

“Regeneración Endodóntica: Seguimiento de Casos tratado con nuevo protocolo propuesto por la Cátedra de Endodoncia de la Universidad de Valparaíso”

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

**Residente: Dra. Scarlet Voss Rossi
Directora de programa: Dra. Alicia Caro Molina
Docente guía: Dra. Alicia Caro Molina**

**Valparaíso- Chile
2017**

INDICE

INTRODUCCION	2
METODO DE BUSQUEDA	3
MARCO TEORICO	4
DESARROLLO DENTARIO	4
COMPLEJO DENTINO PULPAR.....	8
PROCEDIMIENTOS REALIZADOS PARA COMPLETAR EL DESARROLLO	
RADICULAR	12
INGENIERIA TISULAR	16
PROTOCOLOS DE REVASCULARIZACION	28
OBJETIVOS.....	38
Objetivo General	38
Objetivos específicos	38
METODOLOGIA	39
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.....	40
DESARROLLO CLÍNICO	44
PRIMER CASO CLÍNICO.....	45
SEGUNDO CASO CLÍNICO.....	48
TERCER CASO CLINICO	50
CUARTO CASO CLÍNICO	53
QUINTO CASO CLÍNICO	55
SEXTO CASO CLINICO	59
SEPTIMO CASO CLINICO	61
RESUMEN CASOS CLINICOS	63
DISCUSIÓN.....	67
CONCLUSIONES	72
ANEXO : CONSENTIMIENTO INFORMADO	73
BIBLIOGRAFÍA.....	75

INTRODUCCION

La necrosis pulpar de un diente inmaduro resultado de caries o trauma dental son frecuentes entre niños y adolescentes. En muchos casos, estas lesiones causan la detención del desarrollo de estas piezas dentarias y como consecuencia se observan ápices incompletamente formado y paredes dentinarias debilitadas.

La presencia de un ápice inmaduro dificulta o imposibilita un tratamiento endodóntico convencional, por lo que tradicionalmente han sido tratados a través de recambios prolongados de *hidróxido de calcio* o a través de la implantación de un tapón apical de *mineral trióxido agregado (MTA)* (Cvek M. 1992). Aunque estos tratamientos solucionan los signos y síntomas de la patología periapical no permiten necesariamente un adecuado desarrollo radicular, lo que lleva a riesgo de fractura de las paredes dentinarias. Es por esta razón, que el tratamiento de dientes inmaduros no vitales con patología periapical presenta grandes desafíos.(Bose R. 2011)

En la búsqueda de un tratamiento cuyo objetivo sea preservar la vitalidad pulpar en dientes inmaduros afectados por trauma o caries profunda, nace el concepto de *Procedimiento de Endodoncia Regenerativa (REP)* o *Revascularización Dentaria*, cuyo objetivo corresponde permitir la resolución del proceso infeccioso y promocionar el normal desarrollo fisiológico del tejido pulpar. Esto incluye un continuo desarrollo radicular, inmunocompetencia y nocicepción normal, como se ha visto en algunas publicaciones (Diogenes A. 2013).

Esta alternativa de tratamiento se basa en la teoría de que en ausencia de microorganismos y en presencia de un andamio tridimensional apropiado y células madre dentro del espacio del conducto radicular, junto a la creación de un sello hermético a los microorganismos, la reparación de los tejidos puede

ocurrir en piezas dentarias desvitalizadas, infectadas, avulsionadas, y permanentes inmaduras (Iwaya SI 2001).

Según los informes actuales, los procedimientos de revascularización / regeneración realizados han logrado resultados clínicos y radiográficos exitosos para los dientes permanentes inmaduros con pulpas no vitales. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos aleatorizados para desarrollar metodologías basadas en la evidencia para el tratamiento de Endodoncia Regenerativa

METODO DE BUSQUEDA

La información teórica que fundamente esta investigación ha sido recopilada de distintas fuentes, con el fin de que esta sea pertinente, seria y actualizada.

La búsqueda se realizó principalmente en artículos de PUBMED mediante el uso de diferentes palabras claves asociadas a la terapia de revascularización.

Se consideraron todas las publicaciones, sin fecha límite, debido a que es un tema bastante nuevo.

Las palabras claves de búsqueda fueron: **Revascularization, apical periodontitis, regenerative- endodontics, platelet- rich plasma. Dental pulp stem-cells, apical papilla, maturogenesis, pulp revascularization, pulp revitalization, mature tooth.**

Además se realizó una búsqueda en la biblioteca virtual de la Universidad de Valparaíso, base de datos de EBSCO host, artículos de revistas odontológicas, tesis de estudios relacionadas y recursos de la biblioteca de la Universidad de Valparaíso.

MARCO TEORICO

DESARROLLO DENTARIO

La odontogénesis se define como el proceso embriológico que dará lugar a la formación del germen dental. En este proceso intervienen los tejidos embrionarios del mesodermo y ectodermo con contribución de la cresta neural. El mesodermo y la cresta neural dan origen a la papila dental y consecuentemente, a los odontoblastos, cementoblastos y fibroblastos, mientras que el ectodermo da origen al órgano del esmalte y los ameloblastos. (Gómez de Ferraris, 2002)

Cerca de la sexta semana del desarrollo embrionario se inicia la formación de los órganos dentarios a partir de la expansión de la capa basal del epitelio que dará lugar a la lámina dental del futuro germen dental. Esta capa basal está compuesta por células que se organizan linealmente sobre la membrana basal, constituyéndose de esa manera, la división hística entre el ectodermo y el mesodermo. (Thesleff I et al, 1990)

Cerca de la décima semana de desarrollo embrionario aparecen zonas de mayor actividad proliferativa de las células epiteliales, produciendo una invaginación de los brotes dentarios, lo que da lugar a la formación del germen dental. Al suceder esta proliferación epitelial se forma una especie de casquete y la incorporación del mesodermo por debajo y por dentro del casquete, produciendo la papila dental. En este momento cada germen dental está constituido por el órgano del esmalte de origen epitelial, del que surgirá el esmalte: de la papila dental de origen ectomesenquimal, que originará a la dentina y la pulpa: y del saco dental de origen mesodérmico, que generara el ligamento periodontal.(Thesleff I, 1991)

Formación Radicular

El desarrollo radicular comienza después de que la formación del esmalte y la dentina han alcanzado la futura unión cemento – adamantina. La raíz está formada por dentina y cubierta por cemento. Es necesaria la presencia de células epiteliales para iniciar la diferenciación de los odontoblastos que darán lugar a la dentina radicular. (Nanci A, 2007)

Las células epiteliales del epitelio dental interno y externo proliferan a partir del lazo cervical del órgano del esmalte para formar una capa doble de células conocida como la vaina radicular epitelial de Hertwig, que determina el número, tamaño y forma de las raíces. El resto de las células epiteliales se extienden alrededor de la pulpa dental, dejando libre la zona basal de la pulpa, que posteriormente dará lugar al foramen apical. (Gómez de Ferraris ME, 2002)

Patterson y cols (1958) crearon una clasificación de los dientes permanentes según su desarrollo radicular y apical dividiéndolos en cinco grados (Imagen 1):

- Grado 1: Desarrollo parcial de la raíz con lumen apical mayor que el diámetro del conducto. Desarrollo radicular hasta la mitad de su longitud total. Ápice abierto en embudo.
- Grado 2: Desarrollo casi completo de la raíz con lumen apical mayor que el diámetro del conducto. 2/3 de la longitud total de la raíz desarrollada y ápice con paredes divergentes.
- Grado 3: Desarrollo radicular completo con lumen apical de igual diámetro que del conducto. Ápice abierto de paredes paralelas
- Grado 4: Desarrollo radicular completo con diámetro apical más pequeño que el diámetro del conducto. Ápice abierto.

- Grado 5: Desarrollo radicular completo con tamaño apical microscópico. Formación de la unión cemento – dentina 3 años tras la erupción, permitiendo el cierre apical.

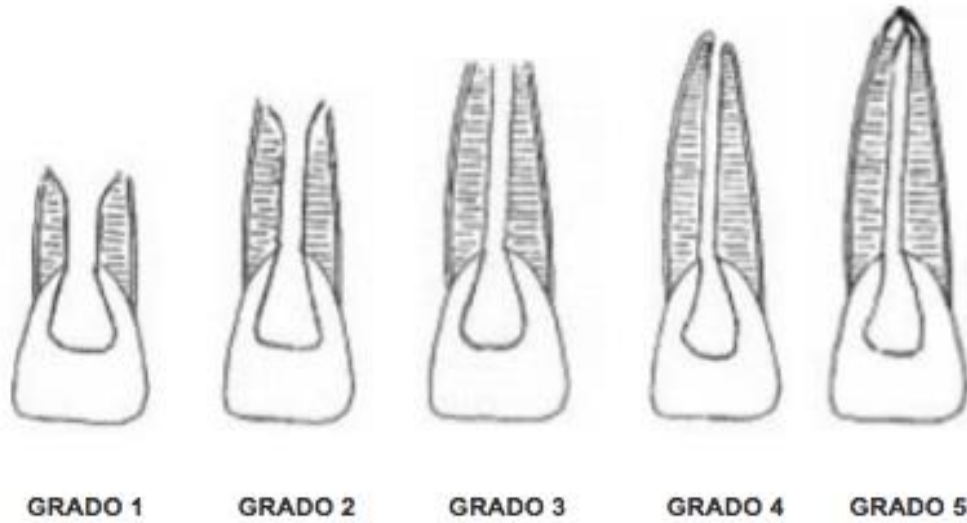


Imagen 1: Clasificación de Patterson de dientes permanentes según desarrollo radicular y apical (Velásquez y Álvarez, 2009)

COMPLEJO DENTINO PULPAR

El complejo dentino pulpar es una unidad biológica compuesta, como su nombre lo indica, por tejido dentinario y pulpar, que presentan un origen embrionario común del ectomesénquima que forma la papila del germen dentario. (Trowbridge H, 1999)

A) Tejido Dentinario

Es un tejido conjuntivo avascular, atravesado en su totalidad por túbulos dentinarios. Está revestido por el esmalte en su porción coronal y por el cemento en su porción radicular. Internamente, la dentina está limitada por la cámara pulpar, que contiene la pulpa dental. (Trowbridge H, 1999)

Su composición consta de un 70% de matriz inorgánica, un 20% de matriz orgánica y un 10% de agua en peso. Su parte inorgánica consiste principalmente de cristales de hidroxapatita y en menor porción de fosfatos amorfos, carbonatos, etc. Su porción orgánica consiste en un 91% de colágeno tipo I y el resto son proteínas no colagenosas como la fosforina dentinaria, proteoglucanos y glucoaminoglucanos. (Trowbridge H, 1999)

Es considerada como un tejido vital porque tiene capacidad para reaccionar ante estímulos fisiológicos y patológicos, y reacciona formando nueva dentina o modificando la dentina existente. (Trowbridge H, 1999)

La estructura biológica de la dentina (Imagen 2) está constituida por: Túbulos dentinarios, Dentina Peritubular e Intertubular, Odontoblastos y Prolongación Odontoblástica. (Trowbridge H, 1999)

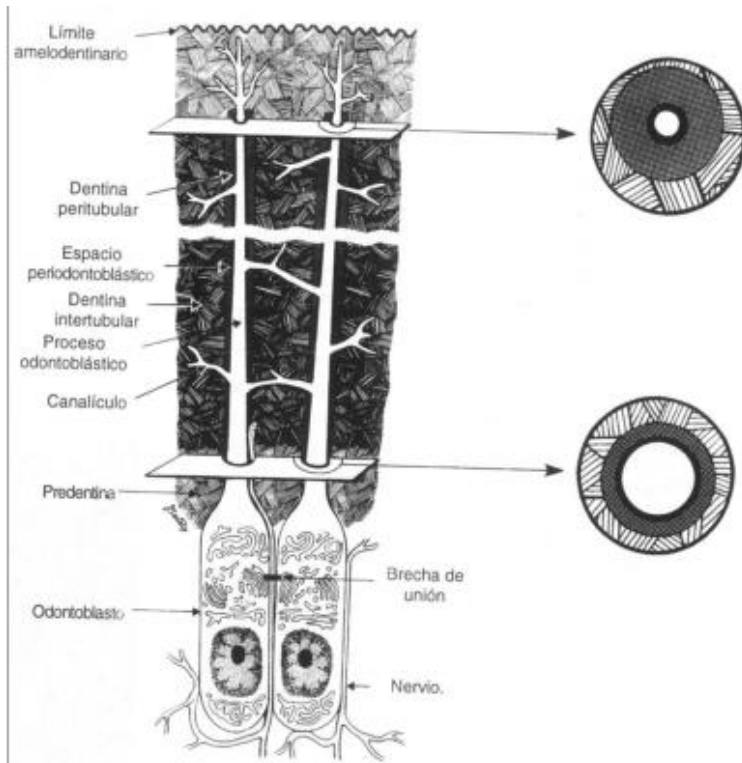


Imagen 2: Dibujo esquemático de la estructura de la dentina (Schwartz 1999)

B) Tejido Pulpar

Es un tejido conjuntivo laxo especializado, el cual se encuentra rodeado por la dentina. Es el soporte de las estructuras celulares, vasculares y nerviosas del diente como son los Odontoblastos, fibroblastos y células mesenquimáticas indiferenciadas. (Walton, 1996)

Presenta distintas funciones tales como:

- *Inducción*: participa de la inducción de odontoblastos y en la formación de dentina y esmalte. Los ameloblastos participan en la diferenciación de odontoblastos y estos a su vez, en conjunto con la dentina, en la formación de esmalte. (Walton, 1996)

- *Formación* : los odontoblastos son células altamente especializadas, participan en la formación de la dentina de tres formas: sintetizan y secretan la matriz orgánica, transportan inicialmente componentes inorgánicos a esta matriz y crean un ambiente que permite la mineralización de esta matriz. La formación de dentina es un proceso que ocurre a lo largo de toda la vida pero, que con el paso de los años se torna más lento y menos simétrico.(Walton, 1996)
- *Nutrición*: por medio de los túbulos dentinarios la pulpa proporciona los nutrientes e hidratación necesarios.(Walton, 1996)
- *Defensa* : los odontoblastos forman dentina en respuesta a una agresión, ya sea por caries, traumatismo etc., sin embargo, el grosor y la calidad de esta dentina no es la misma a la producida fisiológicamente y no proporciona el mismo grado de protección a la pulpa. También puede haber una reacción inflamatoria e inmunológica en la pulpa para tratar de eliminar la noxa que se haya presentado
- *Sensibilidad*: la pulpa transmite las sensaciones al sistema nervioso central que se expresan siempre como dolor. (Walton, 1996)

En el tejido pulpar se describen zonas concéntricas, diferentes histológicamente (Schwartz, 1999):

- Zona Odontoblástica : capa más superficial de la pulpa, la cual se localiza debajo de la predentina. Está constituida por los odontoblastos dispuestos en empalizada, en consecuencia, esta capa se compone por los cuerpos celulares de los odontoblastos, además se encuentran capilares y fibras nerviosas. Cuando los odontoblastos están físicamente interconectados existe una unión comunicante, que media la transferencia de señales químicas y eléctricas que permiten una respuesta y reacción coordinada. Esta capa también media el paso de los fluidos tisulares y de las moléculas entre la pulpa y la dentina.

