rellene el conducto, la longitud de la lima se va acortando.
- Rellenar hasta llegar a la cámara pulpar.

9. Sellado coronario:

- Sellado coronario con biocerámico (Biodentine de Septodont, realizando preparación según fabricante) por sobre PRF en cámara dentaria.
- Sellar zona más próxima a la restauración de Biodentine con ionómero.
- Restauración con composite.
 - Si el diente posteriormente necesita una restauración indirecta será derivado a rehabilitación oral en la facultad de odontología UV.
- Control de oclusión con papel articular.
- Retirar el aislamiento.
- Radiografía de control de obturación.

Protocolo de cuidados posteriores a las intervenciones

Al finalizar las sesiones clínicas a ambos grupos se les entregarán las mismas indicaciones de cuidado farmacológico y no farmacológico con el objetivo de aliviar la sensibilidad post operatoria. Estas serán:

Cuidado no farmacológico:

Durante el periodo del tratamiento los cuidados con la restauración temporal del diente serán:

- Evitar comer por el lado donde está la restauración temporal.
- Evitar comer alimentos extremadamente duros por dicha zona.
- Si hay desalojo de la restauración temporal se le indicará acudir a la facultad para reposición de la misma, lo antes posible con protocolo de desinfección y medicación intraconducto correspondiente.
- Se le mencionará y dejará por escrito al paciente que cualquier sintomatología durante o posterior al tratamiento se contacte con los investigadores principales del estudio.

Cuidados farmacológicos:

- Para tratar sintomatología de dolor postoperatorio:
 - Meloxicam 15 mg comprimidos, 1 comprimido cada 24 horas por 3 días.
 - Clonixinato de lisina 125 mg comprimidos, 1 comprimido cada 6 horas por 3 días.
- Para tratar signos de infección; como fluxión de cara:
 - Amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg comprimidos, 1 comprimido cada 12 horas por 7 días.
 - En caso de alergia a penicilina: Azitromicina 500 mg comprimidos, 1 comprimido cada 24 horas por 5 días.

**No se permitirán otras intervenciones para cada grupo que las estipuladas en este protocolo.*

Protocolo de seguimiento para corroborar éxito de las intervenciones y reportar eventos adversos

- Primer control clínico: 7 días post operatorio.
- Segundo control clínico: 3 meses post operatorio.
- Tercer control clínico y radiográfico: 6 meses post operatorio.
- Cuarto control clínico y radiográfico: 12 meses post operatorio.
- Un control clínico y radiográfico cada 12 meses desde el primer año postoperatorio.

**Los pacientes deberán contar con un contacto con los clínicos con el fin de reportar eventos adversos espontáneos, que estén fuera del protocolo de seguimiento. Además, los investigadores principales deberán gestionar atención oportuna para garantizar la atención clínica necesaria para tratar dicho efecto adverso.*

Resultados esperados

Primarios:

1. Mantenimiento de diente funcional en boca con ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, cumplido un año de seguimiento.

Secundarios:

1. Reducción o mantención radiográfica de lesión apical evaluada a los 6 y 12 meses después de la intervención.
2. Estéticamente aceptable, sin cambios de coloración en la corona clínica.
3. Recuperación de la sensibilidad pulpar en dientes sometidos a endodoncia regenerativa.
4. Recuperación de la vitalidad pulpar en dientes sometidos a endodoncia regenerativa.

Terciarios:

1. Relación costo/beneficio del tratamiento,
2. Tratamientos menos invasivos.
3. Tiempo de trabajo utilizado.

Parámetros a controlar para determinar el éxito de los tratamientos de endodoncia convencional y regenerativa

Parámetros clínicos a evaluar:

1. Signos:

- Cambio de coloración de la corona clínica.
- Infección (presencia de tracto fistuloso).
- Inflamación de los tejidos circundantes.
- Calidad de la restauración coronal: satisfactoria o insatisfactoria.
- REP: respuesta positiva o negativa a test de sensibilidad pulpar.

2. Síntomas:

- Nivel de dolor (pre y post operatorio).
- Dolor a percusión horizontal y vertical.
- Dolor a palpación de tejidos blandos circundantes.

Parámetros radiográficos a evaluar:

- Radiografías periapicales estandarizadas pre y post operatoria.
- Programa en computador como el *Klonk Image Measurement para windows versión 15.1.2* para medir el cambio del tamaño de lesiones apicales en las radiografías de pre y post tratamiento.
- Puntuaciones de lesiones apicales:
 - Ausencia de lesión periapical: espacio periodontal menor de 0.5 mm.
 - Reducción de lesión apical: cuando la lesión radiográfica postoperatoria fuera menor en un 20% de la preoperatoria aproximadamente.
 - Agrandamiento lesión periapical: cuando la lesión radiográfica postoperatoria fuera mayor en un 20% de la preoperatoria aproximadamente
 - Incierto: no puede definirse de acuerdo a lo anterior.
- Continuidad del espacio periodontal y lámina dura.

**Los parámetros de éxito clínico y radiográficos serán medidos según la AAE y estudios complementarios, lo cual está detallado en la sección "Resultados de la endodoncia convencional" en marco teórico (páginas 6-9).*

Análisis estadístico

Los datos recopilados se analizarán mediante métodos de estadística descriptiva y estadística inferencial para conocer la distribución de los datos, realizar contraste de hipótesis y establecer correlación entre variables independientes y dependientes.

- **Las variables categóricas serán descritas como:**
 - Frecuencias absolutas
 - Porcentajes
- **Las variables continuas serán descritas como:**
 - Mediana

Para comparar el tratamiento de ambos grupos se utilizará la prueba de Fisher evaluando la independencia entre variables categóricas (éxito, fracaso, respuesta a sensibilidad pulpar y compromiso periapical) y las variables continuas (tamaño de la lesión). Las diferencias entre ambos tratamientos se evaluarán mediante la prueba de Mann-Whitney con un grado de significancia de 0.05 a través del programa STATA y Excel.

Método de recolección de datos

Los datos relativos a la identificación de los participantes, a los resultados de exámenes de laboratorio, de las intervenciones realizadas y de los resultados de las mismas, así como las variables a analizar, serán recopilados en la ficha clínica (ANEXO

1) que será identificada con el nombre del/la participante y se encriptará su identidad utilizando el rut sin código verificador para identificar la ficha clínica, código que se utilizará para identificar la planilla de evaluación de resultados sobre la cual los evaluadores y analizadores de resultados trabajarán con el objetivo de resguardar la confidencialidad e identidad de los/las participantes para posteriormente ser analizados de manera enmascarada.

Protocolo del estudio

Fuentes y métodos de recolección de las muestras

Los pacientes de la muestra serán aquellos que acudan a la facultad de odontología Universidad Valparaíso derivados a la especialidad de endodoncia segundo año que necesiten tratamiento en diente anterior o premolar de un solo conducto.

