

El rol del quitosano en el futuro de la endodoncia regenerativa. Una revisión narrativa.

The role of chitosan in the future of regenerative endodontics. Una narrative review.

Leal Jaime¹

Herrera Jose¹

Vera Arlette²

¹ Licenciado Odontología, Universidad de Talca.

² Docente, Unidad de Endodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Talca.

RESUMEN

La endodoncia regenerativa está fundamentada en los principios de ingeniería tisular: células madres, factores de crecimiento y andamios. Estos últimos cumplen la función de soporte para las células. Siendo el más utilizado para este fin un andamiaje endógeno en forma de coágulo de sangre del mismo paciente con resultados favorables, pero con limitaciones. Se han propuesto varios materiales como andamios en regeneración endodóntica, sin determinar aún cual es el biomaterial ideal. En la literatura actual se estudia un material a base de nanopartículas de quitosano. Este presenta resultados in vitro prometedores por su capacidad antimicrobiana y cuando se usa combinado existe la posibilidad de una liberación "controlada" del elemento, que está cargada a la nanopartícula. Si se adaptan estos aspectos, la regeneración endodóntica podría mejorar su tasa de predictibilidad. Ante esta posibilidad, es imprescindible describir el rol del quitosano y combinaciones que tenga con otros materiales en los procedimientos de regeneración endodóntica. Para realizar la revisión narrativa con búsqueda estructurada, se utilizó las bases de datos de Pubmed y Scopus. La escasa literatura indica que, en estudios in vivo, no existe diferencia entre la utilización del quitosano como andamio y el coágulo del paciente. El quitosano por sí solo no mejora los resultados en endodoncia regenerativa en dientes no vitales. Esta situación cambia cuando se asocia a un factor de crecimiento u otra biomolécula (solo evaluado en estudios in vitro). Ante esta situación, es imperante seguir realizando estudios con fórmulas mejoradas.

Palabras clave: Endodoncia regenerativa, Nanopartículas, Quitosano.

ABSTRACT

Regenerative endodontics is based on the principles of tissue engineering: stem cells, growth factors and scaffolds. The most used for this purpose is an endogenous scaffold in the form of a blood clot from the same patient with favorable results, but with limitations. Several materials have been proposed as scaffolds in endodontic regeneration without determining which is the ideal biomaterial. In the current literature, a material based on chitosan nanoparticles is studied. This presents promising in vitro results for its antimicrobial capacity and when used in combination there is the possibility of a "controlled" release of the element, which is loaded onto the nanoparticle. By adapting these aspects, the endodontic regeneration could improve success rate. Faced with this possibility, it is essential to describe the role of chitosan and its combinations with other materials in endodontic regeneration procedures as scaffold. To perform the review with structured search, PubMed and Scopus databases were used. The limited literature indicates that in in vivo studies, there is no difference between the use of chitosan as a scaffold and the patient's clot. Chitosan alone does not improve the results in regenerative endodontics in non-vital teeth. This situation changes when it is associated with a growth factor or another biomolecule. Faced with this situation, it is imperative to continue conducting studies with improved formulas.

Key Words: Chitosan, Nanoparticles, Regenerative endodontics.

INTRODUCCIÓN

El gran desafío impuesto en los estudios de endodoncia regenerativa se remonta a los años 60, cuando se publican los primeros artículos sobre este tópico. La endodoncia regenerativa pretende conseguir que la pulpa, a pesar de haber sufrido una noxa, se regenere, preservando la vitalidad pulpar y la salud de los tejidos apicales, garantizando así que el diente se mantenga funcional de forma óptima en el tiempo. [1]

Los fundamentos de la endodoncia regenerativa se basan en los principios de ingeniería de tejidos. Estos son: células madre indiferenciadas, que se transforman en células que permiten la regeneración; factores de crecimiento, los cuales cumplen la función de atracción y diferenciación celular y andamios, que otorgan el soporte estructural y un medio favorable para la proliferación de las células madre, permitiendo la regeneración [2,3]

La regeneración endodóntica puede ocurrir en dos situaciones: en dientes con pulpa vital y dientes con pulpa no vital. La primera es conservadora y menos invasiva. En ésta se incluyen los procedimientos de terapia pulpar vital: recubrimiento Indirecto, recubrimiento directo, pulpotomía parcial (pulpotomía de Cvek) y pulpotomía completa (cameral). Dependiendo del tipo de terapia, es posible lograr desde la formación de un puente dentinario hasta a la formación radicular completa en dientes permanentes inmaduros (apexogénesis).