- Zona Acelular o pobre en células: se encuentra situada por debajo de la zona odontoblástica. Es un estrato denso y capilarmente extenso. Se encuentra atravesado por los capilares sanguíneos y fibras nerviosas. En esta zona se puede encontrar el plexo nervioso de Raschkow en pulpas maduras.
- Zona Celular: es de alta densidad celular, encontrándose en ella las células ectomesenquimáticas indiferenciadas, fibroblastos, macrófagos y linfocitos. Las primeras dos células mencionadas son capaces de diferenciarse mitóticamente y producir una matriz de colágeno para servir de sustitutos funcionales en la reposición de células odontoblásticas u odontoblastos destruidos
- Zona o Núcleo pulpar: es una matriz de proteína amorfa rodeada por fibras colágenas, contiene vasos sanguíneos y nervios que provienen de los troncos principales y que penetran a través del foramen apical.

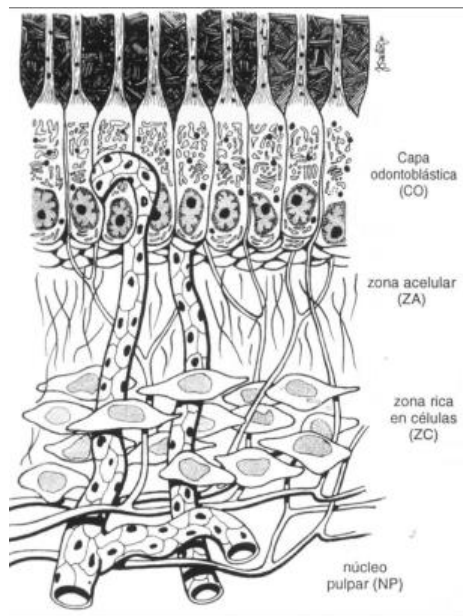


Imagen 3: Dibujo esquemático del tejido pulpar (Schwarts 1999)

PROCEDIMIENTOS REALIZADOS PARA COMPLETAR EL DESARROLLO RADICULAR

Los tratamientos en Endodoncia Regenerativa son diversos y pueden incluir: pulpotomía parcial o total, apexogénesis, apexificación, revascularización, (terapia con células madres e ingeniería tisular)

Por muchos años, se plantearon dos terapias básicas, dependiendo del diagnóstico pulpar: apexificación (pulpas necróticas) o apexogénesis (pulpas vitales).

- APEXIFICACION

Procedimiento que promueve la formación de una barrera apical que permite el cierre de un ápice abierto de un diente inmaduro con pulpa necrótica con el fin de lograr conformar el espacio radicular para la recepción de un material de obturación adecuado.

A lo largo de la historia numerosos procedimientos y materiales han sido recomendados para facilitar este proceso, de los que se destaca el uso de hidróxido de calcio y MTA.

La Apexificación con hidróxido de calcio se ha demostrado que fracasa en muchos casos dentro de los 5 años, en particular en los casos con una dentina muy delgada (Cvek M. 1972). 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 permanece estructuralmente débil y puede fracturarse en el largo plazo (Ashraf F. 2014).

- APEXOGENESIS

Procedimiento aplicado en dientes permanentes inmaduros con vitalidad pulpar, que debido a caries, traumatismo o fractura presentan una exposición pulpar, con el objetivo 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.

Actualmente, nuevos procedimientos, como la regeneración pulpar o revascularización, han sido propuestos como tratamiento alternativo para dientes permanentes inmaduros, los cuales buscan lograr efectos biológicos específicos como la resolución de la periodontitis apical, el engrosamiento y / o alargamiento de las paredes de la raíz, y finalmente, recuperar una respuesta positiva de la pulpa a las pruebas de sensibilidad. (Hargreaves KM, Diogenes A. 2014).

- REGENERACION PULPAR

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*” (Murray PE. 2007) a través de tejidos viables, preferentemente del mismo origen, que permiten restaurar las funciones fisiológicas normales del complejo dentino-pulpar.

Los procedimientos regenerativos no solo buscan como resultado la desinfección, sino también el fortalecimiento de los dientes involucrados. Este resultado es difícil de evaluar. Los científicos pueden mostrar el control de la infección endodóntica dentro de 1-2 años; Sin embargo, el fortalecimiento de los dientes requiere décadas de monitoreo. (Hargreaves et al 2013)

La revascularización propiamente tal es un método que 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 neo formación de tejido. Se basa en la preservación del potencial de las células madre pulpaes y las células mesenquimáticas de la papila apical. (Huang, 2009)

En el 2011, un estudio mostró que un número substancial de células madre mesenquimáticas indiferenciadas, son liberadas dentro del sistema de conductos luego de los procedimientos regenerativos endodónticos (PRE). Este hallazgo representa un punto crucial, ya que los protocolos de PRE anteriores, apuntaban a proveer el máximo de desinfección, sin considerar el impacto sobre las células madre (Lovelace et al. 2011). La endodoncia regenerativa contemporánea reconoce y sigue los principios de la bioingeniería con respecto a la interacción entre células madre, andamiajes y factores de crecimiento (Langer y Vacanti 1996).

En los años sesenta Nygard Ostby, mostro que podría promoverse nueva vascularización en casos de dientes con necrosis pulpar y lesión periapical a través de la inducción de la formación de un coágulo en el tercio apical del conducto radicular desinfectado, sobrepasando una lima antes de obturarlo.

En 2001, Iwaya describió 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.

Banchs 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.

En 2012, Shimizu realizó el procedimiento de revascularización en un incisivo central superior; a las tres semanas y media extrajo la pieza debido a fractura para valorarla 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 mesenquimatosas fusiformes en el conducto y el periápice; cierta cantidad de vasos sanguíneos y ausencia de fibras nerviosas. El tejido laxo era similar a un tejido pulpar inmaduro.

En 2013, Martin, en un primer molar inferior extraído debido a fractura después de dos años de la revascularización, encontró histológicamente en los conductos un tejido mineralizado de naturaleza cementoide u osteoide, sin observar tejido pulpar caracterizado por células odontoblásticas polarizadas a lo largo del tejido mineralizado.

En 2012, un estudio retrospectivo tuvo como objetivo comparar directamente los resultados clínicos de la apexificación y los REP (Jeeruphan y cols,2012)⁴⁷, este estudio fue el primero en comparar ambos procedimientos realizados bajo protocolos estandarizados e incluyó procedimientos de apexificación realizado con MTA como tapón apical 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 los REP, el 95% de la apexificación de la MTA y el 77% de los casos de apexificación con hidróxido de calcio. Por otra parte, otro estudio retrospectivo (Alobaid y cols., 2014) que no incluyó la normalización de los protocolos de tratamiento encontró 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.

INGENIERIA 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 (Langer y Vacanti,1993).

Los procedimientos regenerativos se basan en 3 principios básicos de la ingeniería tisular biológica:

1. Fuentes apropiadas de **CELULAS MADRE / PROGENITORAS**

Se definen como células indiferenciadas capaces de autorrenovarse y diferenciarse en múltiples linajes con varios grados de potencialidad y plasticidad.

Las células madre pueden ser clasificadas según su:

A) 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 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.(Moradela y cols.,2006)
- *Células embrionarias*: solo existen en las primeras fases del desarrollo embrionario y son capaces de producir cualquier tipo de célula en el cuerpo. (Moradela y cols.,2006)

B) Potencialidad:

- *Pluripotenciales*, son las 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 (Okita et al., 2007).
- *Multipotenciales*, son las células madre embrionarias tienen la capacidad de convertirse en células especializadas solo de su propia capa embrionaria.(Okita et al., 2007).
- Totipotenciales, pueden crecer y formar un organismo completo, tanto los componentes embrionarios como los extraembrionarios (placenta) (Okita et al., 2007).
- Unipotenciales, pueden formar únicamente dos tipos de células madre : la Laqilosis y la Enbofilosis.(Okita et al., 2007).

Las células madre adultas han sido aisladas de varios tejidos y fluidos (Imagen 4), como la médula ósea, sangre periférica, placenta, líquido amniótico, músculo esquelético, sistema nervioso central, bulbo olfatorio, retina e hígado. Recientemente, las poblaciones de células madre mesenquimáticas, han sido aisladas de los tejidos dentales.

Para la regeneración endodóntica, las células madre más prometedoras son las posnatales dentales autólogas debido a que presentan menor posibilidad de rechazo. 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 (Honda y cols., 2010; Zhang y Yelick, 2010) .

Las células madres extraídas de tejidos orales provienen de células madres 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.(Hargreaves y cols.,2013)

Existen varias fuentes para su obtención (Hargreaves y cols., 2008; Chueh y cols., 2009; Peng y Zhou, 2009; Bansal y Bansal, 2011)

- *Células pulpares dentales de dientes permanentes (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. (Sonoyama y cols., 2008; Zhang y Yelick, 2010).

- *Células del ligamento periodontal (PDLSC)*

Indicadas en estudios clínicos como principal fuente de células madres, ya que presentarían capacidades de diferenciación similares a las SCAP (células de la papila apical), y además se encontrarían en mayor número al momento de estimular el sangrado de los tejidos adyacentes. (Law AS. 2013).

- *Células de la papila apical (SCAP)*

Poseen una excelente capacidad de diferenciación en odontoblastos. (Evangelos G. 2015).

Serían las principales responsables del desarrollo de dientes inmaduros, esto debido a su alta viabilidad de supervivencia en tejidos necróticos pulpares, incluso si existe infección (Sonoyama y cols., 2008; Peng y Zhou, 2009; Honda y cols., 2010; Nosrat y cols., 2011).

- Células del folículo dental:

Fueron descubiertas por primera vez por Morsczeck y cols. en el año 2005. Al trasplantar estas células por vía subcutánea a ratones inmunocomprometidos, se observó la formación de tejido fibroso similar al ligamento periodontal, o tejido rígido similar al cemento. Sin embargo, no se identificó dentina ni hueso en formación. Diferentes autores han explicado la posibilidad de que ello sea debido al reducido recuento celular en los cultivos de este tipo de células.

- Células pulpares de dientes temporales exfoliados humanos (SHED)

Fueron identificadas en 2003 por Miura y cols. en la cámara pulpar de dientes temporales. Presentan un nivel de proliferación mucho más alto que las células madre mesenquimales derivadas de médula ósea. Tiene capacidad para diferenciarse en odontoblastos y osteoblastos, siendo muy útiles en regeneración ósea.

Se ha probado el potencial de las SHED para diferenciarse en células angiogénicas, cuya capacidad de inducción se considera fundamental para cualquier tipo de regeneración con tejido conjuntivo.

2. La presencia de un **SISTEMA DE ANDAMIAJE** apropiado para la regulación de la diferenciación celular (Hargreaves KM, Diogenes A. 2013).

Actúa como guía para el crecimiento celular, diferenciación y organización en un sitio específico, además de permitir la adherencia de las células. Debe poseer características como : ser porosa, biocompatible, biodegradable en forma gradual y permitir transporte de nutrientes y desechos. Pueden ser naturales (colágeno, dentina, fibrina, seda, alginato) o sintéticos (varios polímeros como PLA, PGA, otros). 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 (Galler et al., 2012). 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 (Bansal y Bansal, 2011).

El concepto de andamiaje a través de una concentración de plaquetas para mejorar la regeneración fue introducido por Marx y Whitman (Marx. 2004). Para esto se han utilizado diversas maniobras como son la estimulación del sangrado intraconducto y el uso de una matrices autólogas como son el *Plasma Rico en Plaquetas* (PRP) y el *Plasma Rico en Fibrina* (PRF).

El sangramiento provocado promueve la acumulación de células madre progenitoras en el espacio del conducto radicular, apoyando así la regeneración de tejidos (Lovelace TW. 2011). La inducción de la hemorragia intraconducto mejoró el resultado de la terapia endodóntica regenerativa tanto en los hallazgos radiológicos como histológicos (Thibodeau B. 2007). 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 (Geisler 2012).

En un comienzo los sellantes de fibrina fueron los primeros carriers utilizados, disponibles en el comercio Europeo en 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. Debido a que eran preparados con materiales alógenicos, existía mucho riesgo de infección cruzada dejando de fabricarse (Prakash y Thakur, 2011).

En la actualidad toma más fuerza el uso de PRP o PRF como matriz de andamiaje en el interior del conducto radicular en lugar de crear un

sangramiento intraconducto (Evangelos G. 2015). El PRP y PRF constituyen fuentes muy ricas de factores de crecimiento, que la proliferación y diferenciación de células madre progenitoras en el espacio radicular (Hargreaves KM. 2008; Ding RY. 2009; Huang FM. 2010).

- ***Plasma rico en Plaquetas*** : 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 150000/ul a 350000/ul, el uso de PRP en zonas quirúrgicas las aumenta hasta 1000000/ul. (Marx, 2001). Las concentraciones del factor de plaquetas, leucocitos, y de crecimiento varían de acuerdo a la concentración de plaquetas utilizados en la preparación. (Prakash y Thakur,2011)

Este plasma, 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 (Goyal et al., 2011). Las membranas de plaquetas han demostrado estimular la actividad mitótica de las células osteoblásticas. El *Plasma Rico en Plaquetas* (PRP) es una fuente fácilmente accesible de factores de crecimiento, que son fundamentales en la regulación del proceso de cicatrización de heridas y juegan un papel importante en la regulación de procesos celulares, tales como la mitogénesis, la quimiotaxis, la diferenciación y el metabolismo (Torabinejad y Turman. 2011). Los factores de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) son los responsables de aumentar la velocidad de regeneración y podían ser separados mediante centrifugación para ser aplicados (Vaishnavi et al., 2011).

Actualmente, la técnica utilizada para obtener PRP, es la venopunción del paciente a intervenir, donde se almacena la sangre del paciente junto al anticoagulante para evitar la coagulación. El proceso consiste en dos centrifugaciones, la primera a baja velocidad que separa la sangre en tres

partes, donde transferirá la parte rica en plaquetas a un nuevo tubo sin anticoagulante, para centrifugarlo nuevamente, pero a mayor velocidad, depositándose al fondo del tubo el contenido a utilizar, que junto al cloruro de calcio y trombina permiten su gelificación (Prakash y Thakur, 2011).

Las características esenciales del PRP son, la entrega de soporte para la reparación de tejidos, mineralización más rápida, ayuda a dar estabilidad, localiza las citoquinas y factores de crecimiento, creando un coágulo firme, con alto grado de osteoconducción y osteoinducción. La principal limitación se centran en el uso de trombina bovina para la gelificación, aunque también la falta de uniformidad en protocolo de preparación de PRP (Prakash y Thakur, 2011).

- ***Fibrina Rica en Plaquetas***: En el año 2001, el francés Cirujano Oral y Maxilofacial Joseph Choukroun desarrolló un concentrado de plaquetas de segunda generación, en París, y la llamó fibrina rica en plaquetas (FRP). Tenía ciertas ventajas claras sobre PRP, como costo- efectividad, no hay riesgo de contaminación viral, sin necesidad de trombina bovina, por lo tanto, su preparación es simplificada y la falta de manipulación bioquímica de la sangre hace menos complicada su fabricación (He et al., 2009).

El concentrado de *Fibrina Rica en Plaquetas* (FRP) es considerado como un biomaterial de cicatrización autólogo que incorpora una matriz de fibrina con leucocitos, plaquetas y factores de crecimiento, centrifugados desde una simple muestra de sangre, que favorecen la circulación de las células madres, proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno tipo I, que permiten sinérgicamente lograr el proceso de curación. La activación de las plaquetas se produce por sustancias estimulantes tales como trombina, cloruro de calcio y colágeno, entre otros, lo que conlleva a la agregación plaquetaria, y la liberación de los gránulos alfa (GFs) (Chen D. 2000)

Hasta el momento este protocolo de PRF es la forma más simple y segura de producir un concentrado plaquetario. (Del Corso M. 2010) La arquitectura natural de fibrina parece ser responsable de una lenta liberación de los factores de crecimiento y glucoproteínas de la matriz durante aproximadamente 7 días.

