



# **PROCEDIMIENTOS DE REGENERACIÓN ENDODÓNTICA Y APEXIFICACIÓN, REVISIÓN DE LA LITERATURA ENTRE 2014 - 2019**

Trabajo de investigación  
Requisito para optar al título de  
Especialista en Endodoncia

**Residentes:**  
**Dra. Claudia Gecele Verdugo.**  
**Dr. Diego Tomasello Rayo.**

**Docente Guía:**  
**Prof. Dra. Alicia Caro Molina.**  
**Cátedra de Endodoncia**

Valparaíso – Chile  
2020

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
MARCO TEÓRICO .....	2
• Dientes Permanentes Inmaduros .....	2
• Procedimientos regenerativos en dientes vitales .....	3
Apexogénesis .....	3
Recubrimiento Pulpar Indirecto .....	4
Recubrimiento Pulpar Directo .....	4
Pulpotomía Parcial .....	4
Pulpotomía Total .....	5
• Procedimientos regenerativos en dientes no vitales .....	6
Apexificación .....	6
Hidróxido de Calcio .....	7
Barrera Apical .....	10
MTA .....	10
Biocerámicos .....	13
• Procedimientos de Endodoncia Regenerativa o Revascularización .....	16
Ingeniería Tisular .....	19
Células Madre .....	19
Matriz de Andamiaje .....	23
Factores de Crecimiento .....	28
Mecanismos que permiten la revascularización .....	28
Maduración radicular y factores que la modifican .....	30
OBJETIVOS .....	32
MATERIALES Y MÉTODOS .....	33
RESULTADOS .....	35
DISCUSIÓN .....	43
CONCLUSIONES .....	46
BIBLIOGRAFÍA .....	47

# INTRODUCCIÓN

La mayor parte de los traumatismos dentales ocurren en niños entre las edades de 7 y 10 años, en etapa la raíz de los dientes permanentes no ha completado su desarrollo radicular. Cuando un diente permanente inmaduro se ve afectado a nivel pulpar, el tratamiento representa un gran desafío para el endodoncista ya que a menudo, estos dientes tienen paredes radiculares delgadas y frágiles, por lo que es muy difícil lograr un tratamiento endodóntico convencional en términos de una instrumentación eficiente y un sellado apical adecuado. Además, las paredes radiculares delgadas los predisponen a sufrir fracturas.

Tradicionalmente estos dientes han sido tratados por medio de la técnica de Apexificación con Hidróxido de Calcio que consiste en la inducción de un cierre apical a través del recambio de medicación intraconducto con Hidróxido de Calcio por largos periodos de tiempo, debido a esto y al impredecible sellado apical que se logra con éste método, se comenzaron a utilizar materiales como el MTA y los Biocerámicos para formar una Barrera Apical antes de obturar el conducto logrando un mejor sellado apical. Sin embargo, estas opciones de tratamiento mantienen las paredes de dentina delgadas, ápice incompletamente formado y, en algunos casos, las raíces cortas.

Con el avance del conocimiento de la biología pulpar se desarrollaron los Procedimientos de Endodoncia Regenerativa (REP) con el fin de promover el desarrollo normal y fisiológico del tejido pulpar y radicular, cuya eficiencia se ha demostrado en numerosas investigaciones. Sin embargo, a pesar de estar validados por la Asociación Americana de Endodoncia (AAE) y la Asociación Europea de Endodoncia (AEE), la aplicación de éstos procedimientos no se ha difundido masivamente en la práctica profesional como las otras técnicas.

En la siguiente tesis nos propusimos revisar la literatura existente recopilada de distintas bases de datos para comparar los resultados obtenidos en diversos estudios donde aplicaban los tratamientos antes mencionados, en cuanto al éxito del tratamiento en términos de supervivencia de los dientes tratados.

## MARCO TEÓRICO

La vitalidad pulpar es extremadamente importante para la permanencia de los dientes en boca ya que les entrega nutrición y actúa como un bioprotector mediante la detección de agentes nocivos. La mayoría de las infecciones de larga data del complejo dentino-pulpar que no son tratadas a tiempo llegan a provocar cuadros de tipo irreversibles. Es difícil para el cuerpo eliminar la infección, que con el tiempo persiste y empeora. La mayor estrategia utilizada en la actualidad corresponde a la terapia endodóntica, que busca la remoción total o parcial del tejido pulpar contaminado, para posteriormente, rellenar y sellar el espacio con materiales sintéticos biocompatibles. Con el paso del tiempo, los dientes despulpados, que carecen de una adecuada irrigación o inervación, parecen ser más vulnerables frente a los agentes nocivos, sobre todo frente a las cargas masticatorias. (12)

A pesar de los grandes progresos, el lograr adecuados resultados en el tratamiento de dientes inmaduros infectados aún es considerado un gran desafío, principalmente por las débiles paredes dentinarias y la ausencia de una forma de contención para alcanzar una adecuada limpieza y sellado del sistema de conductos. Recientemente, se ha reconocido el potencial de los diferentes tratamientos que buscan la regeneración y revascularización pulpar, especialmente los que involucran la activación de las células madre para tratar estos casos, basándose esencialmente en la posible capacidad de renovación del complejo dentino-pulpar o al menos permitiendo el término del desarrollo de los tejidos radiculares. (12).

### **DIENTES PERMANENTES INMADUROS**

Para seleccionar la terapia correcta ante a la afección del complejo dentino-pulpar en dientes inmaduros, se debe evaluar adecuadamente el caso clínico incluyendo el estado sistémico del paciente, las características del agente causal, duración del estímulo nocivo, exposición del tejido, respuesta frente a pruebas de sensibilidad, entre otros, determinando con la mayor precisión posible el diagnóstico del estado pulpar.

Los estudios han demostrado que el 25% de los niños experimentan algún tipo de traumatismo dentoalveolar y entre un 25 a 65% de los niños en etapa escolar presentan caries dental no tratada. Los tratamientos aplicados en estos casos son variables, dentro de las alternativas que existen en la actualidad encontramos la endodoncia regenerativa, que cada día alcanza un mayor porcentaje de seguidores alcanzando hasta un 96% de aceptación entre los endodoncistas. (13)

Por muchos años, se plantearon básicamente dos terapias para dientes permanentes inmaduros, cuya elección dependía principalmente del diagnóstico pulpar. Éstas corresponden a la apexogénesis y apexificación. (14)

Realizándose el tratamiento de apexogénesis, en caso de pulpas vitales y la apexificación, en caso de pulpas necróticas. Sin embargo, algunas observaciones

clínicas reportadas recientemente han modificado esta definición, demostrando que también existen casos diagnosticados como necrosis pulpar, en que se observa desarrollo radicular. Más aún, varios clínicos han estado tratando algunos casos con terapias de apexogénesis a pesar de presentar diagnósticos de necrosis, pero muy pocos han mostrado los resultados a largo plazo. (15)

Recientemente, se ha sugerido que el concepto de maduración reemplace al de apexificación o apexogénesis, pues no solo se desarrolla el ápice, sino que, en muchos casos, es la raíz completa la que alcanza su desarrollo final. (2)

La endodoncia regenerativa engloba todas aquellas terapias con fundamentos biológicos diseñadas para reemplazar en forma predecible estructuras dañadas, enfermas o pérdidas, incluyendo estructuras como dentina o cemento, así como células del complejo dentino-pulpar, a través de tejidos viables, preferentemente del mismo origen, que permiten restaurar las funciones fisiológicas normales del complejo dentino-pulpar. (13, 16)

Los procedimientos de endodoncia regenerativa son diversos y pueden incluir: pulpotomía parcial o total, apexogénesis, apexificación, revascularización e incluso, terapia de implantación de células madres, todo lo anterior está inserto en los estudios abarcados por la ingeniería tisular.

Durante los últimos años, el progreso en este campo ha presentado muchos avances. Se han publicado una gran cantidad de reportes de casos con resultados exitosos y mejora en los pronósticos, beneficiando a los pacientes al prolongar la funcionalidad de los dientes afectados

Existen diversos protocolos terapéuticos que permiten alcanzar la madurez radicular en forma tridimensional, evento considerado como imposible en caso de dientes con necrosis pulpar, hasta la aparición y desarrollo de la ingeniería tisular y biología de células madre. Las investigaciones sobre la ingeniería del tejido pulpar comenzaron a finales de los años 90. Se ha logrado aislar y caracterizar las células madre del tejido pulpar (DPSCs), de dientes temporales exfoliados (SHED) y aquellas obtenidas a partir de la papila dental (SCAP), esto ha dominado la posibilidad de lograr una regeneración del complejo dentinopulpar dentro del conducto radicular, aun frente a pérdida de vitalidad, dando parte de los fundamentos a las terapias aplicadas hasta a la fecha. (15)

## PROCEDIMIENTOS REGENERATIVOS EN DIENTES VITALES

### 1 APEXOGÉNESIS

Procedimiento aplicado en dientes permanentes inmaduros con vitalidad pulpar, que debido a caries, traumatismo o fractura presentan una exposición pulpar; con el objeto de promover el desarrollo fisiológico de las raíces y el cierre de la porción apical.

Se incluyen tres procedimientos para lograr este objetivo que dependerán del caso: Recubrimiento Pulpar Indirecto, Recubrimiento Pulpar Directo y Pulpotomía.

#### 1.1 Recubrimiento Pulpar Indirecto

Corresponde a un tratamiento de protección de la dentina profunda prepulpar para que ésta logre preservar la vitalidad pulpar. Esta es una técnica que permite evitar la exposición pulpar en el tratamiento de dientes con lesiones cariosas profundas, en los que no existe evidencia clínica de degeneración pulpar o patología periapical. Permite al diente utilizar los mecanismos protectores de la pulpa contra la infección. También puede ser aplicado en caso de traumatismos que provocan fracturas cercanas al tejido pulpar. (17, 18)

Mediante esta técnica se extirpan las capas más externas de la dentina cariada y, por lo tanto, la mayoría de las bacterias y sus subproductos. Posteriormente, el material utilizado como protector, sella la zona sobre la que actúan las bacterias, evitando la exposición del tejido pulpar. Esto permite la aposición de dentina terciaria que aumenta la distancia entre la dentina afectada, y de dentina peritubular o esclerótica que disminuye la permeabilidad dentinaria. (17, 18)

El objetivo principal de esta terapia es detener el avance de la caries favoreciendo una esclerosis dentinaria y estimulando la promoción de una dentina reaccionaria con remineralización de la zona afectada, permitiendo además, que continúe el desarrollo del tercio apical radicular. (17, 18) Este procedimiento presenta un porcentaje de éxito de un 74 al 99%. (18, 19, 20)

#### 1.2 Recubrimiento Pulpar Directo

Este procedimiento se ha practicado por años, siendo uno de los más utilizados. También se denomina capping y corresponde a la protección o recubrimiento de exposición pulpar franca mediante la aplicación directa de sustancias especiales con la finalidad de cicatrizar la lesión y preservar su vitalidad (21).

El objetivo es proteger el tejido pulpar que ha sido expuesto y permitir la formación de tejido mineralizado en la zona afectada, aislando así la pulpa y protegiéndola de mayor daño. (18)

### **1.3 Pulpotomía Parcial**

Corresponde a la eliminación quirúrgica de una porción pulpar con lesiones inflamatorias o degenerativas, dejando intacto el remanente vital; consiste en realizar la limpieza de la pulpa expuesta y amputarla 1 o 2 mm por debajo de la exposición, porque es la parte de la pulpa que se considera que está afectada, luego se coloca un material protector con el fin de favorecer la cicatrización del tejido que ha sido amputado. (22)

Dentro de los estudios se ha documentado que en dientes con exposición traumática pulpar, sin ser tratado durante 7 días, se observa afección de los primeros 2 a 3 mm superficiales de la pulpa. A partir de estos antecedentes se planteó la pulpotomía parcial. (18)

El objetivo de la pulpotomía es eliminar la parte más afectada de tejido pulpar, preservando así, la vitalidad del tejido remanente. La única diferencia con la técnica de recubrimiento directo es la cantidad de tejido que es extirpado. (18)

### **1.4 Pulpotomía Total**

Implica la remoción quirúrgica de la totalidad de la pulpa coronal, lesiones inflamatorias o degenerativas, dejando intacto el remanente vital; este tratamiento se propone como temporal, seguido de una endodoncia cuando el ápice ha completado su maduración (22, 23)

El pronóstico varía según el estado preoperatorio, variables terapéuticas, sellado cavitario, daño físico recurrente, capacidad reparativa propia del paciente, entre otros. Frente a exposiciones traumáticas, se observa un 96% de éxito luego una adecuada terapia. (18)

Tras efectuar cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente, se debe realizar un seguimiento periódico del paciente cada 2 a 4 años, para valorar el éxito de la intervención.

El éxito clínico se determina ante la ausencia de signos clínicos y radiográficos y por el continuo desarrollo de las raíces. (24)

Aún existen controversias en cuanto a la necesidad de reintervenir los dientes tratados mediante estas terapias. Algunos autores sugieren que una vez completa la formación radicular, se debe realizar la endodoncia, de lo contrario ésta podría complicarse en el futuro debido a la posibilidad de que se produzca la calcificación del conducto radicular. (25)

Por otra parte, no existen estudios concluyentes de que en todos los casos se produzcan calcificaciones del tejido, es más, se han observado cortes histológicos normales, por lo cual no se justifica definir como de rutina el tratamiento de endodoncia para todos los casos con este tipo de terapia. Pero sí es importante mantener los controles periódicos evaluando así cualquier cambio que requiera de alguna intervención adicional. (18)

## PROCEDIMIENTOS REGENERATIVOS EN DIENTES NO VITALES

### 1. APEXIFICACIÓN

La apexificación es el procedimiento que busca inducir un cierre apical mediante la formación de tejido mineralizado en dientes necróticos con formación radicular incompleta, con el fin de lograr un adecuado tope apical que permita obturar satisfactoriamente el conducto radicular mediante la terapia endodóntica convencional. (25, 26).

Esta terapia puede involucrar una o múltiples sesiones dependiendo del material que será utilizado para alcanzar el objetivo planteado anteriormente.

Existen varios materiales usados en estos procedimientos: hidróxido de calcio, fosfato tricálcico, colágeno con fosfato de calcio, factores de crecimiento óseo, agregado trióxido mineral, proteínas osteogénicas, entre otros. (2)

El material mayormente usado es el hidróxido de calcio, para inducir la formación de esta barrera calcificada que hace posible la apexificación y permite preservar muchos de los dientes inmaduros necróticos mediante la realización de un adecuado tratamiento de conducto y su correspondiente restauración coronaria posterior.

Al realizar esta terapia se debe tener en cuenta que no se logrará mayor desarrollo radicular o engrosamiento de las paredes dentinarias, sino sólo una barrera apical. (27, 15)

Se ha documentado que lo anterior ocurre debido a que el espacio está ocupado físicamente por un material que no permite el crecimiento y desarrollo de otros tipos celulares, más que la secreción de matriz mineralizada, dejando un sellado solo en la zona terminal, pero no desarrolla las paredes en mayor grado. (28)

Los dientes inmaduros sometidos a esta terapia son usualmente desinfectados mediante el uso de irrigantes como el hipoclorito de sodio, clorhexidina, EDTA y yoduro de potasio yodado, entre otros, previo a la aplicación del material que permite la apexificación. (27).