La segunda situación se refiere a la regeneración endodóntica que se realiza en dientes con pulpa no vital. La terapia más conocida es la revascularización endodóntica, la cual para poder ser llevada a cabo, requiere de un canal en condiciones asépticas y adecuadas para que ocurra la revitalización. Para lograr estas condiciones, se propone utilizar diversos materiales para la desinfección, entre ellos: el hipoclorito de sodio, cuya función es irrigar y desinfectar el canal durante la realización del procedimiento. El EDTA tiene por objetivo eliminar el material inorgánico contaminado, liberar factores de crecimiento y moléculas pro regenerativas que se pudieran encontrar en la dentina, además se ha demostrado que puede aumentar significativamente la capacidad de supervivencia, diferenciación de las células de la papila apical (SCAP) y la expresión de las sialofosfoproteínas de la dentina (DSPP). El hidróxido de calcio y la pasta medicamentosa tri- antibiótica ((TAP): Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina) o Bi- antibiótica ((DAP): Ciprofloxacino y Metronidazol), que son usadas intra-canal entre sesiones. Estos materiales, usados con protocolos preestablecidos, logran generar un ambiente propicio en el canal, lo cual es básico para que ocurra la regeneración endodóntica, dejando un ambiente en equilibrio entre desinfección y acción de la triada de la ingeniería tisular. En estas terapias regenerativas en dientes no vitales, el andamio más usado el coágulo sanguíneo, inducido a través de una punción transapical; este coágulo sirve de soporte para las células madres y factores de crecimiento. [4]

Los andamios se clasifican, según su origen y composición, en materiales sintéticos o naturales. [5] En el caso del coágulo sanguíneo, según los autores, no clasifica como como andamio, debido a que no posee las características de un andamio ideal, como ser: propiedades biomecánicas adecuadas, biodegradación controlable e integración de factores de crecimiento [6]. Otra limitante del coágulo es que no siempre se logra un buen sangrado para su formación.

El andamio juega un rol importante en la triada de la ingeniería tisular, provee una correcta posición espacial de la localización de las células y regula su diferenciación, proliferación y metabolismo mientras promueve el intercambio de nutrientes y gases. Específicamente en el caso del procedimiento de regeneración endodóntica, es la estructura que puede contener factores de crecimiento. [7, 8] Actualmente se está trabajando en nuevas formulaciones para generar un andamio ideal y que entre sus características tenga la posibilidad de controlar mejor la liberación de los factores de crecimiento, a través de la misma degradación del andamio. En las investigaciones actuales, encontramos andamios con composición basada en nanopartículas como, por ejemplo, quitosano (Chitosan). [9,10]

El quitosano es un derivado del proceso de desacetilación de la quitina; es el segundo biopolímero natural más abundante que proviene del caparazón de crustáceos. [9] Su presentación es en distintas formas: polvo, cápsula, andamios (scaffold) en forma de nanopartículas, entre otros. [11].

En un principio, el quitosano era asociado a soluciones desinfectantes para conductos, por su capacidad antifúngica, antibacteriana y antiviral que se sustenta en el mecanismo de acción que posee, esto basado en el principio de interacción electrostática que induce una alteración en la membrana celular. [5,11,12]

El quitosano es un compuesto que podría ser un potencial andamio, por ello nuestro principal objetivo es revisar la literatura para conocer sus propiedades, características y cuál es su comportamiento al usarlo en endodoncia regenerativa.

MÉTODOLÓGÍA

Para esta revisión narrativa con búsqueda estructurada, se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos Pubmed (día 2/4/21) (29 resultados) con el Algoritmo de búsqueda: "Chitosan" AND ("Endodontics" OR "Endodontics"[Mesh]) AND ("Regenerative" OR "Clinical treatment" OR "tissue regeneration"), Scopus (día 2/4/21) (31 resultados) Algoritmo de búsqueda: (TITLE-ABS-KEY ("Chitosan") AND TITLE-ABS-KEY ("Endodontics") AND ALL (("Regenerative" OR "Clinical treatment" OR "tissue regeneration"))). No existió Límite de tiempo, Sin restricción de alguna clase en la búsqueda.

Los documentos fueron ingresados para su trabajo y selección a la plataforma "RAYYAN rqi" en la modalidad "blind on".

RESULTADOS

Para la selección de artículos se consideró lo siguiente: Estudios *in vitro* e *in vivo*. Este debería contener información sobre el uso de quitosano y que además esté incluido como componente en algún producto necesario para alguna fase de la regeneración endodóntica. Si algún documento habla de forma parcial del quitosano, también fue incluido.