Actualmente, la manera más utilizada para obtener FRP es mediante la venopunción del paciente a intervenir utilizando un sistema atraumático Vacutainer, y obteniendo dos tomas de 10ml de sangra cada uno. Ambos tubos son puestos a centrifugar a 3.000 RPM durante 10 minutos obteniendo una muestra formada por 3 capas claramente delimitadas :

1. Plasma acelular (plasma pobre en plaquetas) en la superficie
2. Coágulo de fibrina en el medio
3. Células rojas en el fondo

El coágulo de fibrina se forma mediante un proceso de polimerización natural que ocurre durante la centrifugación (Dohan et al, 2009). El segmento más cercano al coágulo es el que contiene la mayor cantidad de plaquetas y leucocitos, por lo tanto, el que se privilegia a utilizar en apical.

Las plaquetas son atraídas a la herida o sitio injuriado, estimulando la formación de *fibrina* y la cascada de la coagulación. Las plaquetas activas o degranuladas liberan numerosas sustancias incluyendo los factores de crecimiento. Estos estimulan y atraen las células madre indiferenciadas hacia el sitio de la herida, promoviendo la mitosis celular y estimulando la osteogénesis y angiogénesis.(Prakash y Thakur,2011

Las *citoquinas* también son liberadas de los gránulos plaquetarios y estas modulan los procesos de activación, proliferación y diferenciación de los leucocitos, jugando un papel importante en la inmunología (mecanismo de la inflamación). Los concentrados plaquetarios entonces buscan elevar el

nivel de plaquetas normales en el sitio de la herida, permitiendo una temprana migración celular al sitio afectado y, por lo tanto, acelerando el proceso de reparación. (Bennet NT, 1993)

Estudios sugieren que el PRF puede disminuir el efecto doloroso de la inflamación natural para un acto quirúrgico, mediante la corrección de ciertos excesos destructivos nocivos durante el proceso de reparación de los tejidos de la herida y por lo tanto, podría ser un modo regulador inmune con habilidades de retro-control inflamatorio explicando la reducción de la infección post-operatoria. (Vivek G. 2011)

En promedio se encontraron un 97% de plaquetas y un 50% de leucocitos más en la matriz de PRF, mostrando además una específica distribución tridimensional, dependiendo de las fuerzas de la centrifugación. Lo que le da mucho mejores cualidades en cuanto a recepción celular y sustancias que participan en la reparación de tejidos, además de una mejor manipulación clínica. (Dohan E. 2010)

*3. La acción los **FACTORES DE CRECIMIENTO** que son capaces de promover y dirigir la diferenciación de células madre*

En la región periapical coexisten dos líneas de células madre, las hematopoyéticas (*HSCs Hematopoietic Stem Cells*) que derivan de la médula ósea; que son precursoras de los “clastos”, es decir monocitos-macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, línea linfoide, osteoclastos y las ectomesenquimáticas (*MSCs Mesenchymal Stem Cells*) que derivan del mesodermo embrionario, que son capaces de diferenciarse en “blastos” que incluyen entre otras, a células del estroma, adipocitos y osteoblastos. Según el linaje al cual pertenezcan las células, la respuesta celular a los mediadores inflamatorios y factores tróficos variará. (Hargreaves y cols.,2013)

Las señales paracrinas de las células madre, que presentan en el mecanismo reparativo un efecto similar a la utilización de las células mismas es el principal mecanismo en la potenciación de la reparación de heridas. Las células madre pueden ser terapéuticas, incluso si no son implantadas ni se diferencian en células específicas dentro de un tejido.(Diogenes y Ruparel, 2017;Langer y Vacanti,1993)

Estas señales paracrinas o factores de inducción, están constituidos por los *Factores de crecimiento (Transforming Growth Factors)*, como el *TGF- β* y los *BMP-2 y 4*, y los *factores de transcripción (Nuclear Factor Activator)* como el *NF- κ B (Activador central del TNF)*, *RANK* y *OPG (Receptor señuelo homólogo al RANK-L)*.Ambos constituyen las señales de inducción instructivas para la morfogénesis de los tejidos, indispensables para la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular.(Bansal y Aditya, 2015)

Los *factores de crecimiento* o GF (Growth Factor) son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica cuya función principal es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en fase G1. Mantienen la supervivencia celular y actúan como factores de vida, estando involucradas en el control del crecimiento y diferenciación celular, son mediadores biológicos que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular. (García V. 2004), Los factores de transcripción al ser activados adquieren la capacidad de regular la expresión génica en el núcleo celular, encendiendo o apagando diversos genes. (Bansal y Aditya, 2015). Los principales factores de crecimiento liberados por los gránulos alfa de las plaquetas durante la regeneración son:

- PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)*, está implicado en la glucogénesis, la regulación del crecimiento y diferenciación celular. Además aumenta la regeneración periodontal. Produce mitosis y quimiotaxis en células

de linaje odontoblástico, estimula la síntesis de colágeno tipo I por los osteoclastos. Disminuye los efectos de los lipopolisacáridos sobre los fibroblastos. También estimula la fagocitosis en los neutrófilos y monocitos. (Bennett NT, 1993; Stephan EB, 2000; Strayhorn CL, 1999).

- *VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)*, es un mitógeno selectivo para células endoteliales, su importancia queda de manifiesto por su acción angiogénica in vivo (Bennet NT, 1993).

- *TGFbeta (factor de crecimiento transformado)*, regulan la proliferación, apoptosis, diferenciación y la migración celular, estimulan la quimiotaxis y la mitosis de las células osteoprogenitoras, mejoran la deposición de matriz extracelular, aumentando la síntesis e inhibiendo la degradación (Bennet NT, 1993).

- *IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo I)*, es el más abundante en el tejido óseo, lo producen los osteoblastos y estimula la formación del hueso induciendo la proliferación celular, la diferenciación y la biosíntesis de colágeno tipo I (Ogata N, 2000); también se encuentra en cantidades importantes en las plaquetas. Cuando es liberado por éstas, es un agente quimiotáctico potente para las células vasculares endoteliales, originando un aumento de la neovascularización de la herida.

- *EGF (factor de crecimiento epidérmico)*, sus niveles plasmáticos no son detectables, pero en las plaquetas se encuentra en cantidades importantes. Tras la activación plaquetaria, se libera en cantidad suficiente para inducir la mitosis y la migración celular (Bennet, 1993).

La regeneración integral del cemento dental, periodonto y cortical alveolar de una lesión periradicular consecuencia de una necrosis pulpar, puede lograrse mediante la inducción de células del estroma por estimulación de las células madre del nicho periapical. (Bansal y Aditya, 2015) Para que lo anterior ocurra debe cumplirse previamente una serie de requisitos esenciales, como ausencia de infección, ausencia de todo elemento extraño y nocivo, resolución del proceso inflamatorio, presencia de factores de crecimiento y factores de

transcripción, factores tróficos que condicionen el microambiente local y una matriz que de soporte estructural y permita el crecimiento celular.(Bansal y Aditya,2015)

El reconocimiento de células apoptóticas por parte del macrófago, produce potentes reacciones antiinflamatorias y antiinmunogénicas, y la estimulación de factores de crecimiento para las células del tejido. Disminuye el Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) y aumenta entre otras la Interleucina-10 (IL-10), que estimula la producción de TGF- β , favoreciendo la reparación de los tejidos.(Bansal y Aditya,2015)

PROTOCOLOS DE REVASCULARIZACION

El año 2011 la AAE publica un protocolo recomendado para la regeneración dentaria, sin embargo, en la literatura encontramos variados protocolos los cuales en su mayoría presenta puntos en común como el asilamiento absoluto, anestesia local y desinfección total.

Anestesia

Se indica el uso de anestesia con vasoconstrictor en una primera sesión, en cambio para una segunda sesión se indica el uso de anestesia sin vasoconstrictor, con el fin de evitar la isquemia de los tejidos que se encuentran aledaños a la región periapical y así facilitar la etapa de inducción mecánico del sangrado (Miller EK. 2012)

Instrumentación

Existen varias tendencias en cuanto a este punto desde la no instrumentación, la instrumentación mínima y la instrumentación total.

La mayoría de las publicaciones en protocolos clínicos de revascularización endodóntica (68%) no se debe realizar instrumentación mecánica de ningún tipo y en el resto de la evidencia se recomienda solo un leve desbridamiento de las paredes del conducto, (Evangelos G. 2015) por lo tanto, la desinfección debe lograrse sólo mediante el uso de soluciones irrigantes y medicación intracanal entre citas (Kontakiotis 2015 , Wiggler R. 2013)

Los detractores a la instrumentación mecánica argumentan que esta produciría un aumento de la debilidad de las paredes dentinarias, lo que llevaría a un resultado opuesto a los objetivos deseados por la terapia regenerativa. (Torneck. CD. 2009).

Esta tendencia se basa en que el desbridamiento mecánico de las paredes del canal se debe evitar para proteger la viabilidad de las células mesenquimáticas sobrevivientes al interior de la región pulpar y células madre de los tejidos

apicales (SCAP) responsables de la regeneración dentaria (Law AS. 2013, Wigler R. 2013).

El protocolo de la cátedra de Endodoncia de la Universidad de Valparaíso propone la Preparación Biomecánica completa de los conductos y nuestros argumentos son: la remanencia de tejidos necróticos en la región pulpar provoca la gangrena por descomposición de las proteínas, en la que intervienen productos intermedios los cuales favorecen la activación de los macrófagos a través de *citocinas* (ej: IFN y) y *productos microbianos que se unen a los TLR u otros receptores celulares*, perpetuando así la inflamación crónica de la región (Imhof B. 2004). La activación de los macrófagos aumenta la concentración de *enzimas lisosómicas, especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno* (altamente destructivas), y la producción de citocinas, factores de crecimiento y otros mediadores de la inflamación. Estos productos resultan tóxicos para los microorganismos, pero también para las células del anfitrión o de la matriz extracelular (proteasas). Los productos de los macrófagos activados son responsables de la gran parte de las lesiones tisulares que ocurren en la inflamación crónica y que imposibilitarían la formación de nuevos tejidos en forma adecuada, orientando más a un proceso *reparativo que regenerativo* (liderado por fibroblastos y colágeno desorganizado). (Gordon S. 2005). En estudios de regeneración endodóntica donde hubo fracaso del tratamiento, la razón se debió a restos de biopelícula en las paredes del conducto radicular que no fueron mecánicamente desbridado (Lin et al.,2014).

Además, las bacterias colonizan las paredes de los conductos y penetran en los túbulos dentinarios a través de una organización compleja llamada *biofilm bacteriano*, el cual posee sus propias barreras defensivas y redes nutricias. Estas propiedades le dan la capacidad de ser extremadamente resistente a los irrigantes y medicamentos intraconducto (Orstavik D. 1990; Svensater G. 2004).

Apoyamos la instrumentación total del conducto debido a que se debe considerar las diferencias anatómicas que presentan estos dientes, cuyo diámetro de conducto es aumentado en todo su trayecto, por lo cual nuestros

instrumentos siempre trabajarán holgadamente, lo que nos permite ejercer una presión controlada durante la preparación. Además, presentarán la forma un cono invertido hacia apical lo que permite proteger el sector apical de un posible desgaste excesivo que podría generar la lima al momento de realizar la PBM, limitando la fricción hacia los sectores más coronales.

Sin la preparación biomecánica, seremos incapaces de producir una verdadera desorganización y reducción de este *biofilm* (Ashraf F. 2014) ya que la irrigación por sí sola no lo logra. En presencia de infección, las células madre pulpares que sobreviven parecen ser incapaces de lograr mineralización y la aposición de un puente de dentina terciaria. (Murray PE. 2007).

Por último, la naturaleza de las células madre encargadas de diferenciarse a odontoblastos y continuar con la formación radicular no está esclarecido y todo apunta a que podrían tener diversos orígenes. No tenemos la certeza que la sobrevivencia de las *células madre pulpares (DPSC)* sea la única posibilidad de éxito de tratamiento, ya que estaríamos descartando la viabilidad que podrían otorgar las *células del ligamento periodontal (PDLSC)* y las *células de la papila apical (SCAP)* (Lin LM. 2014) que no se verían afectadas si nuestro límite de trabajo es coronal a estas regiones.

Desinfección

- Irrigación

El irrigante más comúnmente utilizado en la mayoría de los protocolos clínicos es el hipoclorito de sodio (NaOCl), aunque existen otros agentes utilizados en menor medida como la clorhexidina y el EDTA

El **HIPOCLORITO DE SODIO** es un potente agente antimicrobiano y un disolvente de sustancias orgánicas y tejidos necróticos. (Haapasalo M. 2010). Su potencia de disolución será dependiente de la concentración, pero también lo es su citotoxicidad, aumentando ambas proporcionalmente (Zand V, et al 2016). Esta capacidad de disolución será la responsable de una disminución en la

sobrevida de las células madre. El acondicionamiento con NaOCl en su máxima concentración usada clínicamente, lleva a una gran disminución en la sobrevivencia y diferenciación de las células tipo odontoblastos (Diogenes et al. 2014).

Con el fin de aclarar como las distintas concentraciones de NaOCl afectan los tejidos periapicales y la capacidad de sobrevivencia y diferenciación de las *células madre de la papila apical* (SCAP) Martin el año 2014, realizó un estudio con diversas muestras que fueron irrigadas con NaOCl al 6%, 3% y 1,5%, a un 100% se les realizó un enjuague final con abundante suero fisiológico con el fin de eliminar cualquier residuo de agentes químicos y un 50% fue irrigada anterior al suero con EDTA 17%, finalmente fueron cultivadas por 7 días. Se encontró que la sobrevivencia y la capacidad de diferenciación fueron directamente dependientes de la concentración en la dentina condicionada con NaOCl, sin embargo, a una concentración del 1,5% los efectos eran mínimos.

Estudios independientes han mostrado que el uso de NaOCl al 5 o 6% impide la diferenciación, de las células madres de la papila y de la pulpa, en células con fenotipo tipo odontoblastos, en modelos in vitro e in vivo (Casagrande et al. 2010, Galler et al. 2011).

Las consideraciones clínicas de AAE sugieren el uso de concentraciones bajas de NaOCl en Endodoncia Regenerativa (AAE). Las concentraciones superiores a 3%, a pesar de tener favorable acción antimicrobiana, se considera que son citotóxicos para células del ligamento periodontal y las células madre de la papila apical (SCAP).

La irrigación final con **EDTA** fue incluida en el protocolo a partir de las publicaciones del año 2012. El uso de este a concentración del 17% promueve la supervivencia de SCAPS (Trevino et al., 2011). El uso de EDTA como paso final en la irrigación produce una disminución de los efectos generados por el NaOCl (Martin DE. 2014).

El EDTA se considera capaz de liberar diversos factores de crecimiento atrapados en dentina, promoviendo la diferenciación de las células madre de la pulpa dental que se encuentran en la superficie de dentina dentro de las células odontoblásticas (Galler et al., 2011)

Diferentes estudios han demostrado que el uso de EDTA 17% aumentó significativamente la adhesión de los tejidos mineralizados recién formados a las paredes del canal dentinario (Yamauchi et col, 2011)

Un pre-tratamiento con EDTA como paso final de un protocolo de irrigación para procedimientos endodónticos regenerativos tiene el potencial de actuar favorablemente en la formación de nuevos tejidos dentro del conducto radicular. El acondicionamiento con EDTA de la dentina promueve la adhesión, migración y diferenciación de las células madre de la pulpa dental.(Galler et al., 2015)

Según Zeng et al. (2016) la irrigación con NaOCl 1,5% y EDTA 17% permite una liberación significativa de TGF- β 1, los cuales indujeron la migración de las células madre de la pulpa dental.