Muchos materiales han sido utilizados para inducir un cierre apical, entre ellos el hidróxido de calcio en combinación con agua estéril, solución salina, anestesia local, paramonoclorofenol alcanforado, metilcelulosa, pastas de óxido de zinc con cresol y yodoformo, pasta de poliantibiótico y fosfato tricálcico. (25, 26, 29) Además, se ha propuesto la utilización del mineral trióxido agregado (MTA), osteoprotegeína1 (OP-1) y derivados de la matriz del esmalte, como el Emdogain. (30,31)

## 1.1 Hidróxido de Calcio

El hidróxido de calcio  $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$  es una de las sustancias más ampliamente utilizadas en endodoncia desde su introducción por Hermann en 1920. Se ha propuesto para un gran número de procedimientos, tales como: medicación intraconducto, solución irrigadora, tratamiento de reabsorciones, como cemento sellador, reparación de perforaciones, recubrimientos pulpares, apexificación y apexogénesis. (32, 33, 34)

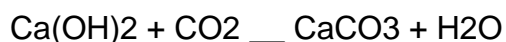
Cuando se documentó el potencial osteogénico del hidróxido de calcio en 1958 por Mitchell y Shankwalker mediante su implantación en tejido conectivo de rata, se observó la aposición de material calcificado incluso en zonas donde anteriormente no existían tejidos duros. Fue utilizada por primera vez en 1962 por Kaiser para la terapia de apexificación mostrando buenos resultados. (2)

El hidróxido de calcio es un agente antimicrobiano gracias a su elevado pH (12,8) y a la liberación de iones hidroxilo que pueden causar daño a los componentes celulares bacterianos, por ejemplo, sobre el lipopolisacárido de las bacterias. Además de las propiedades desinfectantes el hidróxido de calcio, ha demostrado tener propiedades osteoinductoras. Se ha considerado que su pH contribuye también como factor de inducción de tejido duro. (15, 19)

### 1.1.1. Características Físicas y Químicas:

El hidróxido de calcio se presenta como un polvo blanco, alcalino (pH 12.5-12.8), poco soluble en agua (solubilidad de 1.2 g/litro de agua a 25°C e insoluble en alcohol). Es una base fuerte obtenida a partir de la combustión del carbonato de calcio hasta su formación en óxido de calcio, el cual al ser hidratado se transforma en hidróxido de calcio. (35)

Es un compuesto altamente inestable, puesto que al entrar en contacto con el dióxido de carbono regresa a su estado de carbonato de calcio. Por ello, se recomienda que sea almacenado en un frasco bien cerrado. (36)



### 1.1.2. Efecto antimicrobiano:

La acción bactericida del  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  ha sido relacionada con la liberación de iones hidroxilo, los cuales son radicales altamente oxidantes con una gran reactividad, lo que dificulta que puedan difundirse a sitios distantes. (37).

Los iones hidroxilo inducen peroxidación de lípidos, provocando la destrucción de los fosfolípidos de la membrana celular. Remueven los átomos de hidrógeno de los ácidos grasos insaturados, generando radicales libres lipídicos, los que reaccionan con el oxígeno formando radicales peróxidos, que remueven otro

átomo de hidrógeno de otro ácido graso, creando una reacción en cadena que conlleva a un daño extenso en la membrana celular. Los iones hidroxilo también pueden ocasionar daño estructural a las proteínas. Además, reaccionan con el DNA celular induciendo la separación de las cadenas, inhibiendo la replicación celular y la pérdida de genes. (37)

Por otra parte, se menciona que la alcalinización producida por el  $\text{Ca(OH)}_2$  induce el rompimiento de los enlaces iónicos de la estructura terciaria de las proteínas. Esto tiene como consecuencia que muchas enzimas pierdan su actividad biológica, alterando el metabolismo celular. (37)

### **1.1.3. Papel del $\text{Ca(OH)}_2$ en la apexificación:**

Aunque científicamente, los 3 mecanismos anteriormente mencionados pueden ocurrir, es difícil establecer cuál de ellos es el principal mecanismo de acción involucrado en la muerte celular y bacteriana. (37)

Se ha considerado que el objetivo inicial del tratamiento de un diente necrótico con ápice abierto es la estimulación y preservación de la actividad formativa de las células del tejido de granulación en la porción apical del canal radicular, lo cual permite la formación de un callo calcificado en esa zona. Se ha reportado que el hidróxido de calcio ha sido exitoso en la inducción de cierre apical en un gran número de formulaciones, relacionando la formación de un cierre apical, con el efecto antibacterial a largo plazo, ya que se ha observado que la formación de tejido calcificado, ocurre en ausencia de microorganismos. (25)

También se ha considerado que la alcalinidad del material, puede actuar como buffer para las reacciones ácidas inflamatorias, favoreciendo el remodelado óseo, ya que neutraliza los ácidos producidos por los osteoclastos y los macrófagos. (38)

De igual forma, se cree que la liberación de iones calcio y el ambiente alcalino pueden favorecer la formación de complejos de fosfato de calcio  $[\text{Ca(PO)}_4]$ , que pueden servir como nidos para un futuro proceso de calcificación. (25)

Respecto a esto, es importante hacer notar que es poco probable que el calcio liberado por la disociación del  $\text{Ca(OH)}_2$  pueda ser utilizado para la formación de una barrera apical, puesto que es un ion muy inestable, y para poder ser útil en la formación de este tejido calcificado se necesita de un aporte constante de calcio, el cual puede provenir por vía hematógica. (31)

### **1.1.4. Técnica de Apexificación con Hidróxido de Calcio**

Luego de realizar el acceso coronal se debe determinar la Longitud de Trabajo (LT) cuidadosamente situándose 1mm antes del ápice radiográfico ya el límite del foramen es irregular y en estos dientes el Localizador de Ápice Electrónico no suministra una LT con exactitud cuando la abertura apical es mayor a 0.5mm.

La instrumentación se realiza con limas y abundante irrigación (Hipoclorito de Sodio 2.5%, finalizando con EDTA 17%) se seca el conducto con puntas de papel. La pasta de Hidróxido de Calcio sigue siendo el material más apropiado para inducir la formación radicular, se puede introducir en el conducto en forma de polvo, por medio de un porta amalgama o bien mezclado con agua destilada, suero u otros vehículos por medio de un léntulo o jeringas lo que permite conservar mejor la LT durante su colocación. (45)

El sellado provisional del acceso coronal es fundamental para evitar la contaminación salival y bacteriana que perjudica la reparación de los tejidos, disuelve la medicación y puede resultar en una nueva infección y fracaso clínico.

La medicación debe renovarse cada 30 a 60 días acompañado con controles radiográficos hasta que se realice el cierre apical completo. Que en general se produce después de un periodo de 3 a 8 meses (45)

La terapia de Apexificación involucra una o múltiples sesiones en las que se aplica el material dentro del sistema de conductos radiculares para eliminar la infección radicular y estimular la calcificación que permitirá el cierre apical. (13)

Después de varios meses de tratamiento, el diente debiese presentar una mejor resistencia y estar preparado para recibir el material de obturación endodóntico. Éste se puede llevar a cabo con normalidad cuando se ha formado la barrera apical. Sin la barrera, no existe nada que oponga resistencia para la correcta obturación radicular. (13)

### **1.1.5 Desventajas de la Técnica de Apexificación con Hidróxido de Calcio**

A pesar de mostrar muy buenos resultado, el hidróxido de calcio presenta varias limitaciones, como las múltiples citas en un largo periodo de tiempo ya que requiere de la colaboración del paciente y de 6 a 24 meses para formar una barrera apical, de formación impredecible siendo esta porosa y discontinua la mayoría de las veces, lo que implica dificultades al momento de obturar, problemas de contaminación y susceptibilidad a microinfiltraciones y a la fractura dental (4)

Se ha demostrado que sólo permite inducción de formación de tejido a nivel apical y no en las paredes dentinarias, además, por sus propiedades higroscópicas y proteolíticas, debilita las paredes dentinarias, alterando sus propiedades mecánicas. Cvek reportó un 77% de fracturas dentarias tras apexificación de dientes inmaduros con poco desarrollo radicular y un 28%, en casos de mayor desarrollo radicular (2,13). Además su pH es tóxico para las células vitales, pudiendo provocar daño a las células viables en contacto con el ápice. Al rellenar el conducto con hidróxido de calcio, este ocupa el espacio evitando la migración de células mesenquimáticas indiferenciadas multipotentes hacia el canal, evitando la regeneración del tejido de las paredes dentinarias. La apexificación con hidróxido de calcio no siempre alcanza la formación radicular esperada o la resolución de los cuadros periapicales, incluso se han reportado casos de persistencia de dolor a la percusión y reabsorción radicular (15).

A partir de lo anterior, este tratamiento ha sido gradualmente reemplazado por el uso de MTA en una sesión única o doble; si bien este no refuerza las paredes dentinarias, conservando las posibilidades de fractura en dientes no formados completamente, ha demostrado tener mejores propiedades mecánicas al interactuar con la dentina. (4)

## **1.2 BARRERA APICAL:**

Comprende el empaque de un material en los 2–4 mm apicales de un canal inmaduro para actuar como una barrera contra la cual se condensa la gutapercha. Muchos materiales se ha utilizado para formar barreras apicales como:

- Pasta de hidróxido de calcio.
- Polvo de hidróxido de calcio; mezclado con CMCP (paramonoclorofenol alcanforado), acetato de metacresil, cresenol, solución salina, solución de Ringer, agua destilada o solución anestésica.
- Fosfato tricálcico.
- Colágeno fosfato de calcio.
- Proteína osteogénica-1.
- Factor de crecimiento óseo.
- Agregado de trióxido mineral (MTA).
- El uso de celulosa oxidada (Surgicel) también ha sido informado.
- Proplast, un material poroso de fieltro de politetrafluoretileno y carbono.
- Matriz ósea alogénica descalcificada e hidróxido de bario.
- Verdaderas cerámicas de hueso bovino y chips de dentina como tapones
- Se utilizaron antibacterianos como el clorofenol alcanforado o el metronidazol como medicamentos intracanales para estimular la apexificación.

Algunos informes sugieren que el cierre apical puede ser inducido por el control de la infección sola. Esto era logrado con mínima intervención mecánica y apósito del conducto radicular con un antiséptico o pasta antibiótica, o una mezcla de esos (46).

### **1.2.1. Agregado Trióxido Mineral o MTA**

El agregado trióxido mineral o MTA (Mineral Trioxide Aggregate) es un material desarrollado en la Universidad de Loma Linda en California (Estados Unidos). Fue patentado en 1995 por Torabinejad y White (39).

Es un polvo de partículas finas hidrofílicas que endurecen en presencia de humedad. Está compuesto por Silicato tricálcico, Aluminato tricálcico, Oxido tricálcico, Oxido de silicato y pequeñas cantidades de Oxido de bismuto que al mezclarse con agua estéril forman un gel coloidal con un pH que varía entre 10,2 y 12,5, el cual se endurece en 3 horas en presencia de humedad y alcanza una fuerza compresiva de 40MPa en 24 horas y 67 MPa en 21 días (40).

**Características del MTA:**

- Genera un buen sellado periférico.
- Es biocompatible.
- No es reabsorbible.
- Su radiopacidad permite identificarlo fácilmente en las radiografía.
- Es bacteriostático.
- Induce la regeneración de tejidos peri-radicales (41).

**Desventajas del MTA**

- Difícil manipulación.
- Alto costo.
- Aplicación irreversible.

Es un material utilizado para reparar perforaciones, sellar la retro-preparación en endodoncia quirúrgica, cierre de ápices abiertos o para proteger la pulpa en el recubrimiento pulpar directo, son viables en contacto con sangre y otros fluidos de los tejidos.

Su efecto humectante puede ser un factor importante que tiene efecto sobre las propiedades físicas y las capacidades de sellado de los materiales de restauración. El MTA no se ve afectada por la humedad o contaminación con sangre. La presencia o ausencia de sangre parece no afectar a la capacidad de sellado del trióxido mineral agregado.

La presentación comercial del MTA es un polvo que se mezcla con agua estéril en una proporción 3:1. Hoy en día tenemos dos presentaciones de MTA: MTA gris (MTA-g) y MTA blanco (MTA-b) (42, 43). Los nombres comerciales del MTA-b son los equivalentes de cada casa comercial: ProRoot Tooth-Colored Formula® (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, Oklahoma, Estados Unidos de América) y White MTA-Angelus® (Angelus Odonto-Logika, Londrina, Paraná, Brasil), aunque también existen otras marcas comerciales con ligeras variaciones de estas presentaciones pioneras.

La biocompatibilidad del MTA-g ha sido profundamente estudiada, in vitro e in vivo. La mayoría de investigaciones muestran resultados excelentes, tanto en solitario como comparado con otros materiales de obturación retrógrada. Además, ha mostrado numerosos casos de creación de puentes dentinarios en recubrimientos directos y pulpotomías; y de aposición de cemento y hueso en regeneración tisular (44).

Respecto a su capacidad de regeneración ósea, para algunos autores el MTA-g no sólo es biocompatible sino que además es bioactivo, es decir que el aporte de iones de calcio provenientes del material, al reaccionar con los fosfatos del medio vivo, permite la formación de moléculas de hidroxiapatita, generando hueso. Además, la superficie del material permite la adhesión de células

precursoras de cemento. Los estudios que no han encontrado respuesta biológica positiva con el MTA-g son minoritarios (44).

### **Técnica de Barrera Apical con MTA**

Luego de aislar el diente y realizar la cavidad de acceso, se debe determinar la longitud de trabajo (LT) para realizar la limpieza del conducto con instrumentos manuales y/o rotatorios y abundante irrigación con NaOCl al 5% y EDTA 17%. Posteriormente se debe secar el conducto con puntas de papel y aplicar hidróxido de calcio como medicación y finalmente la cavidad de acceso se debe sellar.

Después de una semana, el hidróxido de calcio se elimina enjuagando alternando soluciones de NaOCl 5% y EDTA 17%. Se realiza un enjuague final con agua estéril. Una vez que el canal está seco a la longitud de trabajo, sin exudado, (cuando los canales no pueden secarse, se repite la medicación de hidróxido de calcio hasta que no haya exudado) se coloca el tapón de MTA en la porción apical del conducto con un espesor de 3 a 5 mm, según lo recomendado por el fabricante, usando un porta MTA y condensadores. Se deja una bolita de algodón estéril humedecida sobre el orificio del conducto y se sella la cavidad de acceso. Una semana después, el conducto se rellena con gutapercha convencional o termoplástica moldeada por inyección y el diente se restaura. (13, 47, 48)

Algunos estudios sugieren realizar la obturación completa con este material, pero no es lo más recomendado, debido a su alto costo, pero principalmente, debido a las posibilidades de causar tinción coronaria.

Existen pocos estudios a largo plazo del uso de MTA para apexificación, pero en todas las investigaciones publicadas a la fecha, se muestra éxito clínico en la formación de un sellado apical y resolución de alteraciones periapicales. Sólo un estudio ha demostrado un 7.1% de fracaso al utilizar este material. (13)

Si bien el MTA logra un muy buen sellado apical y supera las características del hidróxido de calcio, no mejora la resistencia del tejido remanente al mantener en la misma forma inicial las paredes dentinarias, siendo ésta su mayor desventaja. (2)

La apexificación con Hidróxido de Calcio se ha demostrado que fracasa en muchos casos dentro de 5 años, en particular en los casos con una dentina muy delgada (22). Se especula que esto puede estar relacionado al debilitamiento de la dentina expuesta al hidróxido de calcio a largo plazo. El MTA no parece debilitar la dentina como el hidróxido de calcio, sin embargo el diente permanente estructuralmente débil y puede fracturarse en el largo plazo. Algunos estudios han demostrado una tasa de éxito de hasta el 96,9% para los casos de apexificación con MTA, (46, 47, 49).