Se realizará en primera instancia un examen por teleodontología para completar la primera parte de la ficha electrónica y coordinar la atención con el o la paciente. Posteriormente, se agendará una evaluación clínica y radiográfica del o los dientes a tratar, con el fin de tener claridad del caso clínico. Antes de ingresar a clínica se le aplicará triage Covid y en el caso de ser negativo se podrá proceder al examen. En dicho examen se realizará: test de sensibilidad pulpar con Endoice, pruebas de dolor a percusión vertical-horizontal y dolor a fondo de vestíbulo a la palpación. Para complementar el diagnóstico el paciente debe contar con una radiografía periapical del diente a tratar. Todo estará registrado en la ficha clínica del estudio (Anexo 1).

Una vez confirmado el diagnóstico del diente se explicará al paciente, de forma detallada, el estudio con ambas propuestas de tratamiento y qué es lo que se está buscando. Se procederá a firmar un consentimiento informado informando nuevamente de forma escrita los protocolos de tratamiento, beneficios, posibles complicaciones y costos. Una vez aceptado dicho consentimiento informado, se podrá realizar el tratamiento.

A cada paciente se le asignará un número para realizar la asignación a grupo control o grupo intervención REPs (detallado en sección de muestreo). Posteriormente se realiza protocolo clínico de la Universidad Valparaíso para endodoncia convencional o REPs. Todos los procedimientos se registrarán en ficha clínica electrónica de la base de datos de la facultad de odontología de la Universidad de Valparaíso.

Los controles y seguimientos clínicos del paciente se realizarán a la semana, a los 3 meses, a los 6 meses y 12 meses. Los controles radiográficos se realizarán al momento de terminar el tratamiento, a los 6 y 12 meses. Los tratamientos serán costeados por los pacientes que asistan a la Universidad Valparaíso.

Variables de estudio

Definición de variables primarias:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valores	Tipo y escala de medición	Instrumento
Terapia de endodoncia convencional	Procedimiento clínico que tiene como objetivo la resolución de síntomas y signos producidos por afección pulpar y/o periapical, a través de la preparación y desinfección del sistema de conductos radiculares, pero también de la obturación del mismo con materiales inertes e inorgánicos como lo es la gutapercha asegurándose de su sellado tridimensional, evitando la microfiltración bacteriana.	Grupo control del estudio, en el cual se trata el sistema de conductos radiculares, desinfectados y obturados con gutapercha y cemento sellador.	Grupo A	Variable independiente. e. Cualitativa	Ficha clínica
Terapia de regeneración pulpar	Procedimiento clínico con base biológica, fundamentado con la ingeniería tisular, que tiene como objetivo la resolución de síntomas y signos producidos por afección pulpar y/o periapical, a través de la preparación mínima y desinfección del sistema de conductos radiculares, buscando reemplazar el tejido dental perdido, por medio de la estimulación de células madre, factores de crecimiento y uso de andamios.	Grupo experimental del estudio, en el cual se trata el sistema de conductos radiculares, desinfecta y rellena con material biológico basados en ingeniería tisular (andamio, factores de crecimiento y células madre)	Grupo B	Variable independiente. e. Cualitativa	Ficha clínica
Lesión apical	Proceso inflamatorio reabsortivo osteolítico que involucra la zona apical del diente y aparato periodontal	Presencia o ausencia de lesión radiolúcida apical observada en las radiografías, asociada al diente a tratar.	Índice periapical Orstavik (ANEXO 4): 1. Periodonto apical normal 2. Cambios estructurales óseos indicativos, pero	Variable dependiente Cualitativa nominal policotómica	Radiografía Registro en la ficha clínica

			no patognomónicos de periodontitis apical 3. Cambios estructurales óseos/poca desmineralización, característico de periodontitis apical 4. Radiolucidez bien definida 5. Radiolucidez con cambios estructurales óseos en expansión irradiada		
Dolor	Experiencia sensorial y personal asociada a lesión tisular	Sensación personal relatada por el paciente en escala EVA (Escala visual análoga)	0: Sin dolor 1-2: Dolor leve. 3-4: Dolor moderado 5- 6: Dolor severo 7-9: Dolor muy severo 10: Dolor máximo	Variable dependiente. Cualitativa ordinal Policotómica	Registro en la ficha clínica
Test de Percusión	Prueba clínica realizada con el mango de una sonda de examen N° 5, con el cual se procede a golpear suavemente de forma vertical (en sentido corono-apical) y horizontal (en sentido vestibulo-palatino/lingual y viceversa) con el fin de determinar si se percibe o no sensibilidad o dolor periodontal	Sensación personal relatada por el paciente en escala EVA (Escala visual análoga) al percudir el diente tanto en el eje horizontal como el vertical.	0: Sin dolor 1-2: Dolor leve. 3-4: Dolor moderado 5- 6: Dolor severo 7-9: Dolor muy severo 10: Dolor máximo	Variable dependiente. Cualitativa ordinal Policotómica	Registro en la ficha clínica
Test de sensibilidad	Prueba clínica realizada con el fin de identificar respuesta ante estímulos de la pulpa dental, estimulando las fibras nerviosas de la misma	Sensación personal relatada por el paciente en escala EVA (Escala visual análoga) al aplicar test térmicos al diente a tratar.	0: Sin dolor 1-2: Dolor leve. 3-4: Dolor moderado 5- 6: Dolor severo	Variable dependiente. Cualitativa ordinal Policotómica	Registro en la ficha clínica

			7-9: Dolor muy severo 10: Dolor máximo		
Color de corona clínica	Percepción visual causada por la absorción de determinadas longitudes de onda, por el tejido dentario, en el que se reflejan las longitudes no absorbidas y son interpretadas en el cerebro como colores.	Comparación de registros fotográficos antes y después de la terapia iniciada. Sensación personal del paciente.	Cambio de coloración: Si - No	Variable dependiente cualitativa dicotómica.	Registro en la ficha clínica Fotografías de casos clínicos
Inflamación	Respuesta inespecífica que desencadena el organismo ante agresiones del medio con el fin de defender al cuerpo, destruir microorganismos y posteriormente poder reparar el tejido dañado. Se caracteriza por: rubor, calor, edema, dolor y pérdida funcional.	Aumento de volumen notorio en fondo de vestíbulo y/o tejidos blandos circundantes, se evalúa a través de examen visual y táctil.	Presencia clínica de inflamación: Si - No	Variable dependiente cualitativa dicotómica.	Registro en la ficha clínica Examen clínico.
Infección (presencia de tracto fistuloso)	Proceso causado por la invasión de microorganismos en un hospedero, los cuales superan la capacidad defensiva del sistema inmune ya sea por patogenicidad y/o por multiplicación celular.	Evidencia clínica de procesos infecciosos producto de la presencia de microorganismos en los tejidos manifestado a través de aumento de volumen o fístula activa.	Presencia de infección: Si - No	Variable dependiente cualitativa dicotómica.	Registro en la ficha clínica Examen clínico

Definición de variables sociodemográficas:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valores	Tipo y escala de medición	Instrumento
Sexo	Distinción de las personas en el momento de su nacimiento, basada en características biológicas (dotación)	Clasificación del sexo del sujeto de estudio, registrados en base de datos.	-Femenino -Masculino	Variable independiente · Cualitativa nominal dicotómica.	Registro en la ficha clínica y cédula de identidad.

	cromosómica, hormonas, órganos reproductores internos y genitales)				
Edad	Tiempo desde el nacimiento del individuo hasta la actualidad.	Cantidad de años de vida del sujeto de estudio, registrados en base de datos.	Toda edad que cumpla con criterios de inclusión y exclusión.	Variable independiente . Cuantitativa discreta.	Registro en la ficha clínica y cédula de identidad.