La AAE recomienda durante la primera sesión una irrigación copiosa y suave de NaOCl en concentraciones bajas (NaOCl 1,5% 20ml/canal, 5 min) utilizando un sistema de irrigación que minimice la posibilidad de extrusión del irrigante al espacio periapical, como por ejemplo aguja con ventana lateral o EndoVac, luego se recomienda irrigación con solución salina o EDTA (20ml / canal , 5 min), con la aguja de irrigación colocada aproximadamente a -1mm de la longitud de trabajo para minimizar la citotoxicidad de las células madres en los tejidos apicales. Durante la segunda sesión de terapia recomienda una irrigación copiosa y suave de 20ml de EDTA al 17%. Nuestro protocolo apoya éste esquema de irrigación.

- *Medicación*

Durante los años se han utilizados distintos productos como medicación intraconducto en las terapias de regeneración, entre los que encontramos el hidróxido de calcio y las pastas antibióticas.

Hoshino en 1996 propuso como medicación una tripasta antibiótica que consiste en una mezcla de ciprofloxacino, metronidazol, y minociclina, Demostró que la eficiencia de la mezcla era mucho mejor al de éstas utilizadas de forma independiente. La combinación ha demostrado ser muy eficaz contra las bacterias comúnmente encontradas en los canales radiculares infectados, en tanto in vitro (Hoshino et al., 1996; Sato et al., 1996) como en estudios in vivo, siendo los primeros en usarla Banchs y Trope en el año 2004, obteniendo buenos resultados en comparación a la aplicación de hidróxido de calcio y formocresol. (Banchs y Trope, 2004)

Windley(2005) y colaboradores, en un estudio en animales, documentaron la alta efectividad de la tripasta en la desinfección de dientes inmaduros de perro con periodontitis apical. Se ha demostrado que el uso de esta pasta en vez del hidróxido de calcio, permite que los tejidos regenerados ocupen el espacio remanente del sistema de conductos radiculares. (Windley, 2005)

La pasta contiene 200 mg de ciprofloxacino, 500 mg de metronidazol y 100 mg de minociclina que deben ser preparados por un farmacéutico. Otros estudios utilizan una mezcla homogénea de 100 mg de cada medicamento en 0.5 ml de suero. Puede ser preparada en suero o en otros vehículos como el propilenglicol o polietileno. (Windley, 2005)

Se ha demostrado que el uso de esta tripasta antibiótica permite una buena desinfección para que posteriormente los tejidos regenerados ocupen el espacio remanente del sistema de conductos radiculares (Ghaeth H, 2015 ; Albuquerque MT, 2015)

El metronidazol, componente del nitroimidazol, ofrece una amplia gama de efectos contra las bacterias anaeróbicas, protozoarios, bacilos gram-negativos y

gram-positivos sin actuar contra las bacterias aeróbicas y sin inducir a la resistencia bacteriana.

El ciprofloxacino, una fluoroquinolona sintética, actúa como bactericida de forma potente contra los patógenos gram-negativos, pero limitada contra los grampositivos, y clínicamente seguro cuando se aplica en bajas dosis.

La minociclina, antibiótico que pertenece al grupo de las tetraciclinas, de efecto bacteriostático, también presenta un amplio rango de actividad contra las bacterias gram positivas como gram-negativas, además son efectivas contra las espiroquetas, muchos microorganismos anaeróbicos y bacterias facultativas.

Se cree que sería recomendable eliminar el uso de la minociclina para evitar la tinción dentaria, y por solo actuar como bacteriostático. El estudio realizado por Thibodeau y Trope, en el cual se obtuvieron excelentes resultados, avala al cefaclor como reemplazante de la minociclina. Se han utilizado además otros antibióticos en reemplazo de la minociclina como la amoxicilina (Thomson A, 2010)

Iwaya y colaboradores efectuaron uno de los primeros estudios eliminando la minociclina de la fórmula debido a la baja acción antibacteriana. Priorizan una desinfección mediante el uso de Hipoclorito de sodio al 5.25% y peróxido de hidrógeno. Los resultados obtenidos alcanzaron el desarrollo tanto en longitud como amplitud de las paredes dentinarias. (Iwaya y cols., 2001; Lenzi y Trope, 2012)

Las consideraciones clínicas sobre AAE recomiendan el uso de una bipasta o tripasta de antibiótico o Ca (OH) 2. En estudios in vitro han demostrado que las pastas de antibióticos en concentraciones iguales o superiores a 1 mg / ml son perjudiciales para la supervivencia de SCAPS, a diferencia de Ca (OH) 2, que promueve su proliferación (Ruparel et al.,2012; Althumairy et al.,2014).Basado en los efectos beneficiosos del Ca (OH)2, el protocolo de medicación de la Universidad de Valparaíso es con esta medicación.

Según Ki Wan Kim et al. (2015) el uso de la bipasta antibiótica (1mg ml⁻¹) con irrigación por 10 minutos de EDTA en los procesos de regeneración endodóntica no muestran efecto negativo en la unión y proliferación de las DPSCs

En este estudio utilizamos en algunos casos Hidróxido de Calcio y una bipasta antibiótica de moxifloxacino 400mg en combinación con metronidazol 500mg con el fin de ampliar el espectro antibacteriano. (Carmona García PM. 2001).

El moxifloxacino aparece en mejora del ciprofloxacino presentando una mayor actividad frente a microorganismos gram (+), especialmente frente a Staphylococcus y Streptococcus. Es menos activo frente a gram (-) como Haemophilus influenzae y Moraxella catarrhalis, independiente de que las cepas sean o no productoras de β -lactamasa. Su actividad frente a otras bacterias gram (-): Acinetobacter spp, Klebsiella pneumoniae y otras enterobacterias, es comparable a la de ciprofloxacino. Su sustentividad es marcadamente superior, permitiendo mantener su efecto durante varios días, logrando ser mucho más activo que ciprofloxacino frente a microorganismos propios de las infecciones endodónticas y bacterias atípicas tales como Chlamydia, Mycoplasma, Coxiella y Legionella (Carmona García PM. 2001).

Sellado

- Sellado Temporal

Una efectiva prevención de la microinfiltración durante el proceso de medicación entre sesiones es primordial para obtener una efectiva acción del medicamento intraconducto. El material a utilizar debe ser capaz soportar las fuerzas masticatorias y resistir al desalojo. Es importante destacar que se debe evitar el uso de restauraciones temporales con materiales en base a eugenol, ya que inhiben el proceso de polimerización de las resinas compuestas, material mayoritariamente utilizado como restauración final en este tipo de pacientes. (Pameijer C. 2012)

- *Sellado final*

El material con mejores resultados, según lo describe la literatura, en los procesos regenerativos es el **Agregado de Trióxido Mineral (MTA)**, el cual ha sido utilizado tradicionalmente en endodoncia para reparaciones de perforaciones radiculares y del piso pulpar, apexificaciones, obturación apical en endodoncia quirúrgica y en reparaciones de las resorciones internas y externas, esto gracias una serie de características como: *biocompatibilidad, buen sellado periférico, no reabsorbible, radiopacidad, bacteriostático y capacidad de inducir la regeneración de tejidos perirradiculares* (Evangelos G. 2015).

En la actualidad nuevos materiales han sido propuestos para lograr un sellado en los procesos regenerativos como es el **BIODENTINE**.

El biodentine es un sustituto bioactivo de dentina en base a *silicato tricálcico* (*Biodentine™-Septodent*), que presenta propiedades superiores a los cementos actualmente utilizados en relación al *tiempo de fraguado, propiedades mecánicas y manipulación*. Corresponde un material relativamente nuevo, con excelente biocompatibilidad, lo que lo hace un material adecuado para este tipo de procedimientos. (Cedillo J. 2013).

Este material busca controlar la pureza del silicato de calcio, eliminando el aluminio y otras impurezas, por tal motivo, incrementa las propiedades físico-químicas (endurecimiento rápido, alta dureza mecánica).

En el estudio de Zanini et al (2012) se demostró que el uso de Biodentine aumenta la proliferación de células de la pulpa y la biomineralización.

Se ha considerado el Biodentine como material adecuado para mantener la vitalidad de las células madre de la pulpa dental y crear un ambiente adecuado para la revascularización de la pulpa dental y la consiguiente consecución de la maduración de las raíces. (Khetarpel et al, 2012). Nuestro protocolo apoya el uso de Biodentine a una profundidad de no más de 3 a 4 mm en el conducto radicular, a diferencia del recomendado por la AAE que es hasta la mitad del canal radi

Seguimiento

Nosrat A. y cols (2013), sugiere que se efectúen seguimientos por lo menos hasta los primeros 16 meses posteriores a la terapia para observar resultados más precisos en cuanto al engrosamiento de las paredes y la posible revascularización y reinervación de tejido de tipo pulpar dentro del diente tratado.

Ding y cols 2009, proponen controles radiográficos y clínico preoperatorio a los 3, 6 y 18 meses. La AAE recomienda realizar controles radiográficos y clínico preoperatorio a los 6, 12, 18 y 24 meses.

Tiempo entre sesiones

La mayoría de los estudios preconizan esperar entre 14 a 30 días previos a la realización de la segunda sesión de la terapia de revascularización, para dar tiempo a la resolución completa del cuadro infeccioso. (Salgado Sousa et al, 2014)

La AAE recomienda esperar entre 7 y 30 días a partir de la primera sesión de la terapia para continuar con esta.

Nuestro protocolo recomienda 14 días entre la 1ra y 2da sesión.

Número de sesiones

En los estudios revisados se reportan dos sesiones. La primera para la eliminación de los tejidos contaminados y aplicación de medicación intraconducto, y la segunda, para la activación de los tejidos periapicales y posterior sellado con MTA y material definitivo. (Salgado Sousa et al, 2014)

Existe a la fecha, solo un reporte de caso en que se efectúa el tratamiento en una sesión única, en este reporte se realiza la desinfección con el protocolo de irrigación propuesto por Banchs y Trope, 2004, donde se prescribe antibióticos sistémicos. Los resultados obtenidos fueron los esperados tras los controles correspondientes, se logró efectuar un tratamiento en una sesión de forma más conservadora, evitando la irritación del tejido periapical, preservando las células viables de la zona.

OBJETIVOS

Objetivo General

Validar el protocolo de regeneración dentaria en dientes inmaduros propuesto por la Cátedra de Endodoncia de la Universidad de Valparaíso, en base a los conceptos actuales respecto al tema.

Objetivos específicos

- 1) Aplicar el protocolo de Endodoncia Regenerativa, propuesto por la cátedra de endodoncia, Universidad de Valparaíso a dientes inmaduros, con diagnóstico de necrosis pulpar.
- 2) Evaluar clínicamente el protocolo de revascularización endodóntica en relación a la resolución de los signos y síntomas
- 3) Evaluar radiográficamente el protocolo de revascularización endodóntica en relación al desarrollo radicular y cierre apical.
- 4) Evaluar clínicamente la presencia de respuesta pulpar positiva al test térmico una vez aplicado el tratamiento de revascularización.
- 5) Realizar seguimiento clínico y radiográfico de los pacientes tratados anteriormente con el mismo protocolo de revascularización endodóntica.

METODOLOGIA

Se realizará un estudio analítico experimental *in vivo*, en pacientes que asistan a la Clínica de Endodoncia de la Facultad de la Universidad de Valparaíso, durante el año 2015. Se realizará seguimiento clínico y radiográfico de los casos previamente tratados el año 2014.

Para este estudio se utilizará un nuevo protocolo propuesto por la Universidad de Valparaíso, basado en el protocolo recomendado por la Asociación Americana de Endodoncia, pero con las variaciones indicadas anteriormente. Los pacientes adecuados para el tratamiento serán seleccionados según los criterios de inclusión nombrados a continuación:

- Criterios de Inclusión

- Dientes permanentes con ápice inmaduro
- Dientes permanentes unirradiculares, con un conducto
- Diagnóstico de necrosis pulpar con o sin lesión apical
- ASA I o II
- Diámetro apical mayor o igual a 1mm
- Asintomático al momento de iniciar la terapia

- Criterios de Exclusión

- Dientes permanentes con desarrollo radicular completo, ápice cerrado
- Dientes permanentes multirradiculares
- Dientes que requiera el conducto para rehabilitación
- Dientes con reabsorciones radiculares de cualquier tipo
- Dientes con enfermedad periodontal
- Embarazadas

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Sesión de Evaluación

- Evaluación del paciente clínica y radiográficamente
- Explicación del tratamiento a paciente y padres o tutores legales.
- Entrega, lectura y firma de consentimiento informado (Anexo 2)

Primera Sesión

1. Anestesia con vasoconstrictor (*ALPHACAINE 100, lidocaína HCl 2% más epinefrina 1:100.000. DFL*)
2. Aislamiento absoluto y desinfección del con campo
3. Apertura y acceso radicular
4. Determinación de la longitud de trabajo: Se debe determinar una medición previa de la longitud radicular en la radiografía de estudio, luego realizamos una medición de mayor exactitud apoyándonos con el *localizador apical electrónico (LAE)*. La lima a emplear será dependiente del diámetro del conducto, pero se recomienda utilizar calibres mayores a los usados en la endodoncia convencional (limas de 3ª Serie), ya que nos dará menor capacidad de movilidad del instrumento dentro del conducto. Esta debe ingresar en el conducto hasta que el LAE marque 0,0. La longitud de trabajo se obtiene al restar 1 mm a la longitud indicada por el LAE, y deberá ser corroborada radiográficamente. Se determina correcta nuestra longitud de trabajo cuando la lima casi alcanza la altura apical entre ambas paredes radiculares. (Chen MY. 2012 – Reynolds K. 2009)
De presentar problemas con el LAE para determinar la longitud de trabajo por utilizarse en dientes con ápice inmaduro, se tomará la longitud radiográfica como longitud de trabajo

5. Preparación Biomecánica: Se realizará una completa preparación biomecánica hasta la longitud de trabajo, con una lima K amplia (3 serie), con movimientos limado hacia las paredes del conducto con movimientos de entrada y salida, sin ser forzada excesivamente.
6. Irrigación: se realizará de forma pasiva en el siguiente orden NaOCl 1,5%, suero, EDTA y suero.
7. Medicación: se utilizará una bipasta antibiótica compuesta de moxifloxacino de 400 mg, junto con metronidazol de 500 mg en una proporción 1:1. disueltos en un vehículo de 1ml de suero aproximadamente hasta lograr una consistencia de pasta similar a la que se alcanza con el hidróxido de calcio, para ser aplicada dentro del conducto radicular, con una lima de segunda serie para facilitar la inserción del medicamento hacia el interior del conducto regular, siempre manteniendo una profundidad de aplicación que no supere la longitud de trabajo, ya que debemos dejar espacio suficiente para los nuevos tejidos que se pudiesen formar durante este periodo. (Bose R. 2009)
8. Sellado Temporal: se colocará una mota estéril y sobre esta una capa de 3 mm de Ionómero Vitreo (Chenfill, Septodont)

Segunda Sesión a los 15 días

1. Evaluación clínica de erradicación de signos y síntomas.
2. Obtención de muestra de sangre para preparación de FRP. (2 frascos de 8 ml cada uno)
3. Anestesia sin vasoconstrictor (*Scandicaine 3% sin vasoconstrictor. Septodont*)
4. Aislamiento Absoluto y desinfección del campo
5. Eliminación sellado temporal y acceso radicular
6. Retiro de medicación con suero fisiológico
7. Repaso de PBM e irrigación

8. Inducción del sangramiento apical: Debemos introducir una lima K #20 a 2 o 3 mm más allá del foramen apical con el fin de estimular el sangrado al interior del canal radicular.
9. Colocación de FRP: Lo llevamos a la entrada de la cámara pulpar, empacando con plugger, esta maniobra se repite hasta alcanzar el relleno completo del canal radicular desde apical y procurando que la matriz tenga cierta firmeza al ejercer presión, sin sobre comprimir ya que esto podría causar el deterioro del componente celular. Nos ayudamos con conos de papel estériles gruesos.
10. Sellado: Se utiliza Biodentine dejando una base de aproximadamente 3-4 mm y luego realizamos la restauración intermedia con ionómero de vidrio para restauraciones (*ChemFil Superior Destsply*) que debe tener un espesor de a lo menos 3 mm.
11. Radiografía control

Sesión de Control

1. Evaluación clínica de erradicación de signos y síntomas
2. Eliminación parcial de restauración intermedia de ionómero de vidrio (*ChemFil Superior Destsply*) dejando espesor suficiente para sellado definitivo
3. Colocación de restauración definitiva de resina compuesta, chequeo de oclusión y pulido de restauración.
4. Alta relativa

Controles

Luego de efectuada la segunda sesión de tratamiento, se citará a los pacientes a control 1 semana después de terminado el tratamiento, luego a los 3 meses, a los 6 meses, y al año, para posteriormente realizar controles periódicos cada 6 meses hasta completar los 5 años post-tratamiento.