### 1.2.2 Biocerámicos

A fines de la década de los 60, algunos investigadores como Hench et al (50), observaron que varios vidrios y cerámicas tenían la capacidad de adherirse al tejido óseo vivo, creándose un nuevo material llamado "Bioglass". Las investigaciones siguieron avanzando y a fines de los años 2000 se descubrieron los materiales bioactivos, con aplicación tanto en medicina como en odontología. Éstos poseen propiedades osteoconductoras, ausencia de toxicidad, son químicamente estables y biocompatibles (50, 51).

Los biocerámicos son materiales especialmente diseñados para el uso clínico, que incluyen dentro de su composición alúmina, zirconio, vidrio bioactivo, vidrios cerámicos, hidroxiapatita y fosfatos de calcio reabsorbibles (52).

Existen tres categorías de biocerámicos (51):

- **Bioinertes:** capaces de rellenar tejidos y ser tolerados por el organismo.
- **Bioactivos:** tolerados por el organismo con capacidades de osteoconducción.
- **Biodegradables:** con capacidad de ser degradados en ambiente biológico y reemplazado por hueso.

### Características de los Cementos Biocerámicos

Los cementos biocerámicos (BC) son biocompatibles porque no producen respuesta inflamatoria de los tejidos periapicales cuando entran en contacto con ellos. Son estables en ambientes biológicos, no sufren contracción de fraguado; todo lo contrario, tienen una expansión de 0,002mm y no se reabsorben.

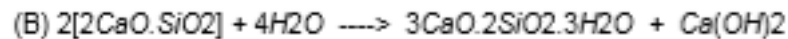
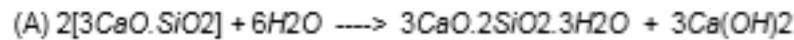
Otra característica que poseen es su capacidad de producir hidroxiapatita durante su proceso de fraguado, generando un enlace químico entre la dentina y el material de obturación. Presentan además un pH muy alcalino (12,8) durante las primeras 24 horas de fraguado (elevada actividad antibacteriana). Son fáciles de usar, ya que poseen un tamaño de partícula menor a 2  $\mu\text{m}$ , lo que permite ser usados en una jeringa premezclada (puede ser usado con "capillarytips" de 0,12mm de diámetro u otras) (53).

Tiene un tiempo de trabajo aproximado de tres a cuatro horas a temperatura ambiente y se introduce directamente dentro del canal. Tiene una duración aproximada de dos años y no requiere refrigeración para su almacenamiento.

### Mecanismo de Acción

Los silicatos de calcio del polvo forman un gel de silicato de calcio e hidróxido de calcio al hidratarse. Posteriormente el agua reacciona con los silicatos de calcio, para que estos precipiten generando un hidrato-silicato de calcio, produciendo finalmente un precipitado de Hidroxiapatita (fig.1). Durante este proceso, el agua juega un papel fundamental en el control del nivel de hidratación y el fraguado del material (50, 52).

Las reacciones de hidratación de los silicatos de calcio pueden ser de la siguiente manera:



La reacción de precipitación de la hidroxiapatita ocurre de la siguiente manera:

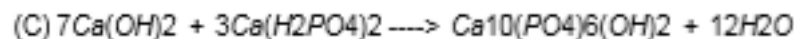


Fig. 1 Reacción de hidratación de los silicatos de calcio y precipitación de hidroxiapatita

Además, los biocerámicos son hidrofílicos, fraguan sólo ante la exposición a un ambiente húmedo (52). El ser hidrofílico, el tamaño de partícula pequeño, y adherirse de manera química a la dentina le otorga buenas propiedades hidráulicas.

Los biocerámicos son materiales de reparación, en endodoncia se utilizan para diversos procedimientos entre los que se incluyen: recubrimiento pulpar, apexificación, retrobturaciones, y reparación de perforaciones, (55). Varios autores, (56, 57, 59), proponen una técnica de apexificación en una cita, colocando un tapón apical de un material biocerámico en los últimos 5 mm del conducto. (58)

Además, deben proporcionar un buen sellado, fraguar en un entorno húmedo, poseer buena resistencia a la compresión y baja citotoxicidad, reducir el tiempo del tratamiento, evitar cambios en las propiedades mecánicas de la dentina y estimular su reparación. (58)

**Biodentine™**. Este material fue creado por la casa comercial Septodont (Saint-Maurdes-Fosses, Francia) como material de reposición para la dentina que ha sido dañada y su comercialización se inició a partir del año 2011. (60, 61, 62)

El polvo está compuesto por silicato tricálcico ( $Ca_3 SiO_5$ ), carbonato de calcio ( $CaCO_3$ ) y dióxido de zirconio ( $ZrO_2$ ) y su porción líquida contiene cloruro de calcio ( $CaCl_2$ ), un agente reductor de agua (basado en policarboxilato modificado) y agua. (61, 62, 63). El material posee un tiempo de fraguado inicial de seis minutos y uno final que varía entre los 10 y los 12 minutos; esto se le atribuye al tamaño de las partículas, la disminución del contenido de líquido y la adición de cloruro de calcio al líquido. (61, 62)

Con la incorporación del agente reductor de agua, se mantiene el equilibrio entre el contenido de agua y la consistencia de la mezcla, para lograr un bajo nivel de porosidad lo que le confiere al Biodentine™ una resistencia mecánica de hasta 300MPa en un mes. (61)

Al igual que sus predecesores, posee un pH alto que varía de 11,7 hasta 12,3. Se menciona que la liberación de calcio que se da al utilizar el Biodentine™ es mayor, en comparación con otros materiales como el Bioaggregate (64).

Hasta el momento, los estudios reportan que este material es seguro para su utilización clínica, ya que no es citotóxico, mutagénico, sensibilizante o irritante; además se ha demostrado que induce la aposición de dentina reparativa estimulando la iniciación de un proceso de mineralización, gracias a que promueve la diferenciación de odontoblastos, lo que aumenta la secreción del factor de crecimiento transformante-b1 (TGF-b1). (61, 62, 63, 65).

Después de la reacción de fraguado del material, se forman cristales de carbonato de calcio ( $\text{CaCO}_3$ ); estos constituyen un anclaje en la superficie de la dentina, ya que estas precipitaciones dentro de los túbulos dentinales crean una proyección de minerales que puede contribuir a sus propiedades adhesivas. Un estudio realizado en el presente año, le atribuye a esta formación de proyecciones, la mayor resistencia a fuerzas de desalojo exhibidas por el Biodentine™ en comparación con el MTA. (66).

De la misma manera, se conoce que la topografía de los biomateriales es uno de los factores importantes que ayuda a determinar las interacciones celulares con el material. Al respecto, Biodentine™ demuestra una superficie cristalina con topografía desigual, a diferencia de materiales como el ionómero de vidrio (que presenta una muy regular sin cristales), lo que podría contribuir a la adherencia y al crecimiento celular. (67)

Algunas otras ventajas que se le atribuyen a este material son: su alto pH (lo que lo convierte en antibacterial), es hidrofílico, presenta una biocompatibilidad mejorada, no se contrae ni se reabsorbe, posee excelentes habilidades de sellado, es de rápido endurecimiento (comparados con sus predecesores) y fáciles de utilizar. (68).

A pesar de que puede lograrse el éxito en apexificación utilizando hidróxido de calcio, el tapón apical de MTA o Biodentine, no promueven la continuación del desarrollo de las raíces, dejando las paredes dentinarias delgadas y propensas a fractura (7). Por este motivo, existe una permanente necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas con bases biológicas, que ofrezcan potencial para la continua formación de tejido mineralizado en dientes permanentes con necrosis pulpar y formación radicular incompleta (97).

## **2. PROCEDIMIENTOS DE ENDODONCIA REGENERATIVA O REVASCULARIZACIÓN**

La endodoncia regenerativa o revascularización del complejo pulpo dentinario se ha definido como “el proceso basado en la biología designado para reemplazar estructuras dañadas, incluyendo dentina y raíz dentaria, así como también células del complejo dentino-pulpar” a través de tejidos viables, preferentemente del mismo origen, que permiten restaurar las funciones fisiológicas normales del complejo dentino-pulpar. (16)

El concepto de regeneración del complejo dentino-pulpar no es nuevo. Fue introducido hace más de 50 años por Nygaard-Ostby, quien reportó una serie de casos de regeneración de tejidos basándose en el concepto inicial de reparación tisular de heridas quirúrgicas. Los logros alcanzados en esos tiempos se veían limitados por los equipamientos, materiales y conocimientos existentes. (69)

Gracias a los cambios ocurridos en las últimas décadas, mayoritariamente en el área tecnológica, se originó el campo de la ingeniería tisular a comienzos de los años 90. Esto mejoró notablemente el potencial para desarrollar procedimientos de endodoncia regenerativa. Definiendo la necesidad de fundamentar biológicamente los procedimientos a partir de la interrelación de tres conceptos clave: una adecuada combinación de células, factores de crecimiento y una matriz de soporte o andamiaje para alcanzar la regeneración funcional del complejo. (70)

La Regeneración Pulpar se puede definir como la Revascularización, Inervación y Restauración de las capas odontoblásticas que revisten la superficie dentinaria y tiene por meta la restauración del complejo dentino-pulpar, en el sistema de conductos radiculares (71). Incluyendo la continuación del desarrollo radicular, inmunocompetencia y nocicepción normal, como se ha visto en algunas publicaciones (8). Basándose en la teoría de que en ausencia de microorganismos y en presencia de un andamio tridimensional apropiado y de células madre dentro del espacio del conducto radicular, junto a la creación de un sello hermético contra los microorganismos, la reparación de los tejidos puede ocurrir en dientes desvitalizados, infectados, avulsionados y permanentes inmaduros (72).

Este término de “revascularización” ha sido utilizado justificando la posibilidad de una neoformación de vasos sanguíneos y tejido nervioso a nivel periapical y dentro del sistema de conductos radiculares, favoreciendo la respuesta de células pulpares vitales remanentes en la porción apical del conducto radicular, capaces de migrar al interior de éste, restableciendo un tejido pulpar funcional y llevando a la progresión de la formación radicular. (15)

Sin embargo, en la actualidad, se sabe que los tejidos regenerados pueden originarse a partir de cemento, ligamento periodontal, hueso, dentina, e incluso, nuevo tejido pulpar, restaurando las propiedades funcionales del diente y permitiendo el desarrollo radicular completo, resolviendo además, cuadros periodontales. Por lo anterior se ha sugerido utilizar el término de “madurogénesis”. (4)

Los primeros intentos de revascularización se llevaron a cabo en el año 1961, pero sus resultados no fueron completamente los esperados debido a las limitaciones tecnológicas, materiales e instrumentos disponibles del momento. Con el avance de la tecnología, otros investigadores si lograron poner en marcha esta técnica. (2)

Esta técnica fue introducida por Ostby en el año 1961 y, en el año 1966 Rule y Winter, documentaron el desarrollo radicular y la formación de una barrera apical en casos de necrosis pulpar en dientes permanentes jóvenes. En 1972, Ham y colaboradores, demostraron el desarrollo apical completo en dientes inmaduros desulpados en monos. Se cree que para lograr la revascularización se necesita desarrollar un tejido de granulación normal y estéril, con el fin de estimular a las células mesenquimáticas del periápice, buscando la aposición de material calcificado tanto a nivel del ápice como en las paredes laterales dentinarias. (2, 9,15)

En el año 2001, varios autores demostraron las ventajas de esta modalidad de tratamiento, que resulta en una imagen radiográfica aparentemente normal de maduración de la raíz completa versus los resultados de sólo alcanzar la formación de una barrera apical tras la apexificación convencional con Hidróxido de calcio, entregando resultados esperados. (2, 9, 15, 70)

En 2011, Iwaya descubrió la revascularización en casos con pulpa necrótica y absceso apical crónico, mostrando radiográficamente después de 30 días, un engrosamiento de las paredes del conducto radicular con tejido mineralizado, una respuesta positiva a pruebas de sensibilidad y conformación completa de la raíz después de 30 meses. (72)

Branchs y Trope, basados en el tratamiento de un premolar inferior inmaduro con ápice abierto y lesión amplia, señalaron que era posible la regeneración del tejido pulpar en un diente necrótico infectado con periodontitis apical (9).

Shimizu realizó el procedimiento de revascularización en un incisivo central superior, a las tres semanas y media extrajo la pieza debido a una fractura para medirla por técnica histológica e inmunohistoquímica, encontrando tejido conectivo laxo con pocas fibras colágenas dentro del conducto, ausencia de células inflamatorias y presencia de fibroblastos jóvenes o células mesenquimáticas fusiformes en el conducto y en el periápice; cierta cantidad de vasos sanguíneos y ausencia de fibras nerviosas. El tejido laxo es similar a un tejido pulpar inmaduro. (11)

En 2012, un estudio retrospectivo tuvo como objetivo comparar directamente los resultados clínicos de la apexificación y los REPS (74), este estudio fue el primero en comparar ambos procedimientos realizados bajo protocolos estandarizados e incluyó procedimientos de apexificación realizado con tapón apical de MTA o con terapias a largo plazo de hidróxido de calcio. La resolución del proceso de la enfermedad (sin dolor, hinchazón o sinusitis) se encontró en el 100% de REP, el 95% de apexificación con MTA y en el 77% de los casos de apexificación

con hidróxido de calcio. Por otra parte, en un estudio retrospectivo que no incluyó la normalización de los protocolos de tratamiento, mostró que los REPs promovían la cicatrización en el 79% de los pacientes tratados, mientras que los procedimientos de apexificación promovieron la cicatrización en el 100% de los pacientes. (75)

En 2013, Martín encontró en un molar inferior extraído debido a una fractura, después dos años de realizada la revascularización, un tejido mineralizado de naturaleza cementoide u osteoide en los conductos, sin observar tejido pulpar caracterizado por células odontoblasticas polarizadas a lo largo del tejido mineralizado. (76)

A pesar de que los reportes no han logrado demostrar mediante la histología las características reales de los tejidos regenerados, si han entregado algunas medidas de resultados satisfactorios en cuanto a la funcionalidad, ya que los controles posteriores de los pacientes han mostrado ausencia de sintomatología, reparación de tractos fistulosos, resolución de la afección apical y evidencia radiográfica de continuo desarrollo del grosor de las paredes dentinarias, cierre apical o aumento de la longitud radicular. (1, 2).

Los reportes de casos no entregan evidencia suficiente para fundamentar un protocolo de tratamiento, sin embargo, tienen la ventaja de ser evaluados en pacientes, entregando mayor información que los estudios in vitro. Más aún, los resultados obtenidos a partir de los reportes de casos pueden ser utilizados para identificar potenciales parámetros de importancia para el diseño de futuros estudios clínicos. (1)

Para alcanzar la maduración apical se requiere de un sistema de conductos radiculares desinfectado y la presencia de un material de andamiaje que actúe como matriz para el atrapamiento de células capaces de iniciar la formación de un nuevo tejido. Difiere de la apexificación debido a que no sólo alcanza el sellado apical sino también el engrosamiento de las paredes dentinarias. También difiere de la apexogénesis que logra el cierre apical y engrosamiento de las paredes dentinarias, pero mediante el uso de la pulpa radicular vital remanente. (7, 70)

La base de la terapia está fundamentada en la preservación del potencial de las células madre remanentes; lo anterior se definió a partir de la documentación de supervivencia de células madre vitales a pesar de la existencia de cuadros necróticos pulpar e incluso, frente a presencia de infección perirradicular. Se cree que estas células madre logran diferenciarse en odontoblastos que permiten la aposición de tejido dentinario. Además, se han documentado casos en que se han encontrado células pulpares vitales viables en la zona más apical del conducto a pesar de contar con un diagnóstico de necrosis pulpar. (77)

La mantención de la viabilidad de las células remanentes pulpares y las células madre se considera como un punto crítico para alcanzar la maduración apical. El estudio de estas células y su utilización se ha llevado a cabo a través de la ingeniería tisular, que hoy en día es un área de mucha investigación. (1)

Para poder comprender los fundamentos de la terapia de revascularización, es necesario conocer los principios básicos de la ingeniería tisular.