Principios bioéticos

Respetando los principios bioéticos de todo ensayo de intervención terapéutica la investigación se respaldará en la “Guía de buenas prácticas clínicas” 2015, basado en la declaración de Helsinki; en donde toda investigación en seres humanos debe conformarse con principios científicos aceptados, apoyándose de conocimiento bibliográfico científico, respetando y protegiendo la vida, salud, intimidad y dignidad del ser humano.

Por ello, el estudio contará con:

- Un protocolo de investigación experimental, que deberá ser explicado de forma clara y completa.
- El protocolo debe ser aceptado por un comité de ética de facultad y de la universidad para poder iniciar el proceso de investigación del estudio.
- Tanto terapia A (terapia endodoncia convencional) como B (REPs) se realizará solo en pacientes que necesiten el tratamiento. Por ningún motivo se realizará en pacientes que no tengan como indicación un tratamiento de endodoncia.
- Aceptado el protocolo, se contará con un consentimiento informado en que se explicará detalladamente de qué se tratan ambos procedimientos, con sus riesgos, beneficios y costos respectivos. Se deberá explicar las veces que el paciente necesite para poder comprender las terapias. Una vez comprendido los procedimientos, para poder iniciar tratamiento el consentimiento debe ser firmado por el paciente y/o tutor, en caso de ser menor de edad.
- La participación será voluntaria y libre de coacción, sin incentivo económico fuera de recibir la terapia sin costo monetario para el participante, y su inclusión en el estudio debe ser bajo aprobación y firma del consentimiento informado, habiendo tenido tiempo para solucionar dudas y pudiendo dejar el estudio cuando estime conveniente.
- Toda la documentación será mantenida en una ficha clínica. El director/a principal de esta investigación será la persona responsable del manejo de la información obtenida en esta investigación y las fichas clínicas serán archivadas en dependencias

administrativas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso. La confidencialidad de los datos contenidos en la ficha clínica, así como también el manejo, acceso, archivo y custodia del documento legal se hará en conformidad a los que especifica la normativa nacional vigente, contenidas en la ley 20.854 (“DERECHOS Y DEBERES DE LOS PACIENTES”), ley 19.628 (“PROTECCIÓN DE LA VIDA PRIVADA”) y el Artículo 134 del Código Sanitario que regulan esta materia.

- Se mantendrá en confidencialidad la identidad y datos del paciente, resguardando la intimidad de éste.
- El resguardo de la confidencialidad estará asegurado por el encriptamiento de datos personales de los participantes por medio de código numérico correspondiente al número de RUT sin código verificado que corresponderá al código trazador para identificar su ficha clínica, identificar la planilla de recolección de resultados y llevar la cadena de custodia de estos documentos.
- Se mantendrá un protocolo de control y monitoreo constante, no sólo para registrar signos y síntomas clínicos, sino que también para supervisar cualquier reacción adversa que presente el paciente durante su tratamiento y controles posteriores.
- Se tendrá un protocolo de soluciones en caso de que falle el tratamiento inicial.
- En este proyecto; la aleatorización, los mecanismos para resguardar la aleatorización (el diseño), la autonomía (consentimiento informado), el seguimiento, controles y protección ante efectos adversos o secundarios durante la ejecución del ensayo clínico constituiría la mejor expresión de promover y respetar la autonomía, bienestar, justicia y no maleficencia para los participantes y la potencial población beneficiaria.

Discusión

Los estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA) se caracterizan por ser uno de los estudios con mayor nivel de evidencia, debido a las altas exigencias y protocolos de control de sesgos que se requieren para su desarrollo. Ha sido de ayuda para poder evaluar y comparar resultados y efectividad de nuevas terapias vs. tratamientos gold standard.

La endodoncia convencional corresponde al “gold standard” para el tratamiento de dientes con ápice cerrado y diagnóstico de necrosis pulpar, avalado por la Asociación Americana de Endodoncia (AAE) desde hace más de 60 años. La terapia es considerada como un tratamiento predecible y seguro, cuya efectividad oscila entre 68% a 85%, (3,4) sin embargo, en las últimas 5 décadas, Ng YL et al. (2007) y Lim GS. et al. (2021) han demostrado que esta terapia no ha presentado mejoras ni innovaciones en cuanto a sus resultados. (3,4,7,38)

Desarrollar un ECCA permitirá evaluar en población chilena, con tamaño muestral calculado, la efectividad del protocolo clínico de endodoncia regenerativa con materiales autólogos, para la resolución de signos y síntomas en dientes adultos con ápice cerrado y lesión apical, además resultados secundarios y terciarios, como sensibilidad e incluso vitalidad pulpar. La extirpación del órgano pulpar y obturación de conductos con materiales inertes como lo es la gutapercha trae consigo la pérdida de la respuesta nociceptiva, propioceptiva e inmunitaria. Para He L et al. (2017), Lim GS. et al. (2021) y otros autores, esto genera una serie de alteraciones en la capacidad de respuesta neuro-inmunitaria y mecano-sensitiva, haciendo que el diente sea más susceptible a futuras patologías. (7,38,39,40)

A la fecha, se cuenta con evidencia clínica relevante que confirma la efectividad de la terapia de endodoncia regenerativa en dientes permanentes maduros. Glynis et al. 2021 en su meta-análisis de ensayos clínicos controlados que comparan la endodoncia regenerativa versus endodoncia convencional muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en la resolución de signos y síntomas asociados a necrosis pulpar y lesión apical entre los dientes tratados con ambas terapias. Sin embargo, muestran diferencias estadísticamente significativas en la capacidad de respuesta a signos de sensibilidad pulpar favorables para los dientes tratados con endodoncia regenerativa lo que muestra la capacidad de formar un nuevo tejido sensible. (36)

Teniendo en cuenta los puntos claves de la ingeniería tisular, existen diferencias entre los ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados hasta la fecha y el protocolo clínico de la Universidad de Valparaíso. A grandes rasgos, las principales diferencias se pueden clasificar en tres pilares generales: el tipo de matriz de andamiaje y uso células madre, métodos de desinfección y el tipo de sellado.