Se evaluarán los siguientes puntos:

Examen clínico

- Presencia/ Ausencia de Tracto Fistuloso
- Respuesta al Test de Vitalidad
 - * Vitalómetro Dental Serie N° DYE000243, marca Denjoy, año 2009
 - * Test Térmico por frío con spray Endo- ICE, marca Coltene..
- Dolor a percusión vertical/ horizontal. (presencia/ausencia)
- Dolor a la palpación de tejidos que rodean el diente (presencia/ ausencia)

Examen radiográfico

- Desarrollo radicular y cierre apical.
- Espacio periodontal
- Lesión periapical (presencia/ ausencia / aumento / disminución)

En la mayoría de los casos reportados se aprecia resolución del defecto óseo en un periodo de 6 meses y una consecuente elongación radicular y cierre apical entre 12 y 24 meses.

DESARROLLO CLÍNICO

En este estudio se realizaron 8 procedimientos de endodoncia regenerativa (REP) en 5 pacientes, entre los años 2012 y 2015, los cuales fueron atendidos en la *Clínica de Postgrado de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso*

Los pacientes fluctuaban entre 8 y 18 años de edad al momento de ingresar; y presentaron como diagnóstico: *necrosis pulpar, sintomatología periapical y ápice inmaduro*

Se utilizó el protocolo anteriormente descrito y previamente se hizo firmar al apoderado responsable del menor el consentimiento informado.

PRIMER CASO CLÍNICO.

Paciente sexo masculino (M. Riveros) de 18 años de edad.

Diente a tratar: Incisivo Central Superior Derecho (Dte 8)

Fecha de inicio de tratamiento: 10 de Octubre del 2012

Fecha de término tratamiento: 25 de Octubre 2012.

Motivo de consulta: Derivado desde servicio de diagnóstico de la facultad de odontología de la Universidad de Valparaíso al servicio de Endodoncia de la facultad por diente 8 con antecedente de TDA.

Examen clínico: Diente 8 asintomático, tracto fistuloso en zona vestibular, fractura incisal no complicada obturada con resina compuesta desajustada y ausencia de caries, sondaje periodontal normal, pruebas de sensibilidad negativas y percusión normal. Radiográficamente se observa un ápice abierto asociado a una zona radiolúcida periapical y paredes delgadas

Diagnóstico: Diente 8 con absceso apical crónico determinado a partir de la Clasificación de la AAE del año 2009.

Dr. Tratante: Daniela Vergara



Imagen 34: Radiografía de estudio tomada en Octubre del 2012. Se aprecia el diente 8 con ápice abierto asociado a zona radiolúcida periapical y paredes delgadas



Imagen 35: Fotografía clínica preoperatoria (Octubre 2012)



Imagen 36: Radiografías de control posterior a la terapia regenerativa (25/10/2012) donde se observa lesión radiolúcida y sellado coronal.



Imagen 37: Fotografía clínica al momento del alta relativa, se observa reconstrucción incisal y evolución clínica.

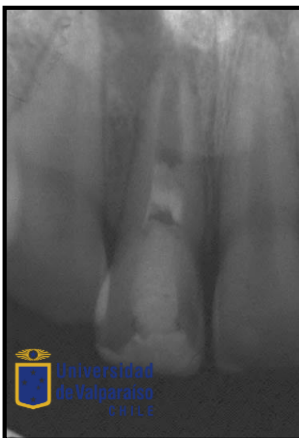


Imagen 38: Radiografía control 3 meses (25/01/13) se observa aposición de tejido mineralizado. Clínicamente sin respuesta al test pulpar, pero asintomático



Imagen 38: Radiografía control 6 meses (25/04/13) se observa aposición de tejido mineralizado sin lograr cierre apical. Clínicamente sin respuesta a test pulpar, pero asintomático

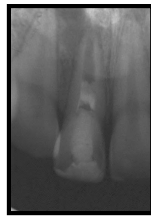


Imagen 39: Radiografía control a distancia, 4 años (25/10/16) se observa resolución de lesión periapical, no se logra cierre apical. Clínicamente respuesta disminuida a test pulpar, pero asintomático

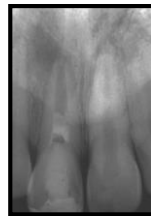
Evolución Rx del Caso:



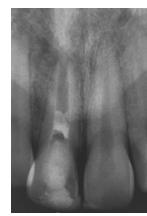
10/10/12



25/01/13



25/04/13



25/10/16

SEGUNDO CASO CLÍNICO.

Paciente sexo masculino (M. Muñoz) de 8 años de edad.

Diente a tratar: Incisivo Central Superior Izquierdo (Dte. 9)

Fecha de inicio de tratamiento: 12 de Agosto del 2013

Fecha de término tratamiento: 9 de Septiembre 2013.

Motivo de consulta: Paciente sufrió traumatismo dentoalveolar en dientes anterosuperiores 6 meses atrás (marzo 2013). Las radiografías iniciales no mostraron signos de lesión, pero posteriormente en relación al diente 9 se evidenció clínicamente un absceso submucoso, por lo cual se le realizó la trepanación de urgencia en el servicio de atención primaria y se refirió a la clínica de postgrado de la universidad.

Examen clínico: Diente 9 muestra restauración temporal post-trepanación y pérdida de esmalte. Dolor moderado a la palpación y aumento de volumen en relación al diente en cuestión. Sin respuesta a los test térmicos de sensibilidad pulpar, además se aprecia drenaje de material purulento vía crévice.

Diagnóstico: Diente 9 con terapia endodóntica previamente iniciada – Periodontitis apical crónica.

Dr. Tratante: Denis Fuentes/ Esteban Vallejos



Imagen 29: Radiografía de estudio tomada en Julio del 2013. Se aprecia el diente 9 en evolución extra ósea, tercio radicular en formación, área radiolúcida periapical y ensanchamiento del ligamento periodontal.



Imagen 30: Fotografía clínica preoperatoria (Agosto 2013)

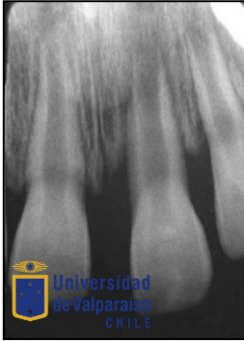


Imagen 31: Radiografías de control posterior a la terapia regenerativa (23/09/2013) donde se observa lesión radiolúcida y el tercio apical abierto en forma divergente.



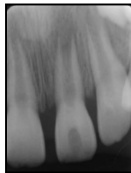
Imagen 32: Radiografía de control al año de tratamiento (Septiembre 2014) donde vemos la neoformación de un tejido mineralizado en la región apical y la resolución de la lesión osteolítica. Clínicamente asintomático



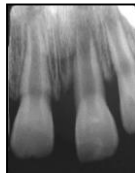
Imagen 33: Fotografía clínica de control al año, sin signos clínicos de lesión en los tejidos blandos ni cambios de coloración dentaria. En este control el paciente relató respuesta positiva al test de térmico. Clínicamente asintomático

Paciente no asiste a más controles clínicos.

Evolución Rx del Caso:



Julio-2013



23/09/13



29/09/14

TERCER CASO CLINICO

Paciente sexo femenino (M P González) de 11 años de edad.

Diente a tratar: Primer Premolar Inferior Izquierdo (Dte 28)

Fecha primera sesión de tratamiento: 7 de julio del 2014.

Fecha segunda sesión de tratamiento: 21 de julio 2014

Dr. Tratante: Denis Fuentes/Esteban Vallejos

Motivo de consulta: Paciente derivada por profesional del Servicio de Salud de Valparaíso, post-trepanación del diente 28 hace más de un mes, producto de caries oclusal profunda con compromiso pulpar (diagnóstico inicial de necrosis pulpar). En esta primera atención se dejó medicación con hidróxido de calcio.

Examen clínico: Coronalmente presentó una restauración oclusal temporal (*eugenato*), dolor moderado a la percusión, sin respuesta a los test de sensibilidad pulpar (frío y calor). Los tejidos blandos no presentaron alteraciones.

Diagnóstico clínico: Necrosis pulpar, Periodontitis apical sintomática.

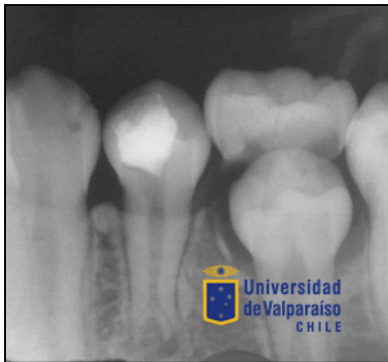


Imagen 1: Radiografía de estudio (07/07/14) del diente trepanado y con una restauración temporal radiopaca. Presenta ápice con desarrollo incompleto, lesión radiolúcida y ensanchamiento del ligamento periodontal



Imagen 2: Fotografía clínica posterior a la sesión de medicación (21/07/14) sin alteración de los tejidos blandos



Imagen 3: Fotografía clínica al momento del alta relativa (04/08/14) con restauración de resina terminada y sin alteración de tejidos blandos.



Imagen 4: Radiografía control a los 6 meses (11/03/15) donde se aprecia una involución de los signos radiográficos de lesión. Clínicamente asintomática

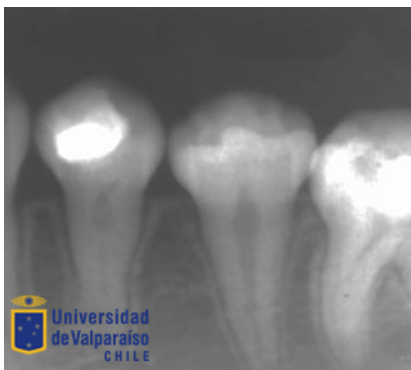


Imagen 5: Radiografía control 12 meses (11/09/15) se observa formación de tejido mineralizado apical pared distal. Ausencia de lesión apical. Clínicamente respuesta positiva disminuida al test pulpar. (Leve molestia) Clínicamente asintomática

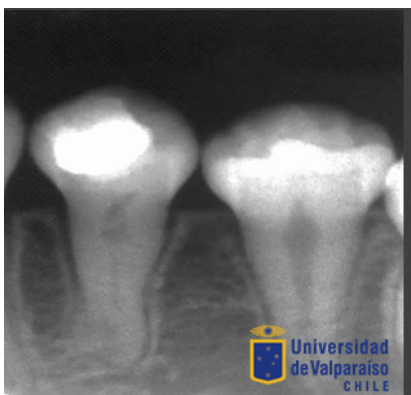
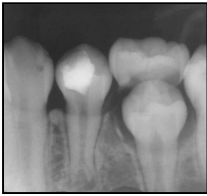


Imagen 6: Radiografía control 18 meses (13/03/16) se observa formación radicular completa y cierre apical. Clínicamente respuesta positiva disminuida al test pulpar. (Leve molestia)



Imagen 7: Radiografía control 24 meses (05/12/16) se observa formación radicular completa y cierre apical.
Clínicamente: respuesta positiva al test pulpar (igual a diente control) asintomática

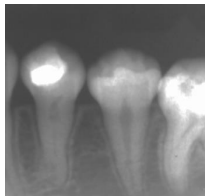
Evolución Rx del Caso:



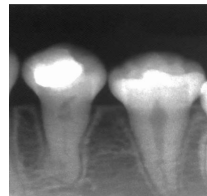
07/07/14



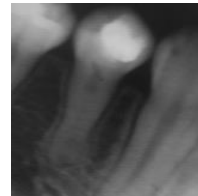
11/03/15



11/09/15



13/03/16



05/12/16

CUARTO CASO CLÍNICO.

Paciente sexo masculino (S. Rubio) de 11 años de edad.

Diente a tratar: Incisivo Central Superior Derecho (Dte 8)

Fecha inicio del tratamiento: 22 de Julio 2014.

Fecha término de tratamiento: 04 de Agosto 2014.

Dr. Tratante: Denis Fuentes/Esteban Vallejos

Motivo de consulta: Paciente a los 8 años sufrió un traumatismo dentoalveolar (2011) que afectó los dientes 8 y 9 el cual no recibió tratamiento ya que no presentó sintomatología evidente. Posteriormente, en marzo del 2014, sufrió un segundo traumatismo dentoalveolar de mayor impacto, que afectó las mismas piezas dentarias. En el servicio de atención primaria se le realizó una férula rígida por un mes, pero al momento del control se evidenciaron signos radiográficos de lesión periapical y cambio de coloración en el diente 8, por lo cual se le realizó la trepanación y se derivó a la clínica de postgrado de la facultad.

Examen clínico: Al momento de la recepción en la clínica postgrado el diente 8 se encontraba trepanado con una restauración temporal en base a óxido de zinc y eugenol, y cambio de coloración (gris). Diente 9 presenta la corona indemne. Ambos centrales presentan signos clínicos de lesión periapical, sin respuesta a los test térmicos de sensibilidad pulpar

Diagnóstico:

Diente 8: Necrosis pulpar - periodontitis apical asintomática

Diente 9: Necrosis pulpar - periodontitis apical asintomática.



Imagen 25: Radiografía de control post-traumatismo dentoalveolar, tomada en abril del 2014. Se observa la férula rígida aún en boca. Diente 8, trepanado, presenta formación radicular incompleta, lesión periapical osteolítica y ensanchamiento del ligamento periodontal. Diente 9 presenta el conducto radicular atrésico y lesión periapical.



Imagen 26: Radiografía de control al término del tratamiento de regeneración endodóntica en el diente 8 (18/08/14), se observa la permanencia de la lesión osteolítica, ápice radicular abierto, el ligamento periodontal ensanchado. Coronalmente vemos restauración intermedia en base a CIV sobre el sustituto dentinario (Biodentine). En el diente 9 se decidió realizar tratamiento endodóntico convencional debido a conducto atrésico.



Imagen 27: Radiografía control a los 6 meses (11/03/15) del diente 8 se observa cierre apical e involución de los signos radiográficos de lesión osteolítica. Clínicamente test pulpar sin respuesta, pero asintomático.