## 2.1 Ingeniería tisular

Se define como un campo multidisciplinario que involucra los conceptos de ingeniería y ciencias de la vida, hacia el desarrollo de principios biológicos que buscan restaurar, mantener o mejorar la función del tejido (78).

El concepto de ingeniería tisular fue concebido por Langer y Vacanti a principios de los años 90 describiendo la técnica para la regeneración tisular biológica. Ésta se fundamenta en tres componentes básicos: (70, 79)

- Células Madre que respondan a los factores de crecimiento.
- Matriz de andamiaje.
- Factores de crecimiento (moléculas de señalización)

**2.1.1 Células madre:** Se definen como células indiferenciadas capaces de autorrenovarse y diferenciarse en múltiples linajes con varios grados de potencialidad y plasticidad. Son capaces de generar una célula hija y una progenitora en cada división. A pesar de que aún existen varios cuestionamientos con respecto a estas células, la investigación en esta área está altamente activa. (16, 79, 80) (Fig.2)

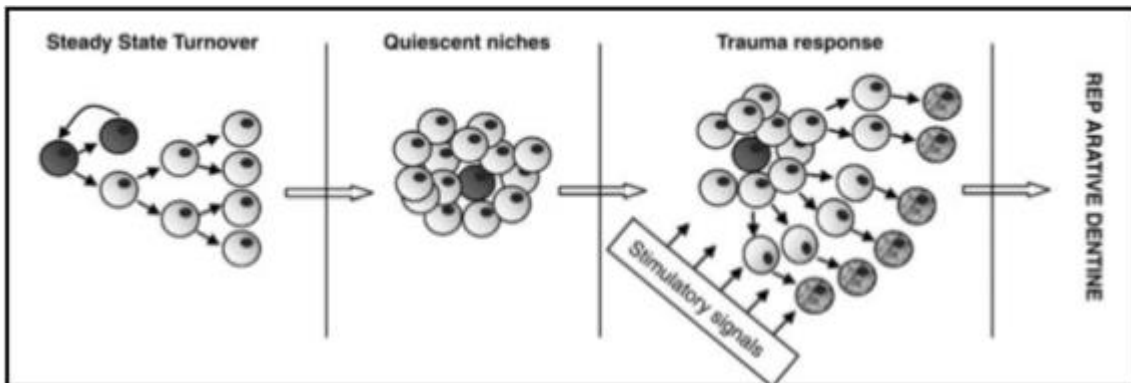


Fig.2: El nicho de células madre consiste en las verdaderas células madre rodeadas de células transitorias en amplificación. Las primeras tienen la capacidad de autorrenovarse cuando es necesario, las segundas son altamente proliferativas, pero requieren de estímulos de mayor intensidad y se limitan al tejido que comenzaron a formar. (81)

El conjunto de células indiferenciadas representa como máximo el 1% de la población de células encontradas en la pulpa, sin embargo, son capaces de producir múltiples células diferenciadas como respuesta a señalización específicas extracelulares. Esta cantidad se reduce en la medida en que envejecemos, lo que refleja que los pacientes más jóvenes presenten una mayor tasa de reparación y regeneración. (81)

El potencial de la regeneración del tejido pulpar a partir de las células madre implantadas aún está siendo revisado in vitro y en animales. (16)

Las células madre se pueden clasificar según su plasticidad y origen

- a) **Según su Plasticidad:** La plasticidad de estas células es la habilidad para diferenciarse en variados tejidos. De acuerdo a lo anterior, se dividen en totipotenciales, pluripotenciales y multipotenciales. (15, 16)
- Pluripotenciales: son células madre adultas, tienen la capacidad de convertirse en células especializadas de cualquiera de las tres capas germinales y sólo pueden encontrarse en el desarrollo embrionario o por medio de inducción génica de las células somáticas (82).
  - Multipotenciales: son células madre embrionarias que tiene la capacidad de convertirse en células especialidades sólo de su propia capa embrionaria. (82).
  - Totipotenciales: pueden crecer y formar un organismo completo, tanto los com,ponetes embrionarios como los extraembrionarios (placenta) (82).
  - Unipotenciales: pueden formar únicamente dos tipos de células madre: la Laqilosis y la Enbofilosis (82).

TIPO DE CÉLULA MADRE	PLASTICIDAD CELULAR	RECURSO
<b>Totipotencial</b>	Capacidad de formar un organismo completo	Células embrionarias (1-3 días)
<b>Pluripotencial</b>	Puede dar origen a más de 200 tipos celulares	Células del blastocisto (5-14 días)
<b>Multipotencial</b>	Célula diferenciada, pero capaz de formar un número limitado de otros tejidos	Tejido fetal, cordón umbilical, células postnatales. (células madre pulpares)

Tabla I. Clasificación de células madre según su plasticidad (16)

## b) Según su Origen:

- Células adultas: clínicamente se ha definido como una célula especializada dentro de la organización de las células de un tejido específico de un organismo ya formado, que está restringida en su capacidad de diferenciación y es capaz únicamente de generar células del tejido que representa, a las que debe recambiar de forma natural. Diversos estudios han demostrado que la potencialidad de algunos tipos de células madre adultas es mayor de lo esperado, ya que han mostrado en determinadas condiciones, capacidad para diferenciarse en células de diferentes linajes  
Son células con capacidad de autorenovarse y diferenciarse en la mayoría de los tejidos y órganos del cuerpo. Se ha demostrado que éstas migran al área de la lesión y se diferencian según necesidad. Aisladas a partir de varios tejidos incluyendo médula ósea, tejido nervioso, pulpa dentaria y ligamento periodontal. (79)
- Células embrionarias: localizadas en las masas celulares internas del blastocisto en desarrollo previo a la implantación. Son clonogénicas y de tipo pluripotencial, lo que significa que pueden originar todos los tipos celulares especializados existentes. (70, 79)  
Sólo existen en las primeras fases del desarrollo embrionario y son capaces de producir cualquier tipo de célula en el cuerpo.

Debido a que el uso de células embrionarias es controversial y presenta un componente de tipo ético y legal complejo, muchos investigadores se han enfocado en el desarrollo de células postnatales obtenidas a partir de los mismos pacientes o sus parientes. Éstas se clasifican a partir de su origen en: (16, 70)

- Células autólogas: obtenidas del individuo mismo que será intervenido.
- Células alogénicas: obtenidas a partir de un individuo de la misma especie.
- Células xenogénicas: obtenidas de individuos de otra especie.

Para la regeneración endodóntica, las células madre más prometedoras son las posnatales dentales autólogas debido a que presentan menor posibilidad de rechazo. Muestran una mayor capacidad de desarrollo odontogénico al compararlo con células no dentales. Existen varias fuentes para su obtención (18, 70, 84) (Fig.3):

- Células pulpares dentales de dientes permanentes (DPSC) (terceros molares, supernumerarios, extraídos por ortodoncia)
- Células pulpares de dientes temporales exfoliados humanos (SHED)
- Células del ligamento periodontal (PDLSC)
- Células de la papila apical (SCAP)
- Células del folículo dental
- Células de la pulpa dental natal (hNDP)

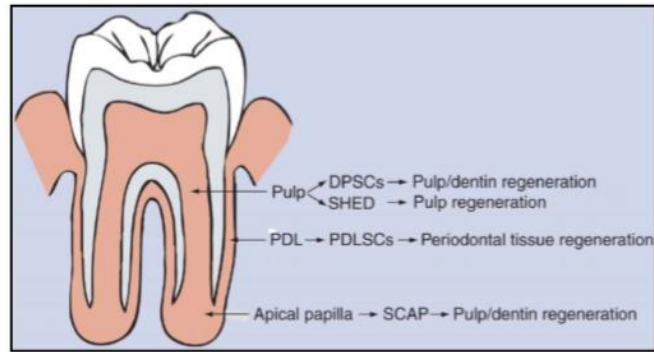


Fig.3: Fuente de células madre dentales y uso para la regeneración del tejido dentario. (15)

Todos los tipos de células postnatales estudiados presentan características similares a las de las células mesenquimáticas, como su capacidad de autorenovarse y diferenciarse en diferentes linajes celulares. Estas células se observan en mayor cantidad en pacientes jóvenes. (79)

Las células madres extraídas de tejidos orales provienen de la pulpa dental, de dientes humanos temporales exfoliados, ligamento periodontal, folículo dental progenitor y células madres de la papila apical. Las células madre de la pulpa dental y de los dientes temporales humanos exfoliados, se originan de la cresta neural craneal y expresan marcadores de células madre mesenquimáticas y neuroectodérmicas (18).

Las células madre de la pulpa dental (DPSC) son clonogénicas y proliferan rápidamente. Pueden diferenciarse en odontoblastos, por lo cual son bastante prometedoras en cuanto a la regeneración del complejo dentinopulpar. Debido a su migración desde la cresta neural, se cree que también son candidatas para la regeneración nerviosa. (79)

Se ha identificado otro tipo de células postnatales obtenidas a partir de la papila apical (SCAP) encontradas en dientes incompletamente formados. Éstas también han mostrado la capacidad de diferenciarse en odontoblastos, por lo cual se ha desarrollado la teoría de que son éstas las que permiten el desarrollo de dientes inmaduros tras una terapia adecuada, fundamentado también en su alta tasa de supervivencia en tejidos necróticos pulpares, incluso si existe infección. (5)

Las células autólogas son relativamente fáciles de cultivar para posteriormente inyectarlas en las zonas deseadas. El problema de esta técnica es que las células pueden presentar una baja tasa de supervivencia y pueden migrar hacia otras localizaciones produciendo una matriz de mineralización alterada. La solución a lo anterior corresponde a la segunda base de la ingeniería tisular, el uso de una matriz de andamiaje. (70)

### 2.1.2 Matriz de andamiaje

Corresponde al componente de la triada que actúa como una guía para el crecimiento celular, diferenciación y organización en un sitio específico, además de permitir la adherencia de las células. Para lograr lo anterior, debe ser poroso, siendo a la vez biocompatible con el tejido receptor. Debe ser biodegradable y debe hacerlo en forma gradual para que sea reemplazado paulatinamente por el tejido regenerado. Debe ser efectivo para el transporte de nutrientes y desechos (18).

La mayoría de las investigaciones en ingeniería tisular utilizan biomateriales como matriz de andamiaje que ya han sido aprobados por la FDA. Estas estructuras pueden ser:

- **Naturales:** colágeno, ácido hialurónico, quitosano y quitina.
- **Sintéticas:** ácido poliláctico, ácido poliglicólico, fosfato tricálcico, hidroxiapatita.

Recientemente, nanofibras de hidrogel de péptidos y varios geles de fibrina se han investigado como potenciales andamios para la ingeniería tisular de la pulpa dental (70). Dentro de los materiales mencionados, el más estudiado es el colágeno. Los andamios sintéticos más utilizados son polímeros de lactida y glicolida. En endodoncia regenerativa no es necesario el uso de una matriz estructural firme, ya que, el diente es capaz de contener los elementos pudiendo aplicar matrices de menor resistencia. Para lograr la regeneración pulpar, la matriz ideal corresponde a una que soporte la revascularización e inervación de los tejidos (79).

#### 2.1.2.1. Matriz de andamiaje en base a coágulo sanguíneo

Protocolos en la creación de matrices de andamiaje, sugieren la inducción intencional de sangrado desde el periápice y la formación de un coágulo sanguíneo intra conducto (AAE). Muchos casos han sido publicados demostrando el éxito de las matrices con coágulos sanguíneos; sin embargo, como no siempre es posible inducir el sangrado intraconducto, es que los investigadores comenzaron a examinar otros andamios tridimensionales (83).

#### 2.1.2.2. Matriz de andamiaje en base a plaquetas

La sangre y sus productos han sido utilizados por más de un siglo con varios propósitos, incluyendo el uso del suero y sus componentes por separado. A principios del siglo XX ya se reconocían varias funciones plaquetarias, como su participación en la hemostasia y en la formación del tapón plaquetario. Esto dio paso a la investigación de los mediadores encargados de tales acciones, reconociendo la presencia de variados factores de crecimiento con funciones específicas. (86)

Dentro de los carriers que permiten concentrar una gran cantidad de estos factores encontramos los sellantes de fibrina, plasma rico en plaquetas y fibrina rica en plaquetas.

**a) Sellantes de fibrina**

Fueron los primeros aditivos quirúrgicos utilizados, disponibles en el comercio Europeo desde 1970. Son agentes quirúrgicos y hemostáticos, derivados de productos del plasma humano cuya función es reproducir el paso final de la cascada de la coagulación, formando un coágulo estable. Está compuesto por fibrinógeno, trombina, factor XIII, aprotinina y cloruro de calcio. Se utilizó por mucho tiempo como hemostático tópico. Debido a que eran preparados con materiales alogénicos, existía mucho riesgo de infección cruzada y dejaron de fabricarse. (83)

**b) Plasma Rico en Plaquetas (Primera generación de plaquetas).**

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un componente sanguíneo con alto contenido de plaquetas en un volumen limitado de plasma. El conteo normal de plaquetas sanguíneas está en un rango entre 150.000/ul a 350.000/ul, el uso de PRP en zonas quirúrgicas las aumenta hasta 1.000.000/ul. (85)

Este plasma autólogo es una fuente rica en factores de crecimiento, alcanzando hasta un 38% más en las zonas en que se utiliza, se cree que su aplicación es una forma efectiva para inducir la reparación y regeneración tisular. (83, 87)

En el año 1997, Whitman y colaboradores introdujeron el uso de PRP en cirugía. Posteriormente, Marx y sus colaboradores, reportaron los primeros resultados del uso de PRP en el área dental registrando una velocidad mayor de regeneración de tejido óseo al aplicar este elemento. Las membranas de plaquetas han demostrado estimular la actividad mitótica de las células osteoblásticas. Determinaron que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) eran responsables de aumentar la velocidad de regeneración y que podían ser separados mediante centrifugación para ser aplicados. (86)

Otros factores importantes encontrados en el PRP son el factor de crecimiento tipo insulina, factor de crecimiento epidermal, proteína ósea morfogenética (BMP), factor de crecimiento endotelial vascular. Varios estudios han demostrado la participación de estas sustancias en la estimulación de la angiogénesis, inducción de la quimiotaxis, proliferación y diferenciación de las células progenitoras y síntesis de colágeno.