El protocolo de REPs de la Universidad de Valparaíso tiene una base autóloga, la cual se enfoca en potenciar y optimizar la capacidad regenerativa del propio paciente. Tanto en el protocolo UV y los estudios de Al-kateb & cols (2020), Jha & cols (2019) y Arslan & cols (2019) aprovechan el sangramiento apical para obtener y estimular la migración de células madre del periápice hacia el interior del conducto radicular. No así Brizuela & cols (2020) quienes utilizan células madre mesenquimales de cordón umbilical humano encapsuladas en un biomaterial derivado de plasma, obtenidas de un banco de sangre. En donde evaluaron en 36 pacientes la seguridad y eficacia de un protocolo regenerativo pulpar basado en el trasplante de un producto de célula madre mesenquimáticas provenientes de cordón umbilical humano encapsuladas en plasma pobre en plaquetas dentro del sistema de conductos radiculares mostrando 100% de seguridad y eficacia, sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de REPs y grupo con endodoncia convencional. En cuanto a la recuperación de signos de sensibilidad y vitalidad pulpar a los 12 meses de seguimiento, favorables para el grupo regenerativo. Una de las ventajas de este tipo de técnica permitiría una regeneración pulpar con una diferenciación a células de tipo odontoblásticas más predecible, ya que se asegura el ingreso de células indiferenciadas al sistema de conductos radiculares, no así el aprovechamiento del sangrado apical, ya que aquí se apela a la utilización de elementos biológicos provenientes desde el mismo paciente, bajo el conocimiento de que sí existen células madres en la zona apical y su migración hacia el interior del diente debería ocurrir debido a todos los pasos realizados con anterioridad para promoverla.

La evidencia ha demostrado que es posible conseguir el aporte de los elementos de la ingeniería tisular en base a un protocolo regenerativo autólogo en dientes maduros. Jha et al. (2019) compararon los resultados clínicos y radiográficos del sellado biológico (REPs) con técnica autóloga vs. endodoncia convencional en 30 dientes maduros con diagnóstico de necrosis pulpar y lesión apical. Evaluando aspectos clínicos y radiográficos a los 6, 12 y 18 meses de seguimiento, comprobaron que no existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados clínicos y radiográficos para ambos grupos. Obteniendo otros beneficios en este tipo de regeneración como: relación costo-beneficio favorable, tratamiento mucho menos sensible en la técnica y menor tiempo de trabajo clínico, lo que se traduce en menos tiempo para tratamiento con el paciente en el sillón dental. Arslan et al. (2019) analizaron 56 dientes para poder evaluar resultados clínicos y radiográficos de REPs con técnica autóloga y compararlos con endodoncia convencional, realizando un seguimiento de 12 meses para todos los sujetos de prueba, con un nivel de significancia de 0.5, determinaron que no existieron diferencias significativas en los resultados para ambos grupos de estudios, de estos resultados estudiaron índice de lesión periapical (PAI), dolor, inflamación, infección, test de percusión. Además establecieron que la mitad de los dientes analizados para el grupo de REPs respondieron a test eléctricos, es decir test de vitalidad pulpar. El protocolo autólogo se presenta como un tratamiento plausible de realizar en un escenario de salud pública y universitaria donde no sería posible la implementación masiva de protocolos como el trasplante celular, aporte exógeno de factores de crecimiento y moléculas de

señalización y/o andamios de diseño como biomateriales comerciales debido al costo y exigencias técnicas de estos abordajes regenerativos más sofisticados.

En los estudios de Brizuela & cols (2020), Al-kateb & cols (2020), Jha & cols (2019) y Arslan & cols (2019) y el protocolo UV se realiza la inducción del sangrado de los tejidos periapicales para la formación de un coágulo de sangre adecuado. Sin embargo, en los estos 4 estudios actuales encontramos que no se realiza andamiaje de fibrina rica en plaquetas (PRF) como en protocolo UV, sólo Brizuela y cols (2020) utilizaron matriz de andamiaje aparte del sangrado apical, la diferencia es que ellos utilizaron un biomaterial derivado de plasma pobre en plaquetas. Kontakiotis & cols (2015) sugieren un éxito del 80-94% según el andamio utilizado para REPs, por lo cual es de suma importancia utilizar el andamio adecuado. (36) En concordancia con el estudio de He L. & cols (2009) el protocolo UV promueve el uso de PRF ya que es un concentrado con alta concentración de factores de crecimiento, material autólogo de fácil mantención y obtención. He L & cols (2009) indicaron que PRF liberó factores de crecimiento autólogos de forma gradual teniendo un efecto más duradero que cuando se le comparaba con otras matrices de andamiaje y que una de las ventajas para elegir la fibrina rica en plaquetas como matriz de andamiaje es el costo-efectividad, pues, si se compara con otro tipo de preparados como es el plasma rico en plaquetas, su preparación es mucho más simplificada ya que no necesita el uso de trombina bovina. (35) La mayor cantidad de estudios sobre andamios en REPs se ha realizado en dientes inmaduros, Glynis & cols (2021) informan que las concentraciones de plaquetas como el coágulo de sangre o la fibrina rica en plaquetas (PRF) utilizados como andamio en terapia de REPs no han mostrado diferencias estadísticamente entre los resultados esperados en una terapia de regeneración pulpar en dientes inmaduros, como engrosamiento de paredes dentinarias y crecimiento en longitud de la raíz.

Se ha vuelto obvio que la filosofía de desinfección el conducto radicular mediante el uso de métodos comúnmente recomendados debe ser modificado para lograr una estrategia de desinfección biocompatible con las células madre involucradas. Glynis & cols (2021) en su revisión sistemática y metaanálisis de ECCA establecen que el uso de irrigantes y medicación intraconducto han demostrado tener el “enfoque más exitoso” para lograr una desinfección adecuada, pero que debe estar a la par con la biocompatibilidad celular. (36) Kim SG y cols (2018) en cambio establecen que los irrigantes y medicación intraconducto no logran eliminar completamente las bacterias y toxinas alojadas en el sistema de conductos radiculares, ya que están embebidas en un biofilm altamente resistente a la acción antimicrobiana, además, se sabe que están en zonas de difícil acceso. Es por esto que se ha recomendado el desbridamiento mecánico leve de las paredes dentinarias contaminadas, con el fin de disociar este biofilm. (19) Es importante que el desbridamiento sea suave pero efectivo, pues afectaría en la viabilidad de células mesenquimáticas sobrevivientes al interior de la zona apical y a los factores de crecimiento alojados en las paredes dentinarias, por lo tanto, la desinfección debe lograrse principalmente por métodos químicos a través de los irrigantes y medicamento intraconducto. (20) Louis M. & cols (2014) y Liao J. & cols (2011) demuestran que se

hace fundamental el manejo de los tejidos contaminados, ya que los fracasos reportados en sus estudios sobre regeneración pulpar se deben principalmente a una insuficiente remoción del tejido pulpar necrótico y de biofilm al interior de los túbulos dentinarios. Glynis & cols (2021) aclaran que la presencia de periodontitis apical crea un desafío para la desinfección y que el resultado en REPs sea mucho menos predecible. (36)