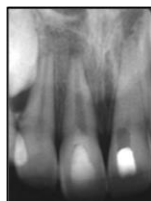


Imagen 28: Radiografía control 12 meses (11/09/15) del diente 8 se observa diente con ápice formado y tratamiento endodóntico tradicional por profesional externo, considerándose fracaso del tratamiento debió a que diente se encontraba con apicoformación completa y asintomático. Paciente acude a servicio odontológico externo en donde le indican y realizan tratamiento endodóntico tradicional con el fin de poder luego realizar blanqueamiento interno debido a coloración gris de diente 8.

Evolución Rx del Caso:



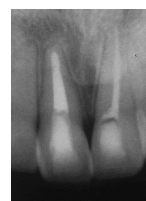
18/04/15



18/08/15



11/03/15



11/09/15

QUINTO CASO CLÍNICO

Paciente sexo masculino (R. Muñoz) de 9 años de edad.

Diente a tratar: Incisivo Central Superior Derecho e Izquierdo (Dte 8 y 9)

Fecha primera sesión de tratamiento 3 de Diciembre 2014.

Fecha segunda sesión de tratamiento: 17 de Diciembre 2014

Dr. Tratante: Denis Fuentes/Esteban Vallejos

Motivo de consulta: Pacientes acude con fractura coronaria complicada de los dientes 8 y 9 posterior a traumatismo dentoalveolar con fecha superior a 1 año.

Examen clínico: Dientes 8 y 9 sin sintomatología, sin respuesta a los test térmicos de sensibilidad pulpar, con presencia de fístulas activas en el fondo de vestíbulo de los dientes afectados. Diente 9 presenta cambio de coloración grisáceo.

Antecedentes: En una primera instancia, durante los meses de abril y mayo del 2013, se le intentó realizar un procedimiento de revascularización en 2 sesiones, el cual no tuvo buenos resultados producto de la falta de compromiso por parte de la familia del paciente. En una primera cita se realizó el protocolo tradicional, pero en la segunda cita (después de varias sesiones sin asistir) se repasó PBM y se repitió sesión de medicación con hidróxido de calcio, se colocó restauración intermedia de CIV. Finalmente, el paciente no asistió a los controles y se perdió contacto con él.

En octubre del 2014, el paciente regresa producto de la reaparición de los signos de infección y el desalajo de las restauraciones de ionómero. En esta ocasión el tutor del niño se comprometió con el normal desarrollo del tratamiento.

Diagnóstico:

Diente 8: Necrosis pulpar y Periodontitis apical crónica.

Diente 9: Necrosis pulpar y Periodontitis apical crónica.



Imagen 8: Radiografía preoperatoria (4/12/14) donde se aprecian los ápices inmaduros y signos radiográficos de lesión periapical.



Imagen 9: Fotografía clínica de los dientes 8 y 9 pre-operatoria que muestra fractura coronaria de ambos centrales, la presencia de fístulas activas y exudado purulento, diente 9 presentó coloración grisácea.



Imagen 10: Fotografía clínica al momento del alta relativa, ausencia de fístula y sin sintomatología.



Imagen 11: Radiografía de control a los 6 meses post-tratamiento (17/06/15) el diente 8 no ha presentado grandes variaciones salvo una aparente disminución de la lesión ósea, diente 9 muestra leve formación de tejido mineralizado apical en la pared radicular distal. Clínicamente ambos dientes sin respuesta al test pulpaes, y asintomáticos



Imagen 12: Radiografía control 18 meses (04/12/15) diente 8 leve formación de tejido mineralizado apical en pared radicular mesial, diente 9 evidente engrosamiento de pared radicular mesial. Mantención en tamaño de la lesión apical diente 8. Clínicamente diente 9 leve respuesta al test pulpar, diente 8 sin respuesta al test pulpar, pero asintomáticos



Imagen 13: Radiografía control 18 meses (05/07/16) diente 8 leve formación de tejido mineralizado apical en pared radicular mesial, diente 9 evidente engrosamiento de pared radicular mesial. Mantención en tamaño de la lesión apical diente 8.

Clínicamente:

- Diente 9 respuesta disminuida al test pulpar (leve molestia)
- Diente 8 sin respuesta al test pulpar. Asintomático

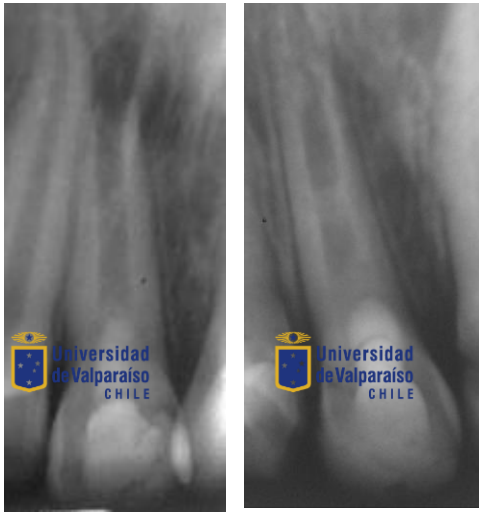
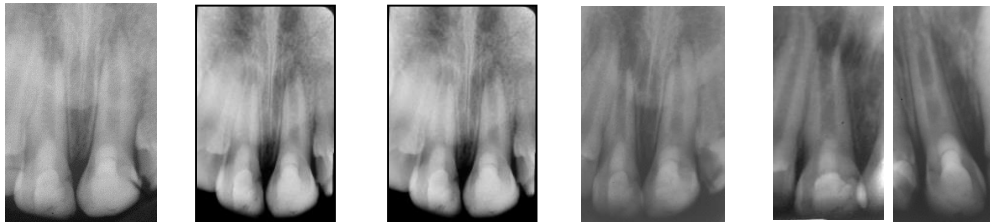


Imagen 14: Radiografía control 24 meses (05/12/16) diente 8 mantención del tamaño de lesión apical Dte 9 evidente aumento de longitud radicular y engrosamiento de paredes radicales, ápice casi cerrado.

Clinicamente:

- Diente 9: respuesta disminuida al test pulpar (leve molestia)
- Diente 8: sin respuesta al test pulpar, asintomático

Evolución Rx del Caso:



04/12/14

17/06/15

04/12/15

05/07/15

05/12/16

SEXTO CASO CLINICO

Paciente sexo masculino (R. Muñoz) de 10 años de edad

Diente a tratar: Incisivo Lateral Superior Izquierdo (Dte 10)

Fecha primera sesión de tratamiento: 04 de Diciembre 2015.

Fecha segunda sesión de tratamiento: 18 de Diciembre 2015

Dr. Tratante: Scarlet Voss

Motivo de consulta: Paciente derivado de la Cátedra de Odontopediatria de la Universidad de Valparaíso por diente 10 con antecedente de TDA hace 2 años.

Examen clínico: Diente 10 sin sintomatología, sin respuesta a los test térmicos de sensibilidad pulpar, presencia de lesión radiolúcida radiográfica.

Diagnóstico inicial: Necrosis pulpar y Periodontitis apical crónica



Imagen 15: Radiografía preoperatoria (04/12/15) donde se aprecia ápice inmaduro y signos radiográficos de lesión periapical.



Imagen 16: Fotografía Clínica preoperatoria. (04/12/15) sin presencia de alteraciones en la mucosa.



Imagen 17: Radiografía control 3 meses (13/03/16) se observa erradicación de lesión periapical y leve formación de tejido mineralizado apical en pared radicular mesial. Clínicamente asintomático

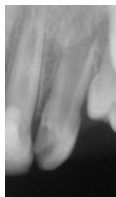


Imagen 18: Radiografía control 6 meses (29/05/16) se observa engrosamiento de ambas paredes radiculares. Clínicamente sin respuesta al test pulpar, asintomático



Imagen 19: Radiografía control 12 meses (05/12/16) se observa aumento de longitud de paredes radiculares. Clínicamente sin respuesta al test pulpar, asintomático

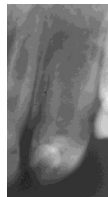
Evolución Rx del caso:



04/12/15



13/03/16



29/05/16



05/12/16

SEPTIMO CASO CLINICO

Paciente sexo femenino (M. Zamora) de 10 años de edad.

Diente a tratar: Primer Premolar Inferior Derecho (Dte 20)

Fecha primera sesión de tratamiento: 22 de Diciembre 2015.

Fecha segunda sesión de tratamiento: 08 de Enero 2016

Dr. Tratante: Scarlet Voss

Motivo de consulta: Paciente derivada por profesional del Servicio de Salud de Viña del Mar, post-trepanación del diente 20 hace dos días, producto de caries oclusal profunda con compromiso pulpar (diagnóstico inicial de necrosis pulpar).

Examen clínico: Coronalmente presentó una restauración oclusal temporal, sin respuesta a los test de sensibilidad pulpar (frío y calor) y dolor moderado a la percusión. Los tejidos blandos no presentaron alteraciones

Diagnóstico:

Necrosis pulpar. Periodontitis apical sintomática.



Imagen 20: Radiografía preoperatoria (22/12/15) donde se observa apice inmaduro y lesión apical.



Imagen 21: Fotografía clínica preoperatoria (22/12/15) se observa obturación temporal y tejidos blandos sin alteraciones

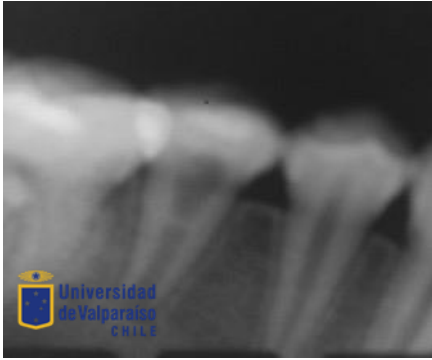


Imagen 22: Radiografía control 3 meses (08/04/16) se observa involución de los signos radiográficos de la lesión. Además se observa posible puente dentinario en tercio medio.

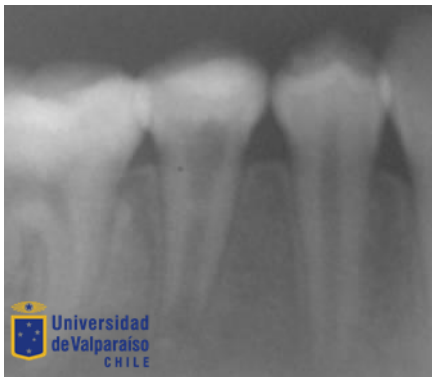


Imagen 23: Radiografía control 6 meses (08/07/16) se observa engrosamiento de pared radicular mesial
Clínicamente sin respuesta a test pulpar, pero asintomático

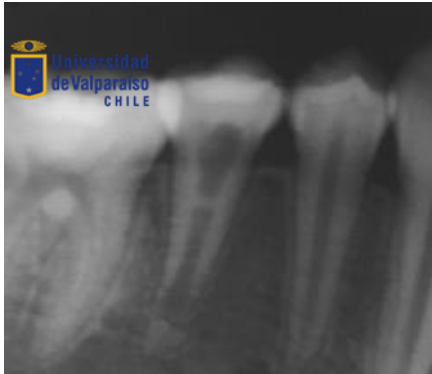
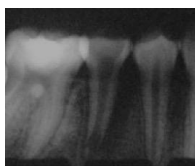
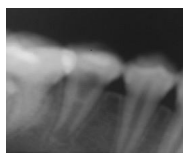


Imagen 24: Radiografía control 12 meses (25/01/2017) se observa aumento longitud pared radicular distal.
Clínicamente sin respuesta a test pulpar, pero asintomático

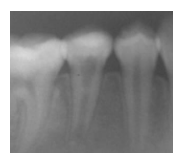
Evolución Rx del caso:



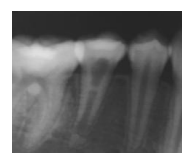
22/12/15



08/04/16



08/07/16



25/01/17

RESUMEN CASOS CLINICOS

Tabla 1: Determinación de Nomenclatura de los pacientes

Paciente	Nomenclatura Definida
M Riveros	Caso 1
M Muñoz	Caso 2
M. P González	Caso 3
S Rubio	Caso 4
R Muñoz (Dte 8)	Caso 5
R Muñoz (Dte 9)	Caso 6
R Muñoz (Dte 10)	Caso 7
M Zamora	Caso 8

Tabla 2: Resumen pacientes tratados con endodoncia regenerativa.

Tratante	Caso N°	Edad	Sexo	Diente	Causa	1era sesión	2DA Sesión	Control 3 meses	Control 6 meses	Control 12 Meses	Control 18 meses	Control 24 meses	Control 48 meses
Dra. Daniela Vergara	1	18	Masculino	D8	TDA	10/10/2012	25/10/2012	25/01/13	25/04/13	x	x	x	25/04/16
Dr. Denis Fuentes/ Esteban Vallejos	2	8	Masculino	D9	TDA	12/08/2013	09/09/2013	09/12/13	23/03/14	29/09/14	x	x	x
Dr. Denis Fuentes/ Esteban Vallejos	3	11	Femenino	D28	Caries	07/07/2014	21/07/2014	21/11/14	11/03/15	11/09/15	13/03/16	05/12/16	A realizar Julio 2018
Dr. Denis Fuentes/ Esteban Vallejos	4	11	Masculino	D8	TDA	22/07/2014	18/08/2014	18/11/14	11/03/15	11/09/15	x	x	x
Dr. Denis Fuentes/ Esteban Vallejos	5	09	Masculino	D8	TDA	3/12/2014	17/12/2014	20/03/15	17/06/15	04/12/15	05/07/16	05/12/16	A realizar diciembre 2018
Dr. Denis Fuentes/ Esteban Vallejos	6	09	Masculino	D9	TDA	3/12/2014	17/12/2014	20/03/15	17/06/15	04/12/15	05/07/16	05/12/16	A realizar diciembre 2018
Dra. Scarlet Voss	7	10	Masculino	D10	TDA	4/12/2015	18/12/2015	13/03/16	29/05/16	05/12/16	A realizar Junio 2017	A realizar diciembre 2017	A realizar diciembre 2019
Dra. Scarlet Voss	8	11	Femenino	D20	Caries	28/12/2015	08/01/2016	08/04/16	08/07/16	25/01/17	A realizar Junio 2017	A realizar diciembre 2017	A realizar diciembre 2019

Tabla 3: Resumen de controles por paciente

CASO CLINICO	3 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES	48 MESES
1	X	X	s/c	s/c	s/c	X
2	X	X	X	n/a	n/a	p/c
3	X	X	X	s/c	s/c	s/c
4	X	X	X	p/c	p/c	p/c
5	X	X	X	X	X	p/c
6	X	X	X	X	X	p/c
7	X	X	X	p/c	p/c	p/c
8	X	X	X	p/c	p/c	p/c

(p/c): Próximo control a realizar más adelante según fecha correspondiente en cada caso.

(s/c): Sin control

(n/a): No asiste a control

Un 85% de los pacientes asistió a los controles correspondientes, solo en un caso, correspondiente al 15% del total, abandona el tratamiento y no asistió a sus controles

Tabla 4: Test vitalidad Térmico

CASO CLINICO	DIENTE	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES	48 MESES
1	8	(-)	(-)	s/c	s/c	(+)
2	9	(-)	(+)	n/a	n/a	p/c
3	28	(-)	(+)	(+)	(+)	p/c
4	8	(-)	(-)	s/c	s/c	s/c
5	8	(-)	(-)	(-)	(-)	p/c
6	9	(-)	(-)	(+)	(+)	p/c
7	10	(-)	(-)	p/c	p/c	p/c
8	20	(-)	(-)	p/c	p/c	p/c

(p/c): Próximo control a realizar más adelante según fecha correspondiente en cada caso.

(s/c): Sin control

(n/a): No asiste a control

La respuesta positiva al test pulpar se evidencio en un 25% de los casos en el control de los 12 meses.