Como criterios de exclusión: Se descartó todo documento sobre otro nanomaterial que no sea el quitosano.

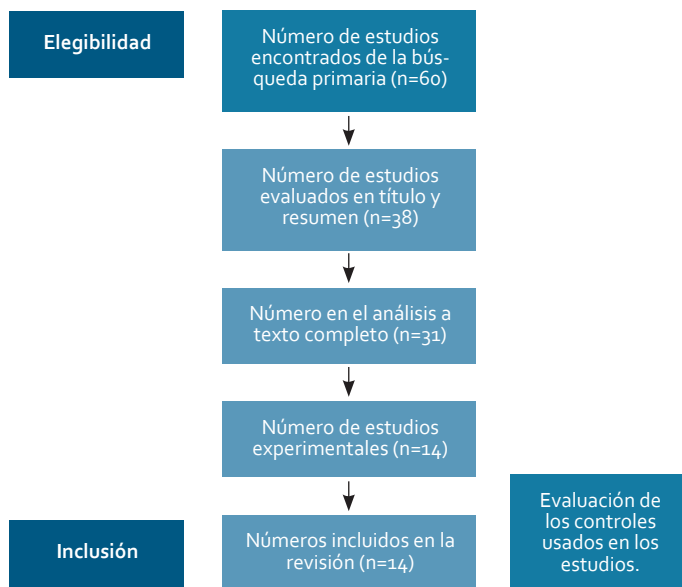
De un total de 60 artículos, 7 fueron eliminados por ser artículos duplicados; 53 artículos ingresaron para la selección por título y abstract; de estos 51, solo 38 artículos fueron incluidos para la selección de lectura de artículo completo; de ellos 7 artículos no fueron recuperables; de los 31 artículos recuperados (en texto completo), se seleccionaron 14 artículos que muestran experimentación *in vivo* o *in vitro*. Se evaluaron los 14 estudios experimentales, 4 de ellos no fueron seleccionados, por no tener adecuados controles positivos y/o negativos. (Fig 1) Por lo que en el estudio se integraron 10 artículos a la tabla. (Tabla 1)

Tabla 1. Tabla de resultados de los factores de resistencia del *Enterococcus faecalis*.