Dentro del protocolo de la Universidad de Valparaíso en REPs se ha establecido que el hipoclorito de sodio es el irrigante a elección para lograr una correcta desinfección, al igual de lo que establece Diogénes & cols (2014 y 2016) el hipoclorito al 1,5% es la concentración más idónea para la técnica de regeneración pulpar, ya que genera menos efectos citotóxicos sobre las células madres y estructura dentinaria, evitando usar concentraciones más altas como al 5% o al 6% pues desnaturalizan los factores de crecimiento y moléculas de adhesión en la dentina. Tanto en el protocolo UV como en los ECCA publicados de Brizuela & cols (2020), Al-kateb & cols (2020), Jha & cols (2019) y Arslan & cols (2019) se evidencia el intento de reducir las concentraciones de hipoclorito de sodio con el fin de proteger el remanente vital de células madre de la zona apical. La irrigación con EDTA al 17% también es un paso de importancia en el protocolo irrigación, ya que expone los factores de crecimiento atrapados en la matriz dentinaria, revierte los efectos nocivos biológicos del hipoclorito, aumentando las capacidades de supervivencia y expresión de células madre de la región apical. El uso de hipoclorito, seguido de EDTA se condice con los ensayos clínicos controlados aleatorizados de Brizuela & cols (2020), Al-kateb & cols (2020), Jha & cols (2019) y Arslan & cols (2019), según el metanálisis de Glynis & cols (2021) en todos los estudios mencionados se realizó un protocolo de desinfección de 2 pasos; hipoclorito y EDTA, cuyas diferencias no son significativas, siendo el hipoclorito la solución principal de desinfección a concentraciones que van desde 1 a 2,5%.

Además, en el protocolo clínico UV se ha indicado la activación de irrigantes con ultrasonido, tanto de hipoclorito de sodio 1.5% y de EDTA 17%. Esto se basa en las recomendaciones de Siqueria & cols (2019) en donde se sugiere la activación sónica o ultrasónica de los irrigantes para procedimientos de endodoncia, en este caso; al finalizar la preparación biomecánica y previo a la introducción del andamio. Dentro de los estudios publicados a la fecha de REPs en dientes maduros se puede encontrar activación de los irrigantes a través de sistema Endoactivator en el caso de Brizuela & cols (2020) y de sistema de ultrasonido en el estudio realizado por Arslan & cols (2019). En el protocolo UV se utiliza activación ultrasónica pasiva, la cual se define como activación del irrigante sin preparación simultánea de las paredes del conducto radicular con el fin de producir movimiento oscilatorio del instrumento, cavitación, microcorriente y generación de calor para potenciar la acción antimicrobiana del hipoclorito al 1.5% y biológica-quelante del EDTA 17%. Mecías & cols (2018) investigaron la capacidad de penetración del irrigante mediante los dos sistemas mencionados en los estudios actuales que existen sobre REPs en dientes maduros y determinaron que ambos tienen muy buen resultado, pero con diferencias significativas en cuanto a limpieza en tercio cervical y medio, siendo mucho más eficiente la activación mediante ultrasonido que la activación sónica. (37)

En cuanto al uso de medicación intraconducto, a diferencia de los estudios de Jha & cols (2019) y Arslan & cols (2019), quienes utilizan tripasta antibiótica como medicación intraconducto justificada por su alto poder antimicrobiano, en el protocolo UV; se usa la pasta de hidróxido de calcio ya que aún permanece como el gold estándar en la medicación en las terapias endodónticas al tener gran acción antimicrobiana y baja citotoxicidad, características apoyadas por la AAE. (17, 19) Según Glynis & cols (2021) no hay diferencias significativas en cuanto a los resultados de la medicación entre citas correspondiente a los estudios de Brizuela & cols (2020), Al-kateb & cols (2020), Jha & cols (2019) y Arslan & cols (2019). Una de las razones, para no utilizar pastas antibióticas, en el protocolo UV, es el cambio de coloración de la corona, debido a la presencia de tetraciclinas. Algunos estudios exponen que los problemas de decoloración oscilan entre el 44% - 83,3%. Arslan & cols (2019) informan que un 38,5% de su grupo de estudio de REPs sufrió decoloración de su corona clínica. Brizuela & cols (2020) y Al-kateb & cols (2020), siguen la misma línea de medicación intraconducto que el protocolo UV, utilizando este último ultracal. (36)

Para Chrepa V. & cols (2020) la evidencia sobre las preocupaciones estéticas ha ido aumentando en junto con el aumento de casos sobre REPs, lo que ha demostrado cambios de coloración de la corona clínica al usar MTA como material para el sellado, es por esto, que se ha propuesto el uso de otros biocerámicos como el Biodentine (Septodont).¹⁰ Según Ng Y-L & cols (2007) el 62% de los dientes tratados presentaron decoloración, en donde es 21 veces más probable que MTA presente decoloración en comparación con Biodentine. (4) Otros autores como Arslan & cols (2019) sugieren el biodentine sería útil para para minimizar estos problemas, sobre todo en dientes con importancia estética. (8) El protocolo de sellado de la UV es similar al de Brizuela & cols (2020) y Al-kateb & cols (2020) quienes utilizan Biodentine como sellado interno, seguido por una restauración de resina compuesta, respetando la técnica adhesiva de acuerdo fabricante. No obstante, Arslan & cols (2019) a pesar de usar MTA como parte del sellado, también prefieren una técnica adhesiva como restauración final.

En los ensayos clínicos de Brizuela & cols (2020), Al-kateb & cols (2020), Jha & cols (2019) y Arslan & cols (2019) el protocolo de evaluación de signos y síntomas clínicos y radiográfico para determinar el éxito en el tratamiento de REPs fue dentro de los 12 a 18 meses de seguimiento, similar al protocolo UV, donde además se considera una evaluación a los 7 días posterior al tratamiento para verificar resolución de síntomas agudos y estado-calidad de la restauración definitiva y a los 3 meses guiado por la AAE para evaluar en casos de infecciones rebeldes.

Conclusiones

La regeneración pulpar en dientes maduros con diagnóstico de necrosis pulpar y lesión apical ha sido un tema de interés en los últimos años, cuyo éxito se ha evaluado por la presencia o ausencia de signos/síntomas y la reparación de las lesiones periapicales.(8) Los resultados han demostrado que dicho éxito, en comparación con el de una endodoncia convencional, no tiene diferencias estadísticamente significativas, al menos, durante el periodo de tiempo de seguimiento en que se realizaron, que va desde los 12 meses hasta los 18 meses. Sin embargo, ha presentado resultados adicionales como son respuestas de sensibilidad e incluso de vitalidad, estas respuestas han llevado a plantearse la idea de que la regeneración pulpar en dientes maduros permitiría la formación de un sistema neurovascular y autoinmune, capaz de combatir las reinfecciones en el sistema de conductos radiculares, lo cual sería una ventaja en comparación a la endodoncia convencional; que proporciona un relleno inerte e inorgánico.