El PRP contiene factores de crecimiento que estimulan la producción de colágeno, recluta otras células en las zonas de afección tisular, producen agentes antiinflamatorios, inician la neoformación de vasos sanguíneos, inducen la diferenciación celular, controlan la respuesta inflamatoria local y mejoran la reparación de tejidos duros y blandos. Ha sido ampliamente utilizado en el campo de la odontología, principalmente en cirugía e implantología, endodoncia y periodoncia. (87)

La técnica de obtención era inicialmente la aféresis, actualmente, se obtiene mediante venopunción del paciente que será intervenido y almacenamiento de la sangre en un tubo con anticoagulante para evitar la activación plaquetaria. Se efectúan dos centrifugaciones para su obtención, una inicial, de baja velocidad, que separa tres fases de la sangre a partir de la cual se aspira la parte rica en plaquetas y se transfiere a un tubo sin anticoagulante. Posteriormente, es sometido a un centrifugado de mayor velocidad agrupando en el fondo las plaquetas, facilitando su extracción y separación para su uso. Finalmente, se aplica cloruro de calcio y trombina permitiendo su gelificación. (83)

Las ventajas del PRP son que entrega mayor soporte para la reparación de tejidos, mineralización más rápida, ayuda a dar estabilidad en caso de utilizar injertos, se logra localizar las citoquinas y factores de crecimiento que contiene, formación de un coágulo firme, ausencia de transmisión de enfermedades, alto grado de osteoconducción y osteoinducción. La limitación mayor de este agente se asocia a los problemas que puede implicar el uso de trombina de bovino para la gelificación. (83)

El plasma rico en plaquetas satisface muchos de los criterios requeridos para una matriz de andamiaje. Es autólogo, de fácil obtención y preparación, rico en factores de crecimiento, se degrada en el tiempo y forma una matriz tridimensional. (18)

La mayoría de los estudios publicados utilizan el coágulo de sangre como matriz, pero el PRP puede ofrecer grandes ventajas como una concentración mayor de factores de crecimiento. (18)

El primer estudio de revascularización publicado en que se utiliza el PRP como matriz de crecimiento y proliferación celular es el reporte de caso de Torabinejad y Turman logrando determinar que el uso del plasma permitió contar con una matriz de andamiaje para la localización y anclaje celular, además de entregar mayor cantidad de factores de crecimiento. (87)

### **c) Fibrina rica en plaquetas (Segunda generación de plaquetas).**

La fibrina rica en plaquetas fue desarrollada en Francia por Choukroun y sus colaboradores en el año 2001. Corresponde a un concentrado plaquetario de segunda generación, eliminando el riesgo asociado al uso de trombina bovina. (83, 88)

El protocolo de preparación es bastante simple: se obtiene una muestra de sangre mediante venopunción, se almacena en un tubo sin anticoagulante (aproximadamente 10 ml) que se lleva inmediatamente a centrifugación en una relación de 3000 rpm (aproximadamente 400 g) por 10 minutos. La ausencia de anticoagulante implica la activación de las plaquetas en algunos minutos tras su contacto con las paredes del tubo de vidrio, activando la cascada de la coagulación. El fibrinógeno inicialmente se ubica en la parte más alta del tubo, antes de que la

trombina circulante se transforme en fibrina. Luego se obtiene un coágulo de fibrina en el medio del tubo, entre los tejidos rojos y el plasma pobre en plaquetas de la superficie. El manejo rápido y preciso permite obtener un coágulo adecuado con una cantidad de activación plaquetaria aceptable. (83) (Fig. 4)

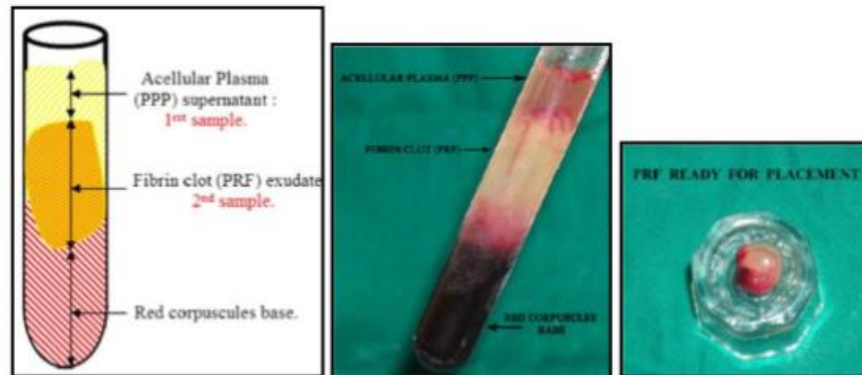


Fig. 4: Diagrama y muestra de sangre procesada con una centrífuga de mesa que permite la formación de la fibrina en el medio del tubo. Coágulo de fibrina lista para ser aplicado en la zona deseada. (83)

El interés del empleo de esta fibrina es doble, por un lado, aporta estabilidad y una matriz de soporte y, por otro lado, entrega sustancias mediadoras capaces de acelerar o mejorar los procesos regenerativos. (89)

Tanto para el plasma como para la fibrina es importante realizar en forma adecuada el procedimiento de centrifugación ya que esto produce una variación en la concentración y grado de activación de las plaquetas. Está demostrado que la activación prematura plaquetaria conlleva a la pérdida de factores que se eliminan o degradan antes de alcanzar la zona donde serán utilizados. Todo proceso de manipulación de la sangre conlleva a algún grado de variación ultraestructural que puede modificar su funcionalidad. (89)

En los trabajos de Weibrich y Kleis y de Zimmerman y cols, se demostró que no existe relación directa entre el número de plaquetas y la cantidad de factores de crecimiento obtenidos mediante diferentes protocolos, sin embargo, destacan que a mayor precisión, más probabilidades de encontrar plaquetas inactivadas y funcionales. A mayor intensidad de centrifugación, mayores probabilidades de obtener plaquetas que ya han liberado sus gránulos. Solo debido a la extracción de sangre, un 2.7% de las plaquetas se activa. (89)

En cuanto al almacenamiento y vida útil de estos preparados, los estudios indican que el PRP fresco muestra entre un 3 a 5% de plaquetas activadas, mientras que a las 24 horas, entre un 7 y 25%. Desde el punto de vista funcional, se han observado buenos resultados ante una activación de un 20 a un 30% de plaquetas. Siendo lo ideal utilizarlo dentro de las primeras 6 horas tras su preparación. (85)

Con los procedimientos regenerativos, el crecimiento y desarrollo de células y la vascularización es alcanzado al proveer de una matriz de andamiaje que puede ser infundida con una variedad de factores de crecimiento. El protocolo sugerido para la creación de una matriz conlleva la inducción intencional de sangrado desde el periápice, con la subsecuente formación de un coágulo intraconducto.

Bezgin ha demostrado la utilidad de los concentrados de plaquetas en la regeneración de tejidos, ya que comprenden una concentración elevada de factores de crecimiento e incrementan la proliferación celular con el tiempo, al compararse con las matrices de coágulo sanguíneo. Existen varios estudios in vitro que apoyan la influencia directa de la concentración de factores de crecimiento, sobre la migración celular, proliferación y síntesis de matriz (90).

En el estudio de Narang y cols., se comparó el potencial regenerador del coágulo sanguíneo, del PRP y el FRP, en dientes permanentes inmaduros de jóvenes menores de 20 años de edad. Se encontró que el FRP presentaba efectos beneficiosos por sobre las otras dos matrices en cuanto a la maduración de los dientes inmaduros necróticos. Los investigadores (90) entregan las siguientes posibles causas:

- Las citoquinas son moléculas solubles pequeñas que permanecen atrapadas en la matriz de FRP, lo que implica una incorporación íntima de estas moléculas en la estructura molecular del polímero.
- La polimerización más lenta del FRP permite la formación de una malla tridimensional más flexible dando soporte a citoquinas y a la migración celular.
- El FRP muestra mecanismos osteopromotores y se asocia con la liberación significativa de citoquinas, siendo el 81% del total factor transformante de crecimiento  $\beta$ 1 y factor de crecimiento derivado de plaquetas AB, continuamente alcanzando su pick el día 14.
- El PRP genera una intensa proliferación de células óseas mesenquimáticas (BMSC) pero inhibe la diferenciación. La FRP de Choukroun, muestra diferenciación y proliferación de las BMSC, sin citotoxicidad a células madre de la pulpa dental.
- La FRP es un biomaterial autólogo y no un “pegamento” de fibrina improvisado. A diferencia del PRP, la FRP de la técnica de Choukroun no se disuelve rápidamente luego de su aplicación, sino que es remodelado lentamente en una forma similar al coágulo natural.

Los concentrados de PRP han sido ampliamente utilizados en la última década como complemento en las técnicas de regeneración de tejidos. No existe riesgo alguno de infección ni transmisión de enfermedades. Sin embargo, se ha relacionado con la sobreexpresión de factores de crecimiento y sus receptores en tejidos tumorales y displásicos, lo cual hace pensar en dos posibles peligros: la carcinogénesis y la posibilidad de favorecer la metástasis. (89)

A pesar de las relaciones anteriores, no existen pruebas contundentes con respecto a este último punto, por lo cual se hace necesario contar con mayor cantidad de estudios, es más, los estudios documentados a la fecha no han demostrado una relación efectiva.

### 2.1.3 Factores de crecimiento

Corresponden a proteínas que se unen a los receptores celulares con el fin de inducir proliferación y/o diferenciación. Muchos de estos factores son capaces de estimular la división celular de numerosos tipos celulares, mientras otros son célula-específico. (79)

Juegan un importante rol en la señalización de varios eventos de la regeneración dentino pulpar. Los factores más relevantes de esta regeneración son:

- **Factor Transformante de Crecimiento (TGF)** Para la diferenciación odontoblástica son relevantes los factores **TGF- $\beta_1$  y  $\beta_3$**  que actúan en la diferenciación y secreción de dentina.
- **Proteína Morfogenética Ósea (BMP)** que induce una formación mayor y más homogénea de dentina reparativa. (70, 79)

Se hace relevante la acción de moléculas angiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento endotelial (EGF). (70, 79)

### 2.2 Mecanismos que permiten la revascularización

En la literatura se describen diferentes mecanismos asociados a la terapia de revascularización. Cada uno de ellos indica el posible origen de las células que permiten obtener el continuo desarrollo radicular.

Es posible que algunas pocas células pulpares vitales permanezcan en la zona apical radicular. Estas células pueden proliferar en la matriz formada dentro del conducto y diferenciarse en odontoblastos bajo la influencia de las células epiteliales de Hertwig, que son bastante resistentes a la destrucción, aún frente a procesos inflamatorios. Los nuevos odontoblastos pueden ocupar la zona de dentina atubular en la zona apical, permitiendo la formación radicular, así como en las paredes dentinarias, permitiendo su engrosamiento y reforzando la raíz (2, 4) (Fig. 5)

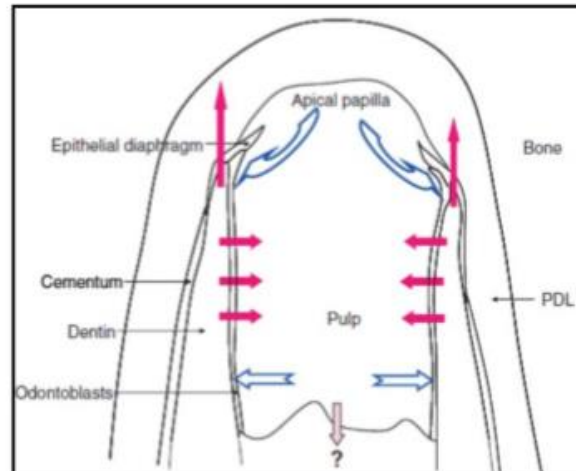


Fig. 5: Regeneración pulpar hipotética a partir de células pulpares remanentes viables. El signo de interrogación indica que el tipo de tejido que se forma dentro del conducto radicular no ha sido completamente dilucidado a la fecha. (15)

Otro mecanismo posible puede asociarse a la presencia de células madre pulpares multipotentes que se encuentran en dientes permanentes y son abundantes en dientes inmaduros. Estas células podrían aponerse en las paredes dentinarias preexistentes y diferenciarse en odontoblastos, secretando dentina terciaria o atubular. (2, 4)

El tercer mecanismo posible puede atribuirse a la presencia de células madre en el ligamento periodontal, que pueden proliferar y crecer dentro del tercio apical radicular, depositando tejido duro tanto en la zona apical como en las paredes dentinarias. La documentación existente muestra intervención principalmente de las fibras de Sharpey. (2,4, 15) (Fig.6)

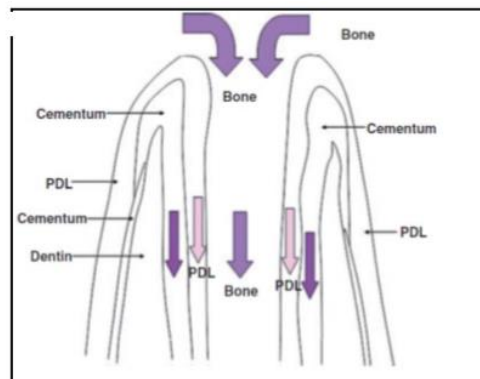


Fig.6: Crecimiento de tejido periodontal y óseo hacia la zona interna del conducto radicular vacío.

El cuarto mecanismo está asociado a la presencia de células madre a nivel de la papila apical o la médula ósea. La instrumentación más allá del foramen induce el sangramiento de la zona apical y además, puede trasplantar células madre mesenquimáticas desde el hueso al interior del conducto radicular. Estas células tienen una capacidad proliferativa elevada. Estudios in vivo han demostrado la

capacidad de formar hueso y dentina de las células madre obtenidas a partir de la papila apical. (2,4) (Fig.7)

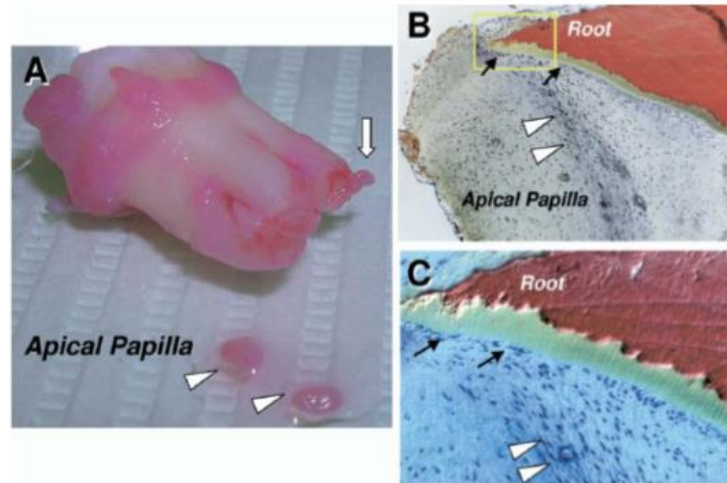


Fig. 7: Papila apical. (A) tercer molar extraído presentando tres raíces inmaduras con dos segmentos de la papila apical removidos de los ápices. (B) Punta radicular con segmento de papila apical, odontoblastos indicados por flechas negras, zona apical rica en células indicada por flechas blancas y tejido de la papila apical. (C) Magnificación del área indicada por rectángulo amarillo. (15)

Por último, otro posible mecanismo puede ser el uso de un coágulo sanguíneo o matriz de andamiaje debido a su alto contenido en factores de crecimiento. Estos factores pueden ser: factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento epitelial derivado de plaquetas y factor de crecimiento tisular. Estas moléculas pueden estimular la diferenciación, crecimiento y maduración de fibroblastos, odontoblastos, cementoblastos, entre otros, a partir de células inmaduras indiferenciadas que encontramos en la nueva matriz formada. (2, 4)

Si bien se ha demostrado a través del examen de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) que las células inmaduras diferenciadas logran ocupar el conducto radicular tras la desinfección y provocación de sangramiento de los tejidos periapicales, el uso de estas técnicas altamente avanzadas no ha permitido determinar con exactitud el origen de las células. (4)