Tabla 5: Cierre apical.

CASO CLINICO	DIENTE	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES	48 MESES
1	8	(-)	(-)	s/c	s/c	(-)
2	9	(-)	(-)	n/a	n/a	p/c
3	28	(-)	(-)	(+)	(+)	p/c
4	8	(-)	(+)	s/c	s/c	p/c
5	8	(-)	(-)	(-)	(-)	p/c
6	9	(-)	(-)	(-)	(-)	p/c
7	10	(-)	(-)	p/c	p/c	p/c
8	20	(-)	(+)	p/c	p/c	p/c

(p/c): Próximo control a realizar más adelante según fecha correspondiente en cada caso.

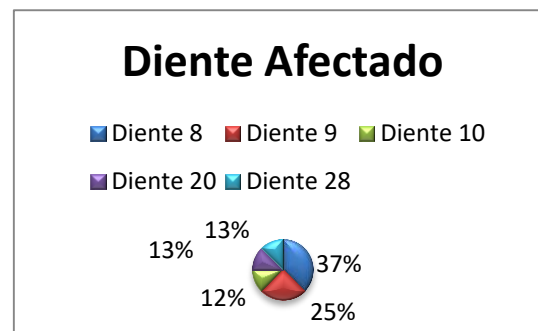
(s/c): Sin control

(n/a): No asiste a control

A los 12 meses se observó un 25% de los casos con cierre apical, en el siguiente control se sumo un nuevo caso donde se evidencio cierre apical, correspondiente a un 12,5% del total de los casos, lo cual nos arroja a los 18 meses un total de casos con cierre apical de un 37,5%.

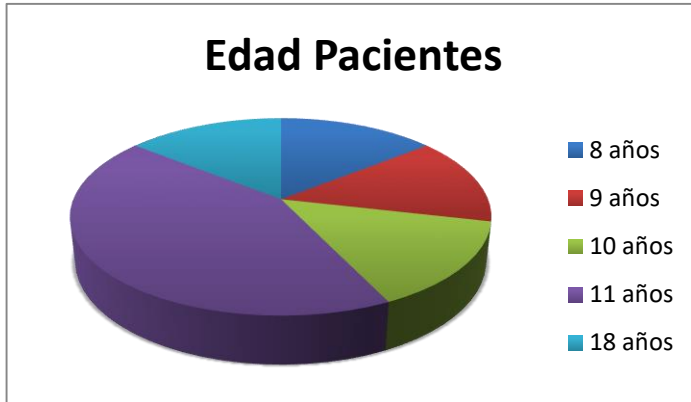
Tabla 6 y Grafico 1: Diente Afectado

CASO CLINICO	DIENTE AFECTADO
1	8
2	9
3	28
4	8
5	8
6	9
7	10
8	20



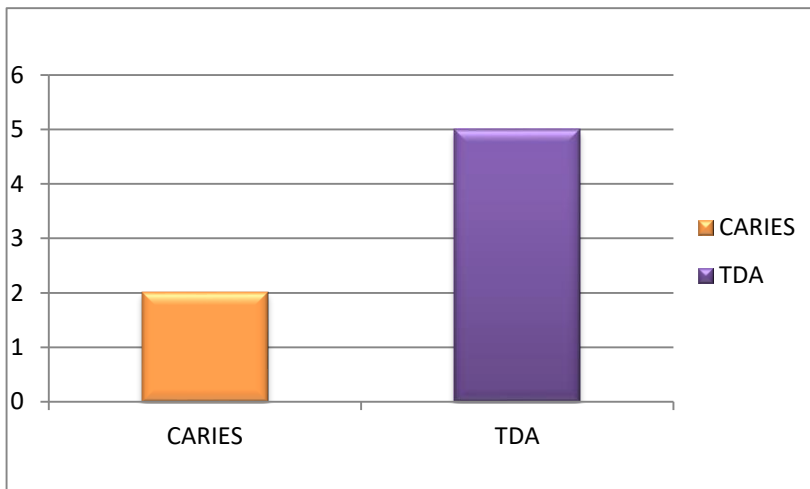
En un 74% de los casos los dientes tratados fueron dientes anterosuperiores, un 37% de los casos correspondiente al dte 8, un 25% al dte 9 y un 12% al dte 10, todos incisivos superiores.

Grafico 2: Edad Pacientes Tratados



El mayor porcentaje (45%) de los pacientes tratados tenían la edad de 11 años.

Grafico 3: Causa necesidad de Tratamiento



Dentro de las causas de necesidad de tratamiento un 75%, correspondiente a 6 casos, fueron por TDA y solo en 2 casos (25%) fueron por caries.

DISCUSIÓN

El éxito de cualquier tratamiento dependerá básicamente del diagnóstico inicial, ya que este nos permitirá elegir la mejor terapia. Durante años el tratamiento elegido para tratar los dientes inmaduros con necrosis pulpar ha sido la apexificación con hidróxido de calcio o MTA, sin embargo, se ha demostrado que este tratamiento fracasa en muchos casos dentro de los 5 años, en particular en los casos con una dentina muy delgada (Cvek M. 1972), el diente permanecería estructuralmente débil y puede fracturarse en el largo plazo (Ashraf F. 2014). En la actualidad la endodoncia regenerativa o revascularización del complejo pulpo dentinario ha sido propuesto como alternativa a en el tratamiento de dientes inmaduros, el cual 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” (Murray PE. 2007) a través de tejidos viables, preferentemente del mismo origen, que permiten restaurar las funciones fisiológicas normales del complejo dentino-pulpar, demostrando a través de los años ser un tratamiento exitoso en cuanto a la desinfección y fortalecimiento de la estructura dentaria, 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.

Uno de los aspectos más difíciles de desarrollar en una terapia de endodoncia regenerativa es entender cómo los distintos procedimientos y componentes pueden ser optimizados e integrados para producir el resultado de un complejo pulpo-dentinario regenerado (Murray PE. 2007).

El uso de un sistema de andamiaje es primordial para el tratamiento de revascularización, este debe ser apropiado para la regulación de la

diferenciación celular (Hargreaves KM, Diogenes A. 2013), actuando como guía para el crecimiento celular, diferenciación y organización en un sitio específico además de permitir la adherencia de las células. Se han utilizado diversas maniobras para lograr un sistema de andamiaje adecuado, como la estimulación del sangrado intraconducto para obtener un coágulo y el uso de matrices autólogas. El sangramiento provocado promueve la acumulación de células madre progenitoras en el espacio del conducto radicular, apoyando así la regeneración de tejidos (Lovelace TW. 2011), sin embargo, no siempre es posible inducir el sangrado intraconducto lo cual era una desventaja al momento de realizar el tratamiento, es por esto que se han propuesto otras matrices de andamiaje en el interior del conducto radicular en lugar del sangramiento intraconducto como el uso del PRP o PRF (Evangelos G. 2015). Estos constituyen fuentes ricas de factores de crecimiento y la proliferación y diferenciación de células madre progenitoras en el espacio radicular. Estos factores son fundamentales en la regulación del proceso de cicatrización de heridas y juegan un importante rol en la regulación de procesos celulares, tales como la mitogénesis, la quimiotaxis, la diferenciación y el metabolismo (Torabinejad y Turman. 2011).

El aislamiento de células madre derivadas de la pulpa dental ha abierto nuevas vías para la odontología regenerativa. Las células madre de dientes permanentes o temporales se han utilizado en estudios realizados por varios grupos de investigación. Existe suficiente evidencia por ahora que la ingeniería del tejido pulpar dental después del trasplante de células madre de la pulpa dental con un sistema portador adecuado es posible. Estos enfoques proporcionan una prueba de que el trasplante de células madre puede dar lugar a la regeneración del complejo dentino pulpar dentro del canal radicular. Las células madre podrían ser adquiridas de los dientes permanentes o temporales, pero otras fuentes celulares de células madre mesénquimales podrían ser consideradas, tales como tejido adiposo o de médula ósea.

Durante los años la mayoría de los protocolos (68%) sugieren una mínima o nula instrumentación, argumentando que esta produciría un aumento de la debilidad de las paredes dentinarias, además que se debe evitar el desbridamiento mecánico de las paredes para proteger la vitalidad de células mesénquimáticas sobrevivientes al interior de la región pulpar y células madre de los tejidos apicales (SCAP) responsables de la regeneración dentaria (Law AS 2013, Wigler R. 2013). Debido a lo anterior, estos protocolos proponen que la desinfección debe lograrse solo mediante el uso de soluciones irrigantes y la medicación intracanal (2015; Wiggler R. 2013) sin embargo, las bacterias colonizan las paredes de los conductos y penetran en los túbulos dentinarios a través de una organización compleja llamada biofilm, la cual tiene capacidad de ser extremadamente resistente a los irrigantes y medicamentos intraconduto (Orstavik D. 1990; Svensater G. 2004), esto implica que sin una adecuada instrumentación seremos incapaces de producir una verdadera desorganización y reducción del biofilm y en presencia de infección, las células madre pulpares que sobreviven parecen ser incapaces de lograr mineralización y aposición de un puente de dentina terciaria (Murray PE 2007) . De hecho en los estudios que se reportó fracaso del tratamiento de regeneración endodóntica la razón de estos se debió a restos de biopelícula en las paredes del conducto radicular que no fueron mecánicamente retiradas (Lin et al. 2014)

El uso de NaOCl en distintas concentraciones en tratamientos de REP ha sido ampliamente investigado, ya que es un potente agente antimicrobiano y un disolvente de sustancias orgánicas y tejidos necróticos (Haapasalo M. 2010), siendo responsable de la disminución en la sobrevida de las células madre.

La capacidad de sobrevivencia y diferenciación de las *células madre de la papila apical* (SCAP) es directamente dependiente de la concentración en la dentina condicionada con NaOCl, produciéndose efectos mínimos con bajas

concentraciones y disminuyendo estos efectos indeseados con el uso de EDTA 17% como paso final en la irrigación.

Los distintos protocolos han propuestos variadas sustancias como medicación intraconducto, entre ellas encontramos el hidróxido de calcio y las pastas antibióticas. Una pasta compuesta por una combinación de tres antibióticos (ciprofloxacino, metronidazol, y minociclina) como medicación intraconducto en tratamientos de REP ha sido propuesta debido a su comprobada capacidad para erradicar las bacterias en los túbulos dentinarios (Hoshino E. 1996)sin embargo, en este estudio se ha utilizado el moxifloxacino, ya que presenta mayor potencial de acción, alta sustentividad, permite mantener su efecto durante varios días, logrando ser mucho más activos que ciprofloxacino frente a microorganismos propios de las infecciones endodónticas, por lo que junto con el metronidazol muestran una potente acción científicamente comprobada para ser usada como medicación intraconducto

La literatura indica que los tratamientos regenerativos de endodoncia utilizando diversos métodos y materiales dan como resultado un aumento significativo en la longitud radicular y del espesor de la pared dentinaria. El enfoque clínico es técnicamente sencillo y se puede completar mediante el uso de instrumentos y medicamentos disponibles en la actualidad. Sin embargo, para que los procedimientos de endodoncia regenerativa vayan a ser ampliamente disponibles y predecibles, parece esencial centrarse en terapias de ingeniería tisular para regenerar tejido pulpo-dentinario. La terapia propuesta puede proporcionar la construcción de una pulpa a través de ingeniería tisular para implantarla en el conducto radicular.

Para determinar si esta modalidad de tratamiento podría ser considerada un éxito, es importante tener claro cuál es el objetivo buscado. Si se trata de inducir la curación del tejido periapical, estimular la regeneración ósea, y al paciente libre de cualquier signo o síntoma, entonces sería llamado un éxito. Sin

embargo, si el objetivo es regenerar un tejido de la pulpa *ad integrum*, este tratamiento se considera un fracaso. En resumen, sería un éxito clínico pero una falla biológica (Sthephane R.J. 2014)

Según la evolución de los pacientes que se sometieron a esta investigación luego del proceso de la terapia de revascularización, se lograron pesquisar los siguientes signos y síntomas de un éxito de la terapia propuesta:

- **Desaparición de los signos y síntomas clínicos**
- ***Disminución del tamaño de lesión apical radiográfica.***
- ***Formación de tejido mineralizado en apical (parcial y total) y engrosamiento de las paredes dentinarias.***
- ***Respuesta positiva al test de vitalidad térmico***

Los autores creen que la endodoncia regenerativa es una terapia inevitable, y que llaman a la acción de los científicos, los organismos de financiación, y a la profesión de endodoncia para reunir recursos para acelerar su desarrollo. El potencial desatado de endodoncia regenerativa puede beneficiar a millones de pacientes cada año (Murray PE. 2007).

CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados obtenidos en este estudio podemos concluir que:

Objetivos específicos

- El protocolo de Endodoncia Regenerativa, propuesto por la Cátedra de Endodoncia de la Universidad de Valparaíso, a dientes inmaduros, con diagnóstico de necrosis pulpar, fue aplicado con éxito, validándose como una alternativa a los protocolos propuestos anteriormente.
- Se logró evaluar clínicamente la totalidad de los casos, los cuales presentaron resolución de los signos y síntomas de la patología pulpar y periapical
- Se evaluó radiográficamente, evidenciándose cierre apical en tres casos entre los 12 y los 18 meses.
- Se obtuvo respuesta positiva al test pulpar, evidenciándose en un 25% de los casos en el control de los 12 meses.
- Se realizó seguimiento clínico y radiográfico de los pacientes tratados, el 100% de los casos a los 6 meses, 87,5% a los 12 meses, 25% a los 18 y 24 meses.

ANEXO: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REVASCULARIZACIÓN DE DIENTES INMADUROS

(La explicación del tratamiento, su objetivo, ventajas, complicaciones y alternativas de tratamiento ya han sido informados en forma verbal. Se requiere de su aceptación mediante la lectura y posterior firma de este documento. Le agradecemos su colaboración y cualquier duda, consúltenos)

Yo _____, R.U.T: _____

Domiciliado en _____

Declaro que:

He accedido a participar en el proyecto de investigación de “revascularización de dientes inmaduros necrosados mediante el uso de plasma rico en plaquetas”, con el fin de mejorar la sobrevida del (los) diente(s) afectado(s). Se me ha informado sobre los procedimientos clínicos necesarios, ventajas, alternativas de tratamiento y complicaciones. Los procedimientos y seguimientos serán realizados por la Dra. Daniela Vergara Olmos en las dependencias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso, Valparaíso.

El diente en tratamiento presenta el siguiente diagnóstico:

Se me ha explicado que la revascularización corresponde a la búsqueda del cierre apical y engrosamiento de las paredes del diente afectado con el fin de evitar daños a futuro.

Se realiza con anestesia local en 2 o 3 sesiones de tratamiento. En la segunda sesión, un profesional capacitado de la Facultad tomará una muestra de sangre de 10ml para la obtención del FRP. Una vez finalizado el tratamiento se realizarán sesiones de control clínico, radiográfico y fotográfico con el fin de controlar la evolución del proceso. (Al mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses). En cada sesión se obtendrán fotografías y radiografías del caso.

Se me han explicado las alternativas de tratamiento que corresponden a la Apexogénesis/Apexificación o sellado apical y posterior obturación radicular.

Dentro de las posibles complicaciones se encuentran:

1. Aparición o aumento de los síntomas del proceso infeccioso: aumento de dolor, hinchazón de la cara, otros, que se alivian con analgésicos y antiinflamatorios y/o antibióticos.
2. Cambio de coloración dentaria con posibilidades de corrección.
3. Fracaso del tratamiento y necesidad de repetición del procedimiento inicial u optar por alguno de los tratamientos alternativos.