Consideramos que; la terapia de regeneración pulpar en dientes maduros es un tratamiento plausible y revolucionario que permitirá innovar en el tratamiento endodóntico, retirando el tratamiento convencional de su estatus quo, con el fin de mejorar e incrementar los resultados en la endodoncia. Sin embargo, una de las dificultades que se ha visto en la indicación de este tipo de técnica, es la escasa evidencia con base científica que sustenta este procedimiento, a pesar de que los resultados sean prometedores, se hace imperiosa la necesidad de contribuir en la realización de nuevos y mejores ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) que permitan validar esta terapia. Por esta razón es que propone este nuevo protocolo de ensayo clínico para REPs de la Universidad de Valparaíso, con el fin de permitir el desarrollo de un nuevo ECCA, con tamaño muestral calculado.

El protocolo clínico de REPs de la Universidad de Valparaíso de base autóloga, nos entrega, además, su sello como institución pública y estatal, buscando una terapia de REPs simplificada, obteniendo los elementos necesarios para el proceso regenerativo desde el mismo paciente, permitiendo un procedimiento mucho más asequible y extrapolable a la realidad de la población chilena, pudiendo ser aplicados en contextos universitarios y de salud pública, evitando de esta forma que pacientes sean excluidos por un tema de costos del tratamiento asociado al desarrollo biotecnológico que implicaría un protocolo de alta sofisticación como trasplante celular.

Bibliografía

1. Jha P, Viridi MS, Nain S. A Regenerative Approach for Root Canal Treatment of Mature Permanent Teeth: Comparative Evaluation with 18 Months Follow-up. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2019 Jun;12(3):182–8.
2. Brizuela C, Meza G, Urrejola D, Quezada MA, Concha G, Ramírez V, et al. Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial. *J Dent Res*. 2020 May;99(5):523–9.
3. Ng Y-L, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature – Part 1. Effects of study characteristics on probability of success. *Int Endod J*. 2007 Dec;40(12):921–39.
4. Ng Y-L, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature – Part 2. Influence of clinical factors. *Int Endod J*. 2007 Oct 11;0(0):071011095702005-???
5. Chugal N, Mallya SM, Kahler B, Lin LM. Endodontic Treatment Outcomes. *Dent Clin North Am*. 2017 Jan;61(1):59–80.
6. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *J Endod*. 2007 Apr;33(4):377–90.
7. He L, Kim SG, Gong Q, Zhong J, Wang S, Zhou X, et al. Regenerative Endodontics for Adult Patients. *J Endod*. 2017 Sep;43(9):S57–64.
8. Arslan H, Ahmed HMA, Şahin Y, Doğanay Yıldız E, Gündoğdu EC, Güven Y, et al. Regenerative Endodontic Procedures in Necrotic Mature Teeth with Periapical Radiolucencies: A Preliminary Randomized Clinical Study. *J Endod*. 2019 Jul;45(7):863–72.
9. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B, et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *Int Endod J*. 2016 Aug;49(8):717–23.
10. Chrepa V, Joon R, Austah O, Diogenes A, Hargreaves KM, Ezeldeen M, et al. Clinical Outcomes of Immature Teeth Treated with Regenerative Endodontic Procedures—A San Antonio Study. *J Endod*. 2020 Aug;46(8):1074–84.
11. Siqueira Junior JF, Rôças I das N, Marceliano-Alves MF, Pérez AR, Ricucci D. Unprepared root canal surface areas: causes, clinical implications, and therapeutic strategies. *Braz Oral Res [Internet]*. 2018 Oct 18 [cited 2020 Sep 28];32(suppl 1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242018000500600&lng=en&tlng=en

12. Gary B. Schultz, Beth A. Sheridan, Joel B. Slingbaum, Michael G. Stevens. American Association of Endodontists. Guide to Clinical Endodontics. Sexta edición. 2016
13. Cohen S, Hargreaves KM. Vías de la Pulpa. Morfología del diente y preparación de la cavidad de acceso. 10 ed. Madrid: Elsevier; 2011.
14. Santos-Junior A, De Castro Pinto L, Mateo-Castillo J, Pinheiro C. Success or failure of endodontic treatments: A retrospective study. J Conserv Dent. 2019;22(2):129.
15. Saoud T, Ricucci D, Lin L, Gaengler P. Regeneration and Repair in Endodontics—A Special Issue of the Regenerative Endodontics—A New Era in Clinical Endodontics. Dent J. 2016 Feb 27;4(1):3.
16. Nazzal H, Duggal MS. Regenerative endodontics: a true paradigm shift or a bandwagon about to be derailed? Eur Arch Paediatr Dent. 2017 Feb;18(1):3–15.
17. American Association of Endodontists. *Regenerative Endodontic. ENDODONTICS: Colleagues for Excellence*. Chicago 2013.18. Gathani K, Raghavendra S. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. Dent Res J. 2016;13(5):379.
19. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. Int Endod J. 2018 Dec;51(12):1367–88.
20. Alicia Caro M. Terapia de Reparación Pulpar guiada en Diente Inmaduro, en Necrosis Pulpar, realizando Preparación Biomecánica Completa, Protocolo Universidad de Valparaíso. Canal Abierto / SECH / N° 36 Octubre 2017; 30;36
21. Kahler B, Rossi-Fedele G, Chugal N, Lin LM. An Evidence-based Review of the Efficacy of Treatment Approaches for Immature Permanent Teeth with Pulp Necrosis. J Endod. 2017 Jul;43(7):1052–7.
22. Flanagan TA. What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth: Pulp Necrosis Immature Perm Teeth + Treatments. Aust Endod J. 2014 Dec;40(3):95–100.
23. Ricucci D, Siqueira JF, Loghin S, Lin LM. Pulp and apical tissue response to deep caries in immature teeth: A histologic and histobacteriologic study. J Dent. 2017 Jan;56:19–32.
24. Peñaloza TYM, Guerrero CCG. Guía de diagnóstico clínico para patologías pulpares y periapicales. Versión adaptada y actualizada del “consensus conference recommended diagnostic terminology”, publicado por la asociación americana de endodoncia (2009). 2015;26:27.