### 2.3 Maduración radicular y factores que la modifican.

El desarrollo radicular comienza cuando la formación de esmalte y dentina ha alcanzado el nivel que posteriormente corresponderá al límite amelocementario. En esta etapa el epitelio interno y externo deja de estar separado por el estrato intermedio y el retículo estrellado, y comienza su desarrollo en dos capas que dan forma a la vaina epitelial de Hertwig. Cuando se ha inducido la diferenciación de células en odontoblastos y se ha depositado la primera capa de dentina, la vaina epitelial de Hertwig comienza a desintegrarse y pierde continuidad, llevando al cierre de la zona apical. Sus remanentes persisten como redes epiteliales tipo tubulillos cerca de la superficie radicular. (27)

La vaina epitelial de Hertwig es responsable de determinar la forma de la o las raíces. El diafragma epitelial que rodea la apertura hacia la pulpa eventualmente se convierte en el foramen apical. Su cierre completo ocurre a los tres años, aproximadamente, tras su erupción. (27)

Desafortunadamente, las injurias traumáticas o infecciosas de dientes permanentes jóvenes son bastante comunes. Al ocurrir estos incidentes antes de la formación completa radicular, la gran cantidad de irrigación, inervación y celularidad de la zona permite, por lo general, lograr avanzar con el proceso de maduración, sin embargo, no ocurre en todos los casos. Debido a lo anterior, es de gran importancia mantener la viabilidad de esta vaina. Se sugiere que ésta es capaz de proveer células indiferenciadas con la capacidad de permitir mayor formación de tejido mineralizado y probablemente también protege de la invaginación de tejido periodontal, que resultaría en invasión de tejido óseo dentro del conducto. (27)

Existen diversos factores que modifican el continuo desarrollo radicular. En primer lugar, los dientes inmaduros presentan un foramen apical muy amplio y una raíz más corta, esto permite el ingreso con mayor facilidad de tejidos de regeneración, pero también de otros tejidos en caso de no controlar en forma adecuada las intervenciones. Murray y cols., han documentado la necesidad de aumentar el diámetro apical de dientes inmaduros con un tamaño de 1 mm a 2 mm mediante instrumentación con el objetivo de permitir la ocupación del espacio pulpar en forma más sencilla por tejido regenerativo, con un nivel de migración celular menor. (4, 77)

En segundo lugar, la mayoría de los pacientes que requieren de este tipo de tratamiento son jóvenes entre 8 y 13 años, por lo cual su capacidad de curación y potencial regenerativo celular es mayor al de pacientes adultos. (77)

En tercer lugar, se sugieren diferentes acciones clínicas para lograr la desinfección de los tejidos. Entre éstas encontramos la instrumentación mínima de los conductos, por otro lado, existen también lineamientos en que no se recomienda la instrumentación, sino solo la desinfección de los conductos mediante agentes irrigantes o medicamentosos. En ambos casos, lo que se busca es conservar la mayor cantidad de células madre posible. Por último, se ha mencionado en diversos estudios la necesidad de contar con una matriz de andamiaje que permita el desarrollo en tres dimensiones de los tejidos de regeneración. El contar con estos factores favorables puede llevar a una evolución positiva del tratamiento con lo cual se podría alcanzar el desarrollo radicular esperado. (4)

El propósito de esta revisión es comparar en la literatura existente, los procedimientos de Apexificación con Hidróxido de Calcio, Barrera Apical con MTA y de Regeneración Endodóntica, ya que a diferencia de las técnicas de Apexificación con Hidróxido de Calcio y de Barrera Apical con MTA, que sólo logran un tope apical que impide la extrusión del material de relleno endodóntico al periápice, la Regeneración Endodóntica busca el alargamiento y engrosamiento de las paredes radiculares.

# OBJETIVOS

## 1. Objetivo general:

- Comparar, a través de la revisión de la literatura, los procedimientos de Apexificación con Hidróxido de Calcio y Barrera Apical de MTA versus los Procedimientos Regenerativos del complejo dentino pulpar en dientes permanentes inmaduros.

## 2. Objetivos específicos:

- Comparar los resultados obtenidos en diversos estudios en relación a la supervivencia de dientes permanentes inmaduros tratados mediante Apexificación con Hidróxido de Calcio, Barrera Apical con MTA y Regeneración Endodóntica.
- Comparar los resultados obtenidos en diversos estudios en relación al alargamiento y engrosamiento de las paredes radicales de dientes permanentes inmaduros tratados mediante Apexificación con Hidróxido de Calcio, Barrera Apical con MTA y Regeneración Endodóntica.
- Establecer las ventajas y desventajas de ambos procedimientos.
- Establecer cuál de los procedimientos presenta mejor pronóstico.

# MATERIALES Y MÉTODOS

## Tipo de Investigación:

Revisión sistemática de la literatura.

## Determinación de la muestra:

Investigaciones de dientes que fueron sometidos a terapias de Apexificación o bien de Regeneración pulpar que se mantuvieron en controles, para determinar el desarrollo radicular en longitud y amplitud en los últimos 5 años.

## Las palabras claves de búsqueda fueron:

- *Calcium hydroxide*
- *Apexification*
- *Revascularization*
- *Immature permanent teeth*
- *Regenerative endodontics*
- *MTA*
- *Apexification*

## Criterios de Inclusión:

- Estudios publicados en las bases de datos de PubMed, EBSCO, SCOPUS y/o en Web of Science.
- Estudios realizados en humanos sin considerar sexo o edad.
- Estudios *in vivo* de dientes permanentes con ápice abierto no vitales tratados con terapias de apexificación.
- Estudios *in vivo* de dientes permanentes con ápice abierto no vitales tratados con terapias de endodoncias regenerativas.
- Estudios en donde se utilizó el sellado apical MTA o Biocerámicos.

## Criterios de Exclusión:

- Reportes de casos Clínicos
- Estudio realizados en animales o *in vitro*

## Muestreo:

En las bases de datos consultadas se aplicaron en cada una los siguientes filtros:

- Año de publicación, no más de 5 años (difiere especificación en cada sitio)
- Especie a estudiar: Humanos

Para la búsqueda en las bases de datos de **PubMed** se utilizaron las siguientes palabras claves relacionadas:

- Calcium hydroxide AND Apexification
- Revascularization AND Immature permanent teeth
- Regenerative endodontics
- MTA AND Apexification

Para la base de datos de **EBSCO** se debió ingresar al servicio de EBSCOhost y se seleccionaron las siguientes bases de datos, de acuerdo con la descripción otorgada por el mismo sitio:

- MasterFILE Premier
- Academic Search Ultimate

Una vez en el sitio, para iniciar búsqueda se aplicaron lo siguientes filtros:

- Enero de 2014 hasta el octubre de 2019
- Filtro de artículos en tema *Dentistry*

Se realizó la búsqueda con las palabras clave y conectores de la misma forma que en PubMed

Para la búsqueda en **Web of Science** se aplicó el filtro inicial de fecha:

- Últimos 5 años

Y se utilizaron las mismas palabras claves y conectores usados en la búsqueda en PubMed.

Para la búsqueda en **Scopus** se aplicó el filtro inicial por fecha:

- Año de publicación: 2014 a octubre de 2019

Se aplicaron las mismas palabras claves y conectores usados en PubMed y se refinó la búsqueda mediante aplicación de filtros de documentos indexados en *Dentistry*.

## RESULTADOS

Una vez realizada la búsqueda electrónica de los artículos se pudo obtener el siguiente número de documentos desde las distintas bases de datos:

### 1. PubMed:

Palabra clave	Número de estudios encontrados
Calcium hydroxide AND Apexification	32
Revascularization AND Immature permanent teeth	36
Regenerative endodontics	297
MTA AND apexification	38
<b>TOTAL</b>	<b>403</b>

### 2. EBSCO:

Palabra clave	Número de estudios encontrados
Calcium hydroxide AND Apexification	24
Revascularization AND Immature permanent teeth	25
Regenerative endodontics	105
MTA AND apexification	25
<b>TOTAL</b>	<b>179</b>

### 3. Web of Science:

Palabra clave	Número de estudios encontrados
Calcium hydroxide AND Apexification	82
Revascularization AND Immature permanent teeth	196
Regenerative endodontics	241
MTA AND apexification	67
<b>TOTAL</b>	<b>586</b>

#### 4. Scopus:

Palabra clave	Número de estudios encontrados
Calcium hydroxide AND Apexification	71
Revascularization AND Immature permanent teeth	65
Regenerative endodontics	255
MTA AND apexification	79
<b>TOTAL</b>	<b>470</b>

Se recopilaron en total **1.638** artículos relacionados con el tema de búsqueda. Este número se vio reducido de acuerdo con lo siguiente:

- Aplicación de los criterios de inclusión y exclusión
- Eliminación de documentos duplicados entre las bases de datos
- Selección individual de acuerdo al tema de estudio

Con lo antes señalado se obtuvo 7 artículos para fines de este estudio. Esto queda resumido en la Tabla I que muestra los autores, el nombre del documento, el año de publicación (ordenados arbitrariamente desde el más antiguo al más reciente) y además se puede encontrar un código otorgado por los investigadores del presente estudio, para mejor manipulación de los documentos.

Tabla I: Estudios encontrados en las diferentes bases de datos consultadas

<b>Autores</b>	<b>Nombre</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Código</b>
<b>Alobaid, Adel S. Cortes, Lina M. Lo, Jeffery Nguyen, Thuan T. Albert, Jeffery Abu-Melha, Abdulaziz S. Lin, Louis M. Gibbs, Jennifer L.</b>	<i>Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: A pilot retrospective cohort study (91)</i>	2014	Cohorte retrospectivo	1
<b>Lee, Li Wan; Hsieh, Sung Chih; Lin, Yun Ho; Huang, Chiung Fang; Hsiao, Sheng Huang; Hung, Wei Chiang</b>	<i>Comparison of clinical outcomes for 40 necrotic immature permanent incisors treated with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate apexification/apexogenesis (92)</i>	2015	Cohorte Prospectivo	2
<b>Kahler, Bill; Rossi-Fedele, Giampiero; Chugal, Nadia Lin, Louis M.</b>	<i>An Evidence-based Review of the Efficacy of Treatment Approaches for Immature Permanent Teeth with Pulp Necrosis (93)</i>	2017	Metaanálisis	3
<b>Silujjai, Jidapa Linsuwanont, Pairoj</b>	<i>Treatment Outcomes of Apexification or Revascularization in Nonvital Immature Permanent Teeth: A Retrospective Study (94)</i>	2017	Cohorte retrospectivo	4
<b>Lin, Jiacheng; Zeng, Qian; Wei, Xi; Zhao, Wei; Cui, Minyi; Gu, Jing; Lu, Jiaxuan; Yang, Maobin; Ling, Junqi</b>	<i>Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study (95)</i>	2017	Prospectivo controlado aleatorizado	5
<b>Nicoloso, Gabriel Ferreira Pötter, Isabel Garcia Rocha, Rachel de Oliveira Montagner, Francisco Casagrande, Luciano</b>	<i>A comparative evaluation of endodontic treatments for immature necrotic permanent teeth based on clinical and radiographic outcomes: a systematic review and meta-analysis (96)</i>	2017	Metaanálisis	6
<b>Nicoloso, Gabriel Ferreira; Goldenfum, Gabriela Maltz; Pizzol, Tatiane da Silva Dal; Scarparo, Roberta; Kochenborger Montagner, Francisco; de Almeida Rodrigues, Jonas; Casagrande, Luciano</b>	<i>Pulp Revascularization or Apexification for the Treatment of Immature Necrotic Permanent Teeth: Systematic Review and Meta-Analysis (97)</i>	2019	Metaanálisis	7

**Tabla II: Resumen de estudios metaanálisis**

<b>Código</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Número de estudios incluidos</b>	<b>Tipo de estudios incluidos</b>	<b>Años de inclusión</b>	<b>Número de dientes estudiados</b>	<b>Tipos de tratamiento</b>	<b>Éxito clínico general</b>
7	2019	3	Cohorte retrospectivos	2012-2017	135	REP's con coágulo de sangre, apexificación con hidróxido de calcio y apexificación con MTA	Quando se comparó la apexificación con hidróxido de calcio o MTA no hubo diferencia estadísticamente significativa con REP's (coágulo de sangre) en resultados clínicos-radiográficos-mantenimiento de diente en boca
6	2017	7	Estudios clínicos randomizados	2006-2015	179	MTA como grupo control. Uso de coágulo sanguíneo, Hidróxido de calcio, PRP, PRF o bFGF	MTA con resultados radiográficos y clínicos mejores estadísticamente significativos. Cierre apical: sin dif. Estadísticamente significativa entre todos los grupos
3	2017	6	Estudios clínicos	2009-2014	139	REP's; Apexificación/Barrera MTA	REP's: 97% Apexificación/Barrera MTA: 100%

\*HC: Hidróxido de calcio

\*\*US: ultrasonido

**Tabla III: Resumen de estudios clínicos (cohorte retro o prospectivos)**

Código	Año de publicación	Número de casos incluidos (dientes)	Tratamiento realizado	Rango de edad	Frecuencias Encontradas		
					Supervivencia	Éxito clínico	Sucesos Adversos
1	2014	31	Revasc: 19	6-16 años al momento del tto.	- Revasc: 95% - Apex: 100%	- Revasc: 79% - Apex: 100%	3 dientes de Revasc. Se infectaron y requirieron otro tto endodóntico. Otro fue re-traumatizado y se tuvo que extraer.
			MTA: 5				
			*HC: 7 *Estudio unió casos de MTA/CH llamándolo "apex"*				
2	2015	40	**US+MTA: 10 US+HC: 10 Manual+MT:10 Manual+HC:10  En todos los grupos se usó NaOCl 2,5% como irrigante y se usó HC como medicamento intracanal al menos por 7 días.	6.5-14 años al momento del tratamiento	100% en todos los grupos	100% en todos los grupos	N/A
4	2017	43	REP: 17, sin PBM, NaOCl 1,5-2,5% y EDTA 17%, con medicación con HC o tripasta antibiótica (Mino, cipro, metro) prop. 1:1:1. Se realizó REP con coágulo de sangre y sellado con MTA. Apex: 26, NaOCl 2,5% sin PBM, medicación con HC, sellado apical con MTA y conducto con gutapercha caliente.	8-46 años al momento del tratamiento.	REP: 88,24% Apex: 82,76%	REP: 76,47%, generando una diferencia estadísticamente significativa en el grosor radicular comparando con apex. En cuanto a longitud radicular no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Apex: 80,77%	Los casos fallidos de REP [3] todos presentaron síntomas y signos de infección persistente. Los casos fallidos de apex [5] consistieron en 2 con fractura vertical, 1 con fractura horizontal y 2 dientes con corona irrestaurable.
5	2017	113	REP: 80; NaOCl 1,5% sin PBM, Medicación: triple pasta antibiótica (cipro, metro, clinda) prop 1:1:1 c/agua destilada. Se usó coágulo y sellado con MTA	6-18 años al momento del tratamiento	100% ambos tratamientos	100% ambos tratamientos en cuanto a resolución de síntomas. REP: 81,15% aumentó longitud, 82,60% aumentó grosor y 65,21% cierre apical.	Durante los controles se perdieron o desertaron del estudio 11 casos de REP y 4 de apexificación. (no entrega más información al respecto)