He comprendido claramente las explicaciones que se me han entregado, y el profesional que me ha atendido me ha permitido realizar todas las consultas

necesarias para aclarar las dudas planteadas. Comprendo riesgos y beneficios del tratamiento y, en tales condiciones, autorizo que se realicen los tratamientos respectivos, asumiendo las posibles complicaciones.

En caso de urgencia:

Ante cualquiera de las complicaciones mencionadas anteriormente o para realizar consultas que no hayan sido respondidas en la cita, no dude en contactarse con nosotros. El número de contacto es el: _____.

Cuidados e instrucciones postoperatorios:

1. Debo ser cuidadoso hasta que haya pasado el efecto de la anestesia para evitar daños en los labios, lengua, mejilla o dientes.
2. Evitar aplicar fuerza excesiva o anormales sobre los dientes (morder lápices, uñas, hielo, comer alimentos pegajosos, otros.)
3. En caso de requerir algún medicamento, debo seguir exactamente las instrucciones de la prescripción entregada.
4. Me comprometo y comprendo la necesidad de asistir a todos los controles que sean necesarios para obtener un tratamiento lo más exitoso posible.
5. Entiendo que puedo pedir que se me expliquen nuevamente los procedimientos a seguir para tener mayor claridad.

Firma Profesional

Firma Paciente o Apoderado

Fecha de inicio de tratamiento: _____

BIBLIOGRAFÍA

- Albuquerque MT, Valera MC, Moreira CS, Bresciani E, De Melo RM, Bottino MC. Effects of ciprofloxacin-containing scaffolds on enterococous fecalis biofilms. J Endod 2015; 41;710-714
- 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
- Althumairy RI, Teixeira FB, Diogenes A. Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. J Endod 2014;40: 521–5.
- American Association of Endodontics, Clinical considerations for regenerative procedures.Available at: www.aae.org/regenerativeendo/. Accessed Marz, 2015.
- Ashraf F. Fouad and Prashant Verma. Healing after Regenerative Procedures with and without Pulpal Infection. J Endod 2014;40:S58–S64.
- Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis:new treatment protocol? J Endod 2004;30:196–200.
- Bansal, R.; Bansal, R. Regenerative endodontics: a state of the art. Indian J Dent Res 2011.22:122-131.
- Bennet NT, Schultz GS. Growth Factors and wound healing. Part II. Role in normal and chronic wound healins. Am J Sug 1993; 166(1): 74-81.
- Bennet NT, Schultz GS. Growth Factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. Am J Surg 1993; 165 (6): 728-7373
- Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. J Endod. 2009; 35:1343–1349

- Carmona García PM, Romá Sánchez E y Cols. Moxifloxacin y su lugar en la terapéutica de infecciones respiratorias. *Atención Farmacéutica* 2001;3(3):183-193.
- Casagrande,L.; Demarco, F.F.; Zhang, Z. Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation. *J Dent Res* 2010;89:603–608.
- Cedillo J, Espinosa R, Curiel R, Huerta A. Nuevo sustituto bioactivo de la dentina; silicato tricalcico purificado. *Robyd Vol II, numero 2*. 2013.
- Chen J , Ding RY, Cheung GS, , et al. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *J Endod* 2009;35:745–9.
- Chen, M.Y.; Chen, K.L.; Chen, C.A.; Tayebaty, F.; Rosenberg, P.A.; Lin, L.M. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/ abscess to revascularization procedures. *Int Endod J*. 2012;45, 294–305.
- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. 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* 2006; 101(3): E56–60.
- Chueh LH, Huang GT. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *J Endod* 2006;32:1205–13.
- Cvek M. Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide I Follow-up of periapical repair and apical closure of immature roots. *Odontol Revy* 1972; 23:27-44 1972
- Cvek, M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endodontics & Dental Traumatology*.1992; 8: 45–55.
- Del Corso M, Toffler M, Dohan D, Use of an Autologous Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) Membrane in Post-Avulsion Sites: An Overview of Choukroun’s PRF. *The journal of implant & Advanced Clinical Dentistry*. 27-35. Vol.1, No.9. December/January 2010

- Ding RY, Cheung GS, Chen J, et al. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *J Endod* 2009;35:745–9.
- Ding RY, Cheung GS, Chen J, et al. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *J Endod* 2009;35:745–9.
- Diogenes A , Althumairy RI, Teixeira FB,. Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *J Endod* 2014;40: 521–5.
- Dohan D, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) *Trends in Biotechnology* 2009; 27(3): 158–67.
- Dohan E, De Peppo GM, Doglioli P, et al. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009; 27(1): 63–9.
- Evangelos G. Kontakiotis, Christos G. Filippatos, Giorgos N. Tzanetakis, and Anastasia Agrafioti. Regenerative Endodontic Therapy: A Data Analysis of Clinical Protocols. *J Endod* 2015;41:146–154.
- Galler K.M., M. Widbiller, W. Buchalla, A. Eidt, K. A. Hiller, P.C. Hoffer, G. Schmalz. EDTA conditioning of dentine promotes adhesion migration and differentiation of dental pulp stem cells. *International endodontic journal*, volumen 49, 2016;581-590
- Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, et al. Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *J Endod* 2011;37:1536–41.
- García-Godoy F, Murray P Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. *Dental Traumatology* 2012; 28:33-41.
- Geisler TM. Clinical considerations for regenerative endodontic procedures. *Dent Clin North Am* 2012;56:603–26.

- Ghaeth H Yassen, Alaa HA Sabrah, George J Eckert, Jeffrey A Platt. Effect of different endodontic regeneration protocols on wett ability, roughness and chemical composition of surface dentine. *J Endod* 2015.
- Gómez de Ferraris ME, Campos A. Embriología dentaria. En: *Histología y embriología bucodental*. 2º ed. Madrid: Panamericana; 2002; 86-107.
- Gordon, S.; Taylor, P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*.2005; 5:953-964.
- Goyal, B.; Tewari, S.; Duhan, J. Comparative Evaluation of Platelet-rich Plasma and Guided Tissue Regeneration Membrane in the Healing of Apicomarginal Defects: A Clinical Study. *J Endod*.2011; 37:773-880.
- Haapasalo, M.; Orstavik, D. In vitro infection and disinfection of dentinal tubules. *J Dent Res*. 1987; 66: 137-59.
- Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Paradigm lost: a perspective on the design and interpretation of regenerative endodontic research. *J Endod* 2014;40:S65–9.
- Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod* 2013;39:S30–43.
- Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *J Endod* 2008;34:S51–6.
- He, L.; Lin, Y.; Hu, X.; Zhang, Y.; Wu, H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*.2009;108:707–713.
- Honda, M.; Imaizumi, M.; Tsuchiya, S. & Morsczeck, C. Dental follicle stem cells and tissue engineering. *J. Oral Sci* 2010; 52(4):541-52.
- Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, et al. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteriataken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *IntEndod J* 1996;29:125–30.

- Huang FM, Yang SF, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. *J Endod* 2010;36:1628–32.
- Huang, G.T.; Gronthos, S.; Shi, S (2009): Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res.* 88: 792–806.
- Imhof, B.A.; Aurrand-Lions, M.(2004): Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol.* 4:432-444.
- Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol* 2001;17:185–7.
- 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
- Khetarpal A, Chaudhary S, Talwar S, Ravi R, Verma M. Revascularization of immature permanent tooth with periapical lesion using a new biomaterial - A case report. *Int J Dent Sci Res.* 2013; September;1(1):20–2.
- Ki wan kim, Ghaeth H. Yassen, Ygal Ehrlich, Kenneth Spolnik, Jeffrey A. Platt, L. Jack Windsor. The effects of radicular dentine treated with double antibiotic paste and ethylenediaminetetraacetic acid on the attachment and proliferation of dental pulp stem cells. *Dental Traumatology Journal*, volumen 31, 2015; 374-37
- Kontakiotis EG, Filippatos CG, Agrafioti A. Levels of evidence for the outcome of regenerative endodontic therapy. *J Endod* 2014;40:1045–53.
- Langer, J.P. Vacanti; *Tissue engineering; Science*, 260 1993;920–926
- Law AS. Considerations for regeneration procedures. *J Endod* 2013;39:S44–56.
- Lenzi R, Trope M. Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes. *J Endod* 2012;38:411–4.

- Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod* 2011;37:133–8.
- Martin DE, De Almeida JF, Henry MA, et al. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod* 2014;40:51–5.
- Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, Lin LM. Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J Endod* 2013;39:138–44.
- Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001;10(4):225-8.
- Miller GA , Weber CD, McClanahan SB, et al. The effect of passive ultrasonic activation of 2% chlorhexidine or 5.25% sodium hypochlorite irrigant on residual antimicrobial activity in root canals. *J Endod* 2003;29:562–4.
- Moradela, J.M.; Blanquer, M.; Bleda, P.; Iniesta, P.; Ruiz, F.; Bonilla, S(2006): Adult stem cell therapy: Dream or Reality?. *Transpl Immunol*. 17:74-77.
- Murray Peter E., Franklin Garcia-Godoy, and Kenneth M. Hargreaves, *Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action*. *JOE—Volume 33, Number 4, April 2007*.
- Nanci A. Development of the tooth and its supporting tissues. En Naci A. *Ten Cate's oral histology: development, structure and function*. 7^{ed}. St Louis, Missouri: Mosby; 2007; P. 79-111.
- Nosrat A, Homayounfar N, Oloomi K. Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case. *J Endod* 2012;38:1428–34.
- Nygaard-Ostby B, Hjortdal O. Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Scand J Dent Res* 1971;79:333–49.

- Ogata H , Su I, Nagai Y, Akashi S, Mecklenbrauker I, Rajewsky K, Kimoto M, Tarakhovsky A. The toll-like receptor protein rp105 regulates lipopolysaccharide signaling in B cell. *JEM* 2000; 192; 23.
- Okita, K.; Ichisaka, T.; Yamanaka, S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2007;448: 313–317.
- Orstavik D, Haapasalo M. Disinfection by endodontic irrigants and dressings of experimentally infected dentinal tubules. *Endod Dent Traumatol* 1990;6:142–9.
- Pameijer C. A review of luting agents. *Int J of Dentistry*. Vol 2012
- Peng B, Wang L, Zhang R, Clinical Features and treatment of mandibular canines with two root canals: Two case reports. *Chinese J Dent Res*. 2009;12(1):61-6.
- Prakash, S.; Thakur.A. Platelet concentrates: past, present and future. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011;10:45-49.
- Reynolds, K.; Johnson, J.; Cohenca, N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspids using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. *Int Endod Journal*. 2009;42:84–92.
- Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicament on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod* 2012;38:1372–5.
- Salgado Sousa T, Andrade Deonizio M, Batista A, Kowalczyk A, Sydney G. Regeneração endodôntica: existe um protocolo? *Rev Odontol Bras Central*. 2013;22(63).
- Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, et al. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int Endod J* 1996;29:118–24.
- Schwartz, Summitt y Robbins. *Fundamentos en Odontología Operatoria. Un logro contemporáneo*. Bogotá: Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana, 1999.

- Shimizu E, Lin LM, Gibbs JL, et al. Histologic and histobacteriologic observations offailed revascularization/revitalization therapy: a case report. *J Endod* 2014;40:291–5.
- Sonoyama, W.; Liu, Y.; Fang, D.; Yamaza, T.; Seo, B.M.;Zhang, C.; Liu, H.; Gronthos, S.; Wang. C.Y.; Wang, S.; Shi, S. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One*. 2006; 20:1-79.
- Sthephane R.J. Simon, Phillip L. Tomson, and ArianeBerdal. Regenerative Endodontics: Regeneration or Repair?.*J Endod* 2014;40:S70–S75.
- Strayhorn C. Growth factors regulate expression of odteoblast associated genes. *J Periodontology*, 1999; vol 70;1245 -1254.
- Svensater G, Bergenholtz G. Biofilms in endodontic infections. *Endod Topics* 2004;9:27–36.
- Thesleff I, Vaahtokari A, Vainio S. Molecular changes during determination and differentiation of the dental mesenchymal cell lineage. *J Biol Buccale* 1990;18:179-88.
- Thesleff I. Tooth development. *Dental Update* 1991;382-6.
- Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, et al. Pulp revascularization of immature dogteeth with apical periodontitis. *J Endod* 2007;33:680–9.
- Thomson A, Kabler B, Mistry S, Moule A, Ringsmuth A, Case P, Holcombe T, Revascularization Outcomes: A Prospective Analysis of 16 Consecutive Cases. *J Endod* 2014;40:333–338
- Torabinejad M, Parioikh M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literaturereview–part II: leakage and biocompatibility investigations. *J Endod* 2010;36: 190–202.
- Torneck C, Tervit C, Paquette L., Basrani B., Friedman S. Proportion of healed teeth with apical periodontitis medicated with two percent chlorhexidine gluconate liquid: a case-series study. *Journal of Endodontics*, 2009; 35:1182-1185.

- Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, et al. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in humans root tips. *J Endod* 2011;37:1109–15.
- Trowbridge H., Kim S. Desarrollo de la pulpa, estructura y función. En: Cohen S, Burns R, editores. *Vías de la pulpa*. 7ma edición. Madrid. Harcourt, 1999; 362-400
- Vaishnavi C, Lakshmi L. Endodontic microbiology. *J Conserv Dent*. 2010
- Velásquez V, Álvarez M. Tratamiento pulpar en la apexificación del diente inmaduro mediante agregado trióxido mineral. *Odontol. Sanmarquina* 2009; 12(1): 29-32.
- Vivek A, Sanjay M, Mamta S. Conventional apexification and revascularization induced maturogenesis of two non-vital, immature teeth in same patient: 24 months follow up of a case. *J Conserv Dent*, 2012;15(1): 68-72.
- Vivek Gupta, Vivek K. Bains, G. P. Singh, Ashish Mathur, Rhythm Bains, Regenerative Potential of Platelet Rich Fibrin In Dentistry: Literature Review *Asian Journal of Oral Health & Allied Sciences* -Volume 1, Issue 1, Jan-Mar 2011
- Walton R, Torabinejad M. *Endodoncia, Principios y práctica*. Segunda Edición, McGraw-Hill, México. 1996
- Wigler R, Kaufman AY, Lin S, et al. Revascularization: a treatment for permanentteeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod* 2013;39: 319–26.
- Windley W, Teixeira F, Levin L, Sigurdsson A, Trope M. Desinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *J Endod*. 2005; Vol 31; 439-443.
- Yamauchi N, Yamauchi S, Nagaoka H, Duggan D, Zhong S, Lee SM, et al. Tissue engineering strategies for immature teeth with apical periodontitis. *J Endod*. 2011. March; 37 (3): 390– 7.
- Zand Vahid, Mehrdad Lotfi,^a Mohammad Hosein Soroush,^b Amir Ardalan Abdollahi,^{c,*} Mehdi Sadeghi,^d and Ali Mojadadi^a Antibacterial Efficacy of

- Different Concentrations of Sodium Hypochlorite Gel and Solution on *Enterococcus faecalis* Biofilm. Iran Endod J. 2016
- Zanini M, Sautier JM, Berdal A, Simon S. Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. J Endod. 2012; September; 38(9): 1220– 6.
 - Zeng Q, Nguyen S, Zhang H, Chebrolu H, Alzebdeh D, Badi M, Kim J, Ling J, Yang M. Release of Growth Factors into Root Canal by Irrigations in Regenerative Endodontics. J Endod, Volume 42, 2016; 1760- 1766
 - Zhang W, Yelick P (2010): Vital pulp therapy: current progress of dental pulp regeneration and revascularization. International Journal of Dentistry 2010; 1-9.