25. Antúñez Marcia, Araya Pilar, Derega Andrea y cols, Adaptación de guías clínicas AAE 5ª Edición, Sociedad endodoncia Chile 2014
26. Koç S, Del Fabbro M. Does the Etiology of Pulp Necrosis Affect Regenerative Endodontic Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-analyses. *J Evid Based Dent Pract.* 2020 Mar;20(1):101400.
27. Peralta-Lazo EC, Ramirez-Salimón MA, Alvarado- Cardenas G, et al. Éxito del tratamiento endodóntico en la facultad de odontología de la UADY- Revista odontológica latinoamericana. Vol 9. Núm 2, pp 57-62 2017
28. Chrepa V, Henry MA, Daniel BJ, Diogenes A. Delivery of Apical Mesenchymal Stem Cells into Root Canals of Mature Teeth. *J Dent Res.* 2015 Dec;94(12):1653–9.
29. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics: An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Top.* 2013 Mar;28(1):2–23.
30. Laureys WGM, Cuvelier CA, Dermaut LR, De Pauw GAM. The Critical Apical Diameter to Obtain Regeneration of the Pulp Tissue after Tooth Transplantation, Replantation, or Regenerative Endodontic Treatment. *J Endod.* 2013 Jun;39(6):759–63.
31. Fang Y, Wang X, Zhu J, Su C, Yang Y, Meng L. Influence of Apical Diameter on the Outcome of Regenerative Endodontic Treatment in Teeth with Pulp Necrosis: A Review. *J Endod.* 2018 Mar;44(3):414–31.
32. Austah O, Joon R, Fath WM, Chrepa V, Diogenes A, Ezeldeen M, et al. Comprehensive Characterization of 2 Immature Teeth Treated with Regenerative Endodontic Procedures. *J Endod.* 2018 Dec;44(12):1802–11.
33. Joen M. Lannucci, Laura Jansen Howerton. *Dental Radiography: principles and technique.* 5ta edición. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders 2016
34. Ricardo Urzua N. *Técnicas radiográficas dentales y maxilofaciales: aplicaciones.* Caracas, Venezuela: Amolca 2005
35. He, L; Lin, Y; Hu, X; Zhang, Y; Wu, H (2009): A comparative study of platelet rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 108: 707-713.
36. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakakis GN, Agrafioti A. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *J Endod.* 2015 Feb;41(2):146-54

37. Macías D, Bravo V & Echeverri D. Effect of sonic versus ultrasonic activation on aqueous solution penetration in root canal dentin. *J Oral Res* 2018; 7(1):24-29.
38. Lim GS, Wey MC, Azami NH, Noor NSM, Lau MN, Haque N, et al. From Endodontic Therapy to Regenerative Endodontics: New Wine in Old Bottles. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2021;16(5):577–88.
39. Urgencias Odontológicas Ambulatorias [Internet]. [cited 2021 Oct 2]. Available from:
<https://www.minsal.cl/portal/url/item/7222b6448161ecb1e04001011f013f94.pdf>
40. Descripción y Epidemiología [Internet]. DIPRECE. [cited 2022 Apr 23]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-salud-bucal/patologia-pulpar-y-periapical-en-denticion-permanente/descripcion-y-epidemiologia/>

Anexos

Anexo 1: Ficha clínica.

Anexo 2: Consentimiento informado.

Anexo 3: Índice periapical (PAI).

1. Anexo 1: Ficha clínica

Nº FOLIO: _____

FICHA CLÍNICA

IDENTIFICACIÓN

Código de identificación: _____

Contacto: _____

Motivo de Consulta: _____

ANAMNESIS MÉDICA

ALERGIAS:

ENFERMEDADES SISTÉMICAS, MEDICAMENTOS QUE CONSUME, CIRUGÍAS PREVIAS:

--

EXAMEN INTRAORAL ESPECÍFICO

DIENTE INVOLUCRADO Y ESTADO CORONARIO:
TEST DE VITALIDAD/SENSIBILIDAD (tipo y respuesta):
TEST DE PERCUSIÓN (vertical, horizontal)
TEJIDOS BLANDOS CIRCUNDANTES (profundidad de sondaje, presencia de aumento de volumen, fistula, inflamación, dolor espontaneo a la palpación, etc)

EXAMEN INTRAORAL RADIOGRÁFICO

CARACTERÍSTICAS CAMARA PULPAR (normal, amplia, ocupada, estrecha, inexistente, etc.)
CARACTERÍSTICAS CONDUCTOS RADICULARES (doble contorno, amplios, atrésicos, calcificados, curvos, etc.)
CARACTERISTICAS ZONA PERIRADICULAR (presencia o no de lesión apical, extensión, milímetros, etc.)

ANÁLISIS Y DIAGNÓSTICO

DIAGNOSTICO;
• Clínico: _____ _____
• Pulpar: _____ _____
• Periapical: _____ _____

TABLA COMPARATIVA DE EVALUACIÓN CLÍNICA Y RADIOGRÁFICA ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO (A LOS 7 DÍAS, 3 MESES, 6 MESES Y 12 MESES)

	Antes del tratamiento	7 días	3 meses	6 meses	12 meses
Dolor (escala Eva). Detallar.					
Test de percusión					
Test sensibilidad					
Cambio de coloración de la corona clínica					
Inflamación					
Infección (presencia de tracto fistuloso)					
Índice periapical de Orstavik (radiografía)					

2. Anexo 2: Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO CLÍNICO REPS VS ENDODONCIA CONVENCIONAL.

El propósito del presente documento es invitarlo a participar en el estudio titulado “ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA COMPARAR PROCEDIMIENTOS DE REPS VS. ENDODONCIA CONVENCIONAL EN DIENTES MADUROS CON NECROSIS PULPAR Y LESIÓN APICAL”, cuyo investigador principal es _____, patrocinada por _____. Para que usted pueda tomar una decisión informada, le explicaremos cuáles serán los procedimientos involucrados en la ejecución de la investigación, así como en qué consistiría su colaboración:

1. Dónde y cuándo se llevará a cabo la investigación: La investigación mencionada se realizará en Facultad de Odontología Universidad Valparaíso durante el año _____.
2. Relevancia del estudio y beneficios: Faltan estudios, con peso estadístico, que midan el éxito clínico y radiográfico de la terapia de regeneración pulpar versus la endodoncia convencional en dientes permanentes maduros con necrosis pulpar y lesión apical, esto se logra a través de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), por lo que existe la necesidad de un protocolo para poder estandarizar y realizar estos estudios. Con el fin de que se puedan realizar revisiones sistemáticas y evidencia suficiente, que respalde un cambio en la conducta clínica que se tiene hoy, con la endodoncia convencional, frente a este escenario clínico con la regeneración pulpar.
3. Objetivos: Comparar el éxito clínico y radiográfico de la terapia de regeneración pulpar versus endodoncia convencional en el diente permanente maduro con necrosis pulpar con o sin lesión apical en un periodo de tiempo de 12 meses.
4. En qué consiste su participación: voluntaria, no se recibirá ningún pago alguno por participar en el ensayo. Esto consiste en someterse a tratamiento de endodoncia convencional o tratamiento de regeneración pulpar en diente con diagnóstico de necrosis pulpar y los controles posteriores.
5. Riesgos: fracaso del tratamiento al que será sometido.
6. Costos y pagos: si hubiera algún gasto los investigadores y la Universidad Valparaíso asumirán costo y valor implicado.
7. Derechos del participante: Participantes tienen derecho a manifestar sus dudas al investigador en cualquier momento, teniendo contacto directo con ello. Puede retirarse del estudio en cualquier momento del estudio comunicándose con los

investigadores principales del estudio. Paciente tiene derecho a ser atendido en las dependencias de la facultad de odontología Universidad Valparaíso.