			<p>Apexificación con HC: 38. NaOCl 1,5%, Suero 0,9%, EDTA17%Mediación:HC. Una vez formada barrera apical se selló con gutapercha caliente.</p>			<p>Apex: 26,74% presentó aumento de longitud, 0 casos para engrosamiento de pared y 82,35% de los casos presentaron cierre apical.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

**Tabla IV: Parámetros de Comparación entre los estudios observados.**

Código	Métodos comparados	Parámetros de cambio radiográficos		Supervivencia	Éxito clínico	Duración de tratamiento
		Grosor	Longitud			
1	Revascularización Apexificación/MTA (estudio unió casos de MTA y HC llamándolo "apex")	Sin dif. Estad. signigicativa	Sin dif. Estad. significativa	Revasc: 95% Apex: 100% Sin dif. Estad. significativa	Revasc: 79% Apex: 100%	No informa
2	US+MTA US+HC Manual+MTA Manual+HC	No lo mide	Diferencia estadisticamente significativa entre grupos	100% en todos los grupos	100% en todos los grupos	US+MTA: 5.4 ± 1.1 sem. Manual+MTA: 7.8 ± 1.8 sem US+HC: 11.3 ± 1.3 Sem Manual+HC: 13.1 ± 1.5 sem
3	Revascularización Apexificación con HC y MTA (apex)	No informa	No informa	REP: 98,6% Apex: 88,6%	REP: 89,7% Apex: 100%	No informa promedios.
4	Revascularización Apexificación con MTA	REP: 13,75% MTA: 3,30% Con dif. Estad. Significativa	REP: 9,51% MTA: 8,55% Sin dif. Estad. Sgnificativa	REP: 88,24% Apex: 82,76% Con dif. Estad. Significativa	REP: 76,47%, Apex: 80,77% Con dif. Estad. Significativa	No informa
5	Revascularización Apexificación con HC	REP: 82.60% Apex: 0%	REP: 81,15% Apex:26,74%	REP: 100% Apex: 100% (al control de 12 meses)	REP: 100% Apex: pex: 100% (al control de 12 meses)	No informa
6	MTA (control) coágulo sanguíneo, HC; PRP; PRF o bFGF	No especifica	No especifica	No especifica	MTA presenta dif. Estad. Significativa sobre los otros grupos	No informa
7	Coágulo de sangre Apexificación con: MTA o HC	Sugiere (no por metaanálisis) que revascularización por coágulo de sangre mejora el parámetro.	Sugiere (no por metaanálisis) que revascularización por coágulo de sangre mejora el parámetro	Sin dif. Estad. Significativa	Sin Dif. Estad. Significativa	No informa

Tabla V: Resumen de conclusiones generales de los Estudios revisados.

<b>Código</b>	<b>Conclusiones generales</b>
1	Estadísticamente no hubo diferencia entre los casos tratados con revascularización y apexificación en términos de longitud, espesor de paredes dentinarias y área radicular radiográfica. De acuerdo con los hallazgos reportados en el estudio el tratamiento de revascularización tiene resultados clínicos y radiográficos comparables pero no superiores al tratamiento de apexificación tradicional.
2	Tanto el tratamiento con MTA como con HC fueron efectivos, en términos de eliminación de signos y síntomas, se encontró que todas las lesiones periapicales se redujeron o se sanaron completamente tras el tratamiento y la elongación de la porción apical o el desarrollo radicular en longitud se lograron tras el tratamiento. Con el uso de ultrasonido se vio que el tiempo de formación de una barrera apical era menor, independiente del uso de MTA o HC. El estudio presentado sugiere que para optimizar un desarrollo radicular en longitud es mejor aplicar la barrera de MTA en la porción más coronal del conducto que en la apical, de manera de preservar tejido pulpar residual y evitar perturbar el tejido de la papila apical.
3	Los expuesto en este estudio demuestran resultados favorables para ambas modalidades de tratamiento (REP y apexificación con MTA), sugiriendo que los REP puede ser una primera opción de tratamiento en dientes inmaduros con necrosis pulpar, aunque una maduración radicular en procedimientos de revascularización presenta resultados variables.
4	Considera que no existe una respuesta simple en cuanto al tratamiento de elección para solucionar el problema de los dientes inmaduros con necrosis pulpar. Tanto la revascularización como la apexificación con MTA logran resultados satisfactorios en cuanto a la resolución de la enfermedad y la retención funcional del diente en boca. Si la maduración radicular es el punto crítico para considerar el tratamiento exitoso, no existe hasta el momento un procedimiento clínico que logre siempre este resultado.
5	La etiología tuvo un impacto en el resultado del tratamiento de revascularización. Los dientes con dens evaginatus presentaron un mejor pronóstico que los dientes traumatizados. Se encontró cerca de un 90% de supervivencia de los dientes y un 100% de éxito clínico tanto en el grupo de revascularización como en el de apexificación a los 12 meses de control. Sugiere un tiempo mayor de control para evaluar rangos de supervivencia, éxito clínico y complicaciones.
6	Aunque casi todos los estudios presentados tenían un riesgo de sesgo, la apexificación con MTA parece generar un resultado clínico y radiográfico mejor entre los tratamientos endodónticos para dientes permanentes inmaduros con necrosis pulpar. Sin embargo, los resultados deben ser evaluados con cautela, ya que falta confeccionar estudios clínicos randomizados con seguimientos a largo plazo, con muestras más grandes y protocolos de seguimiento establecidos para una mejor evaluación de resultados.
7	La información disponible en la literatura concerniente a los resultados clínicos, radiográficos y de retención del diente permanente inmaduro con necrosis pulpar tratado con procedimientos de revascularización o apexificación son limitados. Basados en el metaanálisis, los resultados observados no favorecen a uno u otro tratamiento. Se requieren de más estudios clínicos para poder investigar algunos temas de revascularización y apexificación.

## DISCUSIÓN

De los 7 estudios incluidos en esta investigación, 3 corresponden a metaanálisis en los que se compararon estudios que incluyeron como terapia para dientes inmaduros de ápice abierto, el uso de Procedimientos de Regeneración Pulpar con o sin el uso de andamios, Apexificación con MTA o con Hidróxido de Calcio. Los resultados en estos estudios son variables.

Se observó en la investigación reportada por Nicoloso y cols. (97) que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de Procedimientos de Revascularización, Barrera Apical de MTA y Apexificación con Hidróxido de Calcio, en cuanto a variaciones apreciables en radiografías, resultados clínicos (entendidos como eliminación de signos y síntomas) y en la mantención del diente en boca.

Por otra parte, en el mismo estudio de Nicoloso y cols (96) publicado en 2017, se reportó una diferencia estadísticamente significativa en favor del uso de Barrera Apical de MTA medido en resultados radiográficos y clínicos. Además, no reportaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al cierre apical cuando compararon los grupos de Barrera Apical con MTA, Apexificación con Hidróxido de Calcio o Terapias de revascularización.

La información aportada por Kahler y cols. (93) es similar en cuanto al reporte clínico general que mostró un 97% de éxito para las Terapias de Revascularización y un 100% para las Terapias con Barrera Apical de MTA. Además, sugiere que la opción terapéutica de Revascularización es una buena opción terapéutica inicial y que luego pueden aplicarse otras terapias para obtener un resultado clínico adecuado si es que la aproximación inicial falla.

A la luz de estos hallazgos no parece existir sustento para elegir una terapia por sobre la otra en términos de resolución de signos clínicos y radiográficos.

En cuanto a los estudios de cohorte tanto retrospectivos como prospectivos incluidos en esta investigación, se reportaron porcentajes de supervivencia que varían entre el 88% hasta un 100%. El éxito clínico presentó variaciones de un 70% hasta de un 100% de las apariciones.

Alobaid y cols (91) reportaron porcentajes de supervivencia del 95% y del 79% de éxito clínico para dientes tratados con Terapias de Revascularización y porcentajes de supervivencia y éxito clínico del 100% para dientes tratados con Apexificación con Hidróxido de Calcio o Barrera Apical de MTA (une ambos grupos), los autores justificaron esta diferencia debido a la presencia de signos de reinfección en algunos casos de dientes tratados con Revascularización. De la misma manera, en el reporte de Silujjai y cols. (94) los casos fallidos de terapias de revascularización correspondieron a reinfecciones, por otro lado, la causa de falla en los casos

tratados con terapias de Apexificación correspondían a fracturas radiculares. Este punto es fundamental y transversal en las terapias de dientes inmaduros con ápice abierto, ya que se hace imperante presentar condiciones suficientes de desinfección para permitir, primero la resolución de los síntomas, inducir a la reparación del hueso circundante y, en los casos de Revascularización, el desarrollo del tejido en la porción apical. Sumado a esto se requiere un sellado de la corona clínica adecuado para evitar en primera instancia la re-contaminación del sistema de canales radiculares y devolver funcionalidad al diente tratado.

Es posible entonces teorizar que la técnica utilizada para llevar a cabo el Procedimiento de Revascularización es de gran importancia con el fin de lograr un resultado clínico exitoso. Además, lo encontrado por Kahler y cols. (93) en su estudio, sustenta elementos relacionados con la desinfección efectiva del canal previo al procedimiento, ellos reportaron una tasa de supervivencia para los casos de REP del 100%, aunque solo el 80% cumplió un criterio estricto para la curación, con un 20% determinado como “en curación” a pesar de un seguimiento de  $21.15 \pm 11.70$  meses. Esto puede sugerir que en algunos casos la infección residual persistió. Debido a que no se realizó la instrumentación del canal, es probable que las bio-películas no se alteren mecánicamente a lo largo de las paredes del canal. También se ha sugerido que períodos más largos de necrosis pulpar pueden reducir el potencial para la maduración continua de la raíz.

Una de las ventajas que presentan las Terapias de Revascularización es la de inducir el desarrollo radicular tanto en longitud como en grosor de las paredes, esto se considera deseable ya que permite un mejor pronóstico del diente en boca y reduce los riesgos asociados a fuerzas externas al diente, además podría mejorar la relación corono-radicular del mismo y evitar riesgos asociados a alteraciones estructurales del diente. En el reporte de Silujjai y cols. (94) se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto al aumento del grosor de las paredes radiculares cuando se compararon los grupos de Revascularización y de Apexificación con Barrera Apical de MTA, aún cuando no reportaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al aumento en la longitud radicular.

Lin y cols. (95) reportaron que para los casos de Revascularización existió un aumento en la longitud radicular en un 81,15% de los casos, un aumento en el grosor de las paredes radiculares en el 82.60% de los casos y en el 65,21% de los dientes tratados se observó un cierre apical en los casos de revascularización. La contraparte de Apexificación con Hidróxido de Calcio presentó en el 26,74% de los casos un aumento en la longitud radicular, 0 casos para engrosamiento de pared y 82,35% de los casos presentaron cierre apical.

A la fecha no se ha logrado formar tejido pulpar dentro los canales tratados con revascularización, estudios realizados en animales indican que el tejido desarrollado en la porción apical del diente tratado con procedimientos de revascularización corresponden a tejidos de tipo osteoide/cementoide o un tejido similar al ligamento periodontal cumpliendo funciones de relleno y sellado del conducto, esto independiente de la presencia o ausencia de lesión apical y con el

uso o no de células madre o andamios, la mayoría de los estudios histológicos en dientes humanos inmaduros con necrosis pulpar y periodontitis apical presentaban tejidos similares a los encontrados en los estudios con animales (98). De esto se puede desprender que si se logra generar un tejido en la porción apical similar a la pulpa podría mejorar los índices de desarrollo radicular tanto en longitud como en grosor de paredes.

Lee y cols. (92) en su estudio reportaron que para la formación de una barrera apical de tejido duro, se tardó un promedio de  $5.4 \pm 1.1$  semanas para los incisivos de ápice abierto tratados con preparación ultrasónica más MTA; de  $7.8 \pm 1.8$  semanas para aquellos tratados con preparación manual más MTA; de  $11.3 \pm 1.3$  semanas para aquellos tratados con preparación ultrasónica más Hidróxido de Calcio y de  $13.1 \pm 1.5$  semanas para aquellos tratados con preparación manual más Hidróxido de Calcio. Considerando que el procedimiento clínico de Apexificación con Hidróxido de Calcio supone el constante recambio del medicamento intracanal hasta tener evidencia radiográfica de formación de barrera apical, implica por lo tanto múltiples sesiones clínicas, las que se verían reducidas con la opción de Revascularización ya que el objetivo de esta medicación es la de eliminar los signos clínicos y síntomas del paciente previo a la maniobra de evocación de sangrado con o sin andamio, lo que resulta en una sesión de sellado definitivo luego del tratamiento y sólo controles clínico radiográficos de seguimiento para lograr la resolución en un determinado caso.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con lo reportado en esta investigación no se encontraron estudios que muestren diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mantención del diente en boca con tratamientos de revascularización, tapón apical de MTA o apexificación con hidróxido de calcio. Aunque sí presentan altos porcentajes éxito.

En relación con lo encontrado en este estudio, existe una tendencia positiva en cuanto al engrosamiento y alargamiento de las paredes radicales cuando son tratados con Terapias de Revascularización o con Barreras Apicales de MTA, cuando éstos se colocan en la parte más coronal de la raíz.

La ventaja del procedimiento de Revascularización y de Barrera Apical de MTA en términos clínicos, es la de necesitar menor cantidad sesiones para lograr su objetivo, además de requerir sesiones de controles de mínimamente invasivas para el paciente. Lo que se contrapone con las numerosas sesiones de terapia de Apexificación con Hidróxido de Calcio en espera a la generación de una barrera apical.

A la luz de lo establecido en esta investigación todos los procedimientos para tratar dientes inmaduros con pulpa necrótica presentan pronósticos y porcentajes de supervivencia del diente tratado similares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jung, I.; Lee, S.; Hargreaves, K. (2008): Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: A case series. *J Endod.* 34:876-887
2. Shah, N.; Logani, A.; Bhaskar, U.; Aggarwal, V. (2008): Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. *J Endod.* 34:919-925.
3. Brizuela, C.; Saint Jean, N.; (2011): Propuesta de un modelo para lograr la revascularización pulpar de un diente inmaduro con periodontitis apical sintomática utilizando fibrina rica en plaquetas: informe preliminar. *Canal abierto. Revista de la Sociedad de Endodoncia de Chile.* 24: 32-37.
4. Neha, K.; Kansal, R.; Garg, P.; Joshi, R.; Garg, D.; Grover, HS.(2011): Management of immature teeth by dentin-pulp regeneration: recent approach. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*17: 997-1004.
5. Nosrat, A.; Seiffi, A.; Asgary, S. (2011): Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with new biomaterial. *J Endod.* 37:562-567.
6. Cvek, M. (1992): Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endodontics & Dental Traumatology.* 8: 45–55.
7. Bose, R.; Nummikoski, P.; Hargreaves, K. (2009): A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *J Endod.* 35:1343–1349
8. Diogenes, A.; Henry, MA.; Teixeira, FB.; Hargreaves, KM. (2013): An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Topics.* 28: 2-23.
9. Banchs, F.; Trope, M. (2004): Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod.* 30:196–200
10. Hargreaves, KM.; Diogenes, A.; Teixeira, FB. (2013) Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod.* 39: 30–43.
11. Shimizu, E.; Lin, LM.; Gibbs, JL. (2014) Histologic and histobacteriologic observations offailed revascularization/revitalization therapy: a case report. *J Endod* 40:291–295.

12. Zhang, W.; Yelick, P., (2010): Vital pulp therapy: current progress of dental pulp regeneration and revascularization. *Int J Dent* 2010:856087.
13. García-Godoy, F.; Murray, P. (2012): Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. *Dental Traumatology*. 28:33-41.
14. Andreasen, JO.; Munksgaard, EC., Bakland, LK.; (2006): Comparison of fracture resistance in root canals of immature sheep teeth after filling with calcium hydroxide or MTA. *Dent Traumatol*. 22:154–156.
15. Huang, G.; (2009): Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress. *Regen Med*. 4(5):697-707.
16. Murray P.E., Garcia-Godoy, F., Hargreaves, K. (2007): Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *JOE*. 33 (4).
17. Cameron, A.; Widmer, R. (1998): Manual de Odontología pediátrica. Editorial Harcourt Brace. Cap.4: Tratamiento pulpar para los dientes primarios y permanentes jóvenes. Pp: 83-94.
18. Hargreaves, K.; Cohen, S. (2011): Cap.23: Endodoncia pediátrica. En: *Vías de la pulpa*. Editorial Elsevier Mosby. Décima edición; pp:808-857.
19. Estrela C. (2005): Cap.4: Tratamiento de la pulpa inflamada. En: *Ciencia Endodóntica*. Editorial Artes médicas Latinoamérica, Primera edición; pp: 88-112
20. Witherspoon, D. (2008): Vital pulp therapy with new materials: new directions and treatment perspectives- permanent teeth. *J Endod*.34; pp: S25-S28.
21. Soares, Goldberg (2004): Cap.10: Tratamientos conservadores pulpares. En: *Endodoncia. Técnicas y fundamentos*. 1° edición. Editorial Panamericana, Buenos Aires. Argentina; pp: 169- 176.
22. Cvek, M. (1978): A Clinical Report on Partial Pulpotomy and Camping with Calcium Hydroxide in Permanent Incisors with Complicated Crown Fracture. *Journal of Endodontics*. 8: 232-237.
23. Cvek, M., Lundber, M. (1983): Histological Appearance of Pulp After Exposure by a Crown Fracture, Partial Pulpotomy and Clinical Diagnosis of Healing. *Journal of Endodontics*. 8: 243-246.

24. Mahmood, K. (2006): A prospective clinical study of MTA for partial pulpotomy in cariously exposed permanent teeth". J Endod 32: 731-735.
25. Morse, D.; O'Larnic, J.; Yesilsoy, C. (1990): Apexification: review of the literature. Quintessence Int, 21: 589-98.
26. Sheely, E., Roberts, J. (1997): Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: a review. Br Dent J. 183: 241-46.
27. Rafter, M (2005): Apexification: a review. Dental Traumatology 21: 1-8.
28. Ding, RY.; Cheung, GS.; Chen, J.; Yin, XZ., Wang, QQ.; Zhang, CF., (2009): Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis. Journal of Endod, 35(5):745-749.
29. Yoshida, K.; Yoshida, N.; Iwaku, M. (1994): Histological observations of hard tissue barrier formation in amputated dental pulp capped with tricalcium phosphate containing calcium hydroxide. Endod Dent Traumatol. 10: 113-20.
30. Nakamura, Y., Hammarström, L., Matsumoto, K., Lyngstadaas, P. (2002): The induction of reparative dentine by enamel proteins. Int Endod J. 35: 407-17.
31. Shabahang, S., Torabinejad, M., Boyne, P., Abedi, H. McMillan, P. (1999): A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs. J Endod, 25: 1-5.
32. Andersen, M., Lund, A., Andreasen, J., Andreasen, F. (1992): In vitro solubility of human pulp tissue in calcium hydroxide and sodium hypochlorite. Endod Dent Traumatol. 8: 104-8
33. Tronstad, L. (1988): Root resorption etiology, terminology and clinical manifestations. Endod Dent Traumatol. 4: 241-52.
34. Foreman, P.; Barnes, F. (1990): A review of calcium hydroxide. Int Endod J. 23: 283-297.
35. Fava, L.; Saunders, W. (1999): Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. Int Endod J. 2: 257-282.
36. Estrela, C.; Pecora, J. (1997): Características químicas do hidróxido de cálcio. En Internet: <http://www.forp.usp.br/restauradora/calcio/quimica.htm>

37. Siqueira, J.; Lopes, H. (1999): Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide. *Int Endod J*, 32: 361-69
38. Segura, J.; Llamas, R.; Jiménez, A.; Jiménez, P.; Guerrero, J.; Calvo, J. (1997): Calcium hydroxide inhibits substrate adherence capacity of macrophages. *J Endod*. 23: 444-7.
39. Torabinejad, M.; White DJ. (1995): Tooth filling material in use. *US Patent*. 5: 638-769.
40. Torabinejad, M.; Hong, CU.; McDonald, F.; Pitt Ford, TR. (1995): Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod*. 21:349-53.
41. Sato, T. (1993): In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs on bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiol Immunol*. 8 (3):172-176.
42. Pérez, AL.; Spears, R.; Gutmann, JL.; Opperman, LA. (2003): Osteoblasts and MG-63 osteosarcoma cells behave differently when in contact with ProRoot MTA and White MTA. *Int Endod J*. 36:564-70.
43. Matt, GD.; Thorpe, JR.; Strother. JM.; McClanahan, SB. (2004): Comparative study of white and gray mineral trioxide aggregate (MTA) simulating a one- or two-step apical barrier technique. *J Endod*. 30:876-879.
44. Sirvent Encinas F., Baca Pérez-Bryan R, Donado Rodríguez M. (2010): Diferentes tipos de MTA como materiales de obturación a retro. *Endodoncia (Madr)* 28 (3):153-166.
45. Leonardo, MR. (2005) capítulo 28 Tratamiento Endodóntico en Dientes Permanentes con Ápices Inmaduros. En: *Endodoncia Tratamiento de Conductos Radiculares. Principios Técnicos y Biológicos*. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana, 1091-1112.
46. Mohammad, A.D.; Al Ansary, PF.; Day, M S. Duggal, PA. (2009): Interventions for treating traumatized necrotic immature permanent anterior teeth: inducing a calcific barrier & root strengthening. *Dental Traumatology*. 25: 367–379.
47. Pace, R.; Giuliani, V.; Nieri, M.; Di Nasso, L.; Pagavino, G. (2014): Mineral Trioxide Aggregate as Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulp and Immature Apices: A 10-year Case Series. *J Endod*. 40(8):1250-1254.

48. Pace, R.; Giuliani, V.; Pini Prato, L.; Baccetti, T.; Pagavino, G. (2007): Apical plug technique using mineral trioxide aggregate: results from a case series. *Int Endod J.* 40(6):478-484.
49. Çiçek, E.; Yılmaz, N.; Koçak, M. M.; Sağlam, B. C.; Koçak, S.; Bilgin, B. (2017): Effect of Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug Thickness on Fracture Resistance of Immature Teeth. *J Endod*, 43(10), 1697-1700.
50. Hench L. (2006): The story of Bioglass®, *J Mater Sci: Mater Med.* 17:967–978
51. Malhotra, S.; Hedge, M.; Shetty, C. (2014): Bioceramic Technology in Endodontics, *British Journal of Medicine & Medical Research.* 4(12): 2446-2454
52. Koch, K.; Brave, D.; Nasseh A. (2013): A review of bioceramic technology in endodontics, *Roots International Magazine of Endodontology* 1: 6-13.
53. Koch, K.; Brave, D. (2012): Bioceramics, Part I: The Clinician's Viewpoint. *Dentistry Today.* 1: 130-136.
54. Brave, D.; Koch, K. (2012): A review of bioceramics technology in endodontics, *C.E. Article.* 4: 6-12.
55. Flanagan, TA. (2014): What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Aust Endod J.* 40(3):95-100.
56. Witherspoon, DE.; Ham, K.; (2001): One-visit apexification: technique for inducing root-end barrier formation in apical closures. *Pract Proced Aesthet Dent.* 13(6):455-60.
57. Linsuwanont, P.; (2003): MTA apexification combined with conventional root canal retreatment. *Aust Endod J.* 29(1):45-49.
58. Tran, D.; He, J.; Glickman, GN., Woodmansey, KF. (2016): Comparative Analysis of Calcium Silicate-based Root Filling Materials Using an Open Apex Model. *J Endod.* 42(4):654-658.
59. Andreasen, JO.; Munksgaard, EC.; Bakland, LK.(2006): Comparison of fracture resistance in root canals of immature sheep teeth after filling with calcium hydroxide or MTA. *Dent Traumatol* 22:154–156.
60. Chong, B. S.; Pitt Ford, T. (2005): Root-end filling materials: rationale and tissue response. *Endod Topics.* 11:114-130.

61. Pelegri, M. (2011): BIODENTINE - Eficaz tecnología en biosilicatos. Canal Abierto. 24:16-19.
62. Laurent, P.; Camps, J.; De Méo, M.; Déjou, J.; About, I. (2008): Induction of specific cell responses to a Ca<sub>3</sub>SiO<sub>5</sub> based posterior restorative material. Dental Materials. 24:1486-1494.
63. Nowicka, A.; Lipski, M.; Parafiniuk, M.; Sportniak-Tutak, K.; Lichota, D.; Kosierkiewicz, A.; Buczkowska-Radlinska, J. (2013): Response of human dental pulp capped with biodentine and mineral trioxide aggregate. J Endod. 39(6): 743-747.
64. Grech, L.; Mallia, B.; Camilleri, J. (2013): Characterization of set Intermediate Restorative Material, Biodentine, Bioaggregate and a prototype calcium silicate cement for as root-end filling materials. Int Endod J. 46(7):632-641.
65. Laurent, P.; Camps, J.; About, I. (2012): Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. Int Endod J. 45: 439-448.
66. Guneser, MB.; Akbulut, MB.; Eldeniz, AU. (2013): Effect of various endodontic irrigants on the push-out bond strength of biodentine and conventional root perforation repair materials. J Endod. 39(3):380-384.
67. Zhou, HM.; Shen, Y.; Wang, ZJ.; Li, L.; Zheng, YF.; Häkkinen, L.; Haapasalo, M. (2013): In vitro cytotoxicity evaluation of a novel root repair material. J Endod. 39(4):478-483.
68. Koch, KA.; Brave, DG., Nasseh, AA. (2010): Bioceramic technology: closing the endo-restorative circle, Part I. Dent Today. 29(2):100-5.
69. Cohen, S.; Hargreaves, K.; Berman, L.; (2010): The transformation of endodontics in the 21st century. Smile Dental J. 5(3):6-12.
70. Bansal, R.; Bansal, R. (2001): Regenerative endodontics: a state of the art. Indian J Dent Res. 22:122-131.
71. Paryani, K.; Kim, S.G. (2013): Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases. J Endod. 39:929–934.

72. Iwaya, S.I.; Ikawa, M.; Kubota, M. (2001): Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol.* 17:185–187
73. Brizuela, C.; Saint Jean, N. (2011): Propuesta de un modelo para lograr la revascularización pulpar de un diente inmaduro con periodontitis apical sintomática utilizando fibrina rica en plaquetas: informe preliminar. *Canal abierto. Revista de la Sociedad de Endodoncia de Chile.* 24: 32-37.
74. Jeeruphan, T.; Jantararat, J.; Yanpiset, K. (2012): Mahidol Study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study. *J Endod.* 38:1330-1336.
75. Alobaid, A.S.; Cortes, L.M.; Lo, J. (2014): Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification : a pilot retrospective cohort study. *J Endod.* 40:1063-1070.
76. Martin, G.; Ricucci, D., Gibbs, J.L.; Lin, L.M. (2013): Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J Endod.* 39:138–144.
77. Shin, S.Y.; Albert, J.S.; Mortman, R.E. (2009): One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. *International Endodontic Journal.* 42: 1118-2009.
78. Langer, J.P., Vacanti (1993): Tissue engineering; *Science.* 14:920-926.
79. Zhang, W.; Yelick, P. (2010): Vital pulp therapy: current progress of dental pulp regeneration and revascularization. *Int J Dent* 2010; 2010:856087.
80. Tziafas, D.; Kodonas, K. (2010): Differentiation potential of dental papilla, dental pulp, and apical papilla progenitor cells. *J Endod* 36:781-789.
81. Alastair, S.; Waddington, R. (2009): Dental pulp stem cells: what where, how? *International J of Paediatric dentistry* 19:61-70.
82. Okita, K.; Ichisaka, T.; Yamanaka, S. (2007): Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature.* 19:313-317.
83. Prakash, S.; Thakur, A. (2011): Platelet concentrate: past, present and future. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 10(1): 45-49.

84. Chueh, L.H.; Huang, G.T. (2006): Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *J Endod.* 32:1205–13.
85. Marx, R. (2001): Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP y what is not PRP? *Implant Dentistry* 2001; 10(4): 225-228.
86. Vaishnavi, C.; Mohan, B.; Narayanan, L. (2011): Treatment of endodontically induced periapical lesions using hydroxyapatite, platelet-rich plasma, and a combination of both: An in vivo study. *J Conserv Dent.* 14:140-146.
87. Torabinejad, M.; Turman, M. (2011): Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report. *J Endod* 37:265-268.
88. Choukroun, J.; Diss, A.; Simonpieri, A. (2006): Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics.* 101(3): 6–60.
89. Sáez-Torres, C.; Calvo, J.; Gayá, A. (2007): Calidad del plasma rico en plaquetas: estudio de la activación plaquetaria. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 29(4): 240-248
90. Narang, I.; Mittal, N.; Mishra, N. (2015): A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study. *Contemp Clin Dent* 6:63-68.
91. Alobaid AS, Cortes LM, Lo J, Nguyen TT, Albert J, Abu-Melha AS, et al. Radiographic and Clinical Outcomes of the Treatment of Immature Permanent Teeth by Revascularization or Apexification: A Pilot Retrospective Cohort Study. *Journal of Endodontics* 2014;40:1063–70. doi:10.1016/j.joen.2014.02.016.
92. Lee, L.W.; Hsieh, SC.; Lin, YH.; Huang, CF.; Hsiao, SH.; Hung, WC. (2015): Comparison of clinical outcomes for 40 necrotic immature permanent incisors treated with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate apexification/apexogenesis. *Journal of the Formosan Medical Association.* 114:139–46.
93. Kahler, B.; Rossi-Fedele, G, Chugal N, Lin LM. (2017): An Evidence-based Review of the Efficacy of Treatment Approaches for Immature Permanent Teeth with Pulp Necrosis. *Journal of Endodontics* 43:1052–1057.

94. Silujjai, J.; Linsuwanont, P. (2017): Treatment Outcomes of Apexification or Revascularization in Nonvital Immature Permanent Teeth: A Retrospective Study. *Journal of Endodontics*. 43:238–245.
95. Lin, J.; Zeng, Q.; Wei, X.; Zhao, W.; Cui, M.; Gu, J. (2017): Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study. *Journal of Endodontics* 43:1821–1827.
96. Nicoloso GF, Pötter IG, Rocha RDO, Montagner F, Casagrande L. A comparative evaluation of endodontic treatments for immature necrotic permanent teeth based on clinical and radiographic outcomes: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2017;27:217–27. doi:10.1111/ipd.12261.
97. Nicoloso, GF.; Goldenfum, GM.; Pizzol, T.; Scarparo, RK.; Montagner, F.; Rodrigues, JDA. (2019): Pulp Revascularization or Apexification for the Treatment of Immature Necrotic Permanent Teeth: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 43:305–313.
98. Peng, C.; Zhao, Y.; Wang, W.; Yang, Y.; Qin, M.; Ge, L. (2017): Histologic Findings of a Human Immature Revascularized/Regenerated Tooth with Symptomatic Irreversible Pulpitis. *Journal of Endodontics*. 43:905–909.