8. Reserva de la identidad del participante: El nombre del participante no será revelado, se utilizará código numérico para identificar las fichas y realizar el análisis estadístico.
9. Confidencialidad de los datos: el registro de datos será reservado y solo los investigadores y tutores guías tendrán acceso a éstos. Las fichas clínicas serán guardadas en las dependencias de la facultad de odontología Universidad Valparaíso.
10. Utilización y publicación de los hallazgos: los resultados de la investigación podrán ser divulgados y publicados por los investigadores ya sea en exposiciones científicas y/o académicas. Los resultados pueden ser utilizados en otras investigaciones de misma índole.
11. Evaluación Comité Bioética y contacto: Esta investigación ha sido evaluada y aceptada por el Comité Ético Científico de Proyectos de Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso. Si usted lo requiriera, puede contactar a alguno de sus integrantes con su secretaria, Profa. Claudia Cañete Hernández, al teléfono +56 32-2508500, o a través del mail institucional tesis.odontologia@uv.cl
12. En caso de aceptar participar, recibirá un ejemplar de este documento.

Nombre, apellido y firma investigador principal y la de coinvestigadores si procediera:

Rut:

Teléfono y/o mail de contacto:

Valparaíso,(fecha)

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES Y/O TUTORES O PARA PARTICIPANTE DE ESTUDIO CLÍNICO REPS VS ENDODONCIA CONVENCIONAL

Yo, (nombre y apellidos), RUT (dígitos
numéricos),(explicitar relación con el niño: padre o tutor o
apoderado, si correspondiera) de
.....(nombre y apellidos de niño, si
correspondiera)

DECLARO que la investigador(a) principal.....(especificar profesión
o cargo), (nombre completo de investigador(a)), y
.....(nombres y apellido de co-investigadores y
función, si procediera) de la Universidad Valparaíso facultad de odontología. ubicada en
subida Leopoldo carvallo Nro 211 de la ciudad de Valparaíso, me han informado en forma
completa en qué consiste la investigación “ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA
COMPARAR PROCEDIMIENTOS DE REPs VS. ENDODONCIA CONVENCIONAL EN
DIENTES MADUROS CON NECROSIS PULPAR Y LESIÓN APICAL” que llevarán a
cabo en facultad odontología Universidad Valparaíso y cuáles son los procedimientos a
los que seré sometido/a mi pupilo y en qué consistirá su participación.

De acuerdo con lo explicado en el Consentimiento Informado, del que recibí una copia,
entiendo que:

1. El objetivo de la investigación es comparar el éxito clínico y radiográfico de la
terapia de regeneración pulpar versus endodoncia convencional en el diente
permanente maduro con necrosis pulpar con o sin lesión apical en un periodo de
tiempo de 12 meses.
2. La participación de mi pupilo es voluntaria y consistirá en someterse a tratamiento
de endodoncia convencional o tratamiento de regeneración pulpar en diente con
diagnóstico de necrosis pulpar y los controles posteriores.
3. Riesgos: fracaso del tratamiento al que será sometido mi pupilo.
4. Costos y pagos: si hubiera algún gasto los investigadores y la Universidad
Valparaíso asumirán costo y valor implicado.
5. Derechos del participante: Participantes tienen derecho a manifestar sus dudas al
investigador en cualquier momento, teniendo contacto directo con ello. Puede
retirar a su pupilo del estudio en cualquier momento del estudio comunicándose
con los investigadores principales del estudio. Paciente tiene derecho a ser
atendido en las dependencias de la facultad de odontología Universidad
Valparaíso.

6. Reserva de la identidad del participante: El nombre del participante no será revelado, se utilizará código numérico para identificar las fichas y realizar el análisis estadístico.
7. Confidencialidad de los datos: el registro de datos del pupilo será reservado y solo los investigadores y tutores guías tendrán acceso a éstos. Las fichas clínicas serán guardadas en las dependencias de la facultad de odontología Universidad Valparaíso.
8. Utilización y publicación de los hallazgos: los resultados de la investigación podrán ser divulgados y publicados por los investigadores ya sea en exposiciones científicas y/o académicas. Los resultados pueden ser utilizados en otras investigaciones de misma índole.
9. Evaluación Comité Bioética y contacto: Esta investigación ha sido evaluada y aceptada por el Comité Ético Científico de Proyectos de Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso. Si usted lo requiriera, puede contactar a alguno de sus integrantes con su secretaria, Profa. Claudia Cañete Hernández, al teléfono +56 32-2508500, o a través del mail institucional tesis.odontologia@uv.cl
10. Podré retirar mi participación (o la de mi hijo/a o pupilo/a) si lo considerara necesario en cualquier momento sin que ello implique perjuicio alguno para mí (o para mi hijo/a o pupilo/a).
11. Si me surgiera alguna duda, podré consultarla al investigador principal (y/o a sus colaboradores), en cualquier momento de la investigación, a quien/es podré contactar en el fono..... (indicar teléfonos y/o mails de contacto).
12. El Comité Institucional de Bioética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad de Valparaíso ha evaluado esta investigación y podré contactar a alguno de sus integrantes a través de su secretaria administrativa, Srta. Maria Jose Torres, en el teléfono +56 32-2603136 a través del mail institucional cec.uv@uv.cl

De acuerdo con lo declarado por mí en este documento, del que recibo una copia, firmo aceptando la participación de mi hijo/a (o la de mi pupilo/a, o mi participación) en esta investigación.

Nombre, apellidos , rut y firma

Nombre y apellido investigadores, firma, fono y mail de contacto:

Nombre y apellidos Director del Centro o Institución en donde se realizará el estudio,
quien firmará como Ministro de Fe:

Valparaíso,de 2017.

3. Anexo 3: Índice de Orstavik o periapical (PAI):

El índice periapical o de Orstavik corresponde a un sistema de puntuación para registrar y categorizar la gravedad de las lesiones apicales observadas en una radiografía. Consta de una escala de 5 puntos que van desde 1 (saludable) hasta 5 (periodontitis grave):

- 1= Estructuras periapicales normales.
- 2= Pequeños cambios en la estructura ósea sin desmineralización, pero no patognomónicos de periodontitis apical
- 3= Cambios en la estructura ósea con alguna desmineralización difusa, característico de periodontitis apical.
- 4= Periodontitis apical con área radiolúcida bien definida.
- 5= Periodontitis apical severa con características exacerbantes. Radiolúcidez con cambios estructurales óseos en expansión irradiada

Bibliografía:

- Dag Ørstavik; Kasmer Kerekes; Harald M. Eriksen (1986). The periapical index: A scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis., 2(1), 20–34.