Título del estudio	Tipo de estudio	Efecto evaluado del Quitosano en la Regeneración endodóntica.	Ref
Histopathological evaluation of different regenerative protocols using Chitosan-based formulations for management of immature non-vital teeth with apical periodontitis: <i>In vivo</i> study	<i>In vivo</i>	Disminuye la cantidad de inflamación y elementos proinflamatorios cuando se acompaña el quitosano con Dexametazona.	[13]
Antimicrobial Activity and Biocompatibility of Antibiotic-Loaded Chitosan Hydrogels as a Potential Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment	<i>In vitro</i>	Indica que DAP con andamio de quitosano, es la mejor combinación antimicrobiana con una adecuada viabilidad celular. Los autores indicaron que el uso de andamios en forma de Hidrogel es más apropiado a nivel pulpar vital.	[14]
Biological Analysis of Simvastatin-releasing Chitosan Scaffold as a Cell-free System for Pulp-dentin Regeneration	<i>In vitro</i>	La integración de simvastatina de baja cantidad (0.1 mmol/L), presenta un potencial quimiotáctico para las células madre y estimula que presenten un fenotipo odontoblastico. El potencial odontoblastico, generaría la expresión de factores del crecimiento que estimulará la regeneración de la dentina. Con las limitaciones del estudio no se puede comparar con una regeneración endodóntica libre de células (vía coágulo sanguíneo).	[15]
Odontogenic differentiation potential of human dental pulp cells cultured on a calcium-aluminate enriched chitosan-collagen scaffold	<i>In vitro</i>	La integración de aluminato de calcio demostró que juega un rol significativo en el potencial regenerativo de las células madre, con un aumento en la expresión de marcadores de odontoblastos y en la mineralización de la matriz.	[15]
Effects of a Bioactive Scaffold Containing a Sustained Transforming Growth Factor- β 1-releasing Nanoparticle System on the Migration and Differentiation of Stem Cells from the Apical Papilla	<i>In vitro</i>	La integración de sistema de liberación a través de nanopartículas de quitosano permitió que el TGF- β 1 estuviera presente durante un mayor tiempo y esto impactó significativamente en la migración de las SCAP durante el tiempo, comparado con los otros sistemas, se evaluó una migración elevada de SCAP durante los primeros días, pero que decreció a los 7 días.	[16]
Glycol Chitin-based Thermoresponsive Hydrogel Scaffold Supplemented with Enamel Matrix Derivative Promotes Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Cells.	<i>In vitro</i>	El uso de la forma de hidrogel tiene una ventaja en la forma de poder inyectar el hidrogel y que, por condiciones del sector, cambie su forma a la requerida. Con el uso de este andamio, se observó un aumento significativo en la mineralización. Evaluación de la viabilidad celular no existe diferencia significativa con el grupo de control y existió un aumento en el nivel de DMP1 y DSPP vs. el control y una mayor expresión de DSPP, DMP1 y Osteopontina, pero no de Osteonectina.	[18]
Efficacy of bioactive nanoparticles on tissue-endotoxin induced suppression of stem cell viability, migration and differentiation.	<i>In vitro</i>	Tanto en el grupo de nanopartículas de quitosano con y sin Dexametazona, en relación a las SCAP, se evaluó que no disminuyó la viabilidad celular, en adherencia mantuvo similares características, en bio mineralización y diferenciación celular presentaron mejoras (El grupo con Dexametazona, fue el más alto en estos puntos), en la migración celular presentaron mayor cantidad de migración celular (el grupo sin Dexametazona, presentó mayor cantidad) comparados con el grupo control y, para el caso de la inflamación, el grupo de nanopartículas sin quitosano presentó menor cantidad de elementos pro inflamatorios (por alguna razón el grupo con Dexametazona, presentó una elevada cantidad de elementos proinflamatorios).	[19]
Histologic Evaluation of Regenerative Endodontic Procedures with the Use of Chitosan Scaffolds in Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis. Dentin Conditioning with Bioactive Molecule Releasing Nanoparticle System Enhances Adherence, Viability, and Differentiation of Stem Cells from Apical Papilla	<i>In vitro</i>	No existió diferencia significativa en los distintos grupos en los puntos de resolución de la lesión apical (periodontitis apical), tampoco la integración de chitosan mejoró la formación de nuevos tejidos mineralizados. Se demostró que los grupos con nanopartículas indistinto del tipo o la forma de liberación, pueden contrarrestar los efectos del NaCl que deterioran en las células madre, en parámetros como viabilidad celular, adherencia en la dentina en los procesos regenerativos, además demostró que controlando la concentración de la Dexametazona permite mejorar la diferenciación del SCAP.	[20]
Temporal-controlled Release of Bovine Serum Albumin from Chitosan Nanoparticles: Effect on the Regulation of Alkaline Phosphatase Activity in Stem Cells from Apical Papilla	<i>In vitro</i>	La técnica de adsorción mostró una mayor actividad en la fosfatasa alcalina, que en la técnica de encapsulación en células madre, como también una liberación controlada permitirá la disponibilidad de concentraciones específicas durante un tiempo determinado, lo que permitiría la capacidad de diferenciación de células madre.	[21]

Elaboración propia.

Figura 1. Diagrama de flujo



DISCUSIÓN

Encontrar un andamio apropiado es lo ideal para el desarrollo de los procedimientos regenerativos. Dentro del sistema de conductos radiculares, el andamiaje ideal debería adherirse a las paredes de la dentina y ser lentamente biodegradable, entre otras propiedades. El quitosano como andamio natural, es un material con propiedades adhesivas, que en un futuro próximo podría lograr cumplir con el prospecto ideal para el proceso de regeneración endodóntica. En forma de nanopartícula, combinado con biomoléculas, permite la liberación sostenida y prolongada en el tiempo de la biomolécula con el cual ha sido cargado. [13;15-21]. Punto importante es la capacidad de poder “regular” la liberación de biomoléculas, tales como antiinflamatorios (Dexametasona) [17], antibióticos y liberación de agentes bioactivos, como el Factor de crecimiento transformante β_1 ; éste ha demostrado mejorar la viabilidad, la migración y diferenciación de las células de la papila apical. Estos biomateriales no pueden ser liberados de una vez al medio, ya que con grandes niveles de concentración pueden ser tóxicos para el ambiente pulpar y solo actuarían en un tiempo muy limitado, por lo que su liberación debe ser controlada (liberando cantidades pequeñas, pero de forma constante), algo que es posible gracias a la forma de nanopartícula del quitosano. [11][17]

La infección persistente es la responsable de un alto porcentaje de los casos fallidos de endodoncia regenerativa. Los hidrogeles de quitosano, cargados con antibióticos, se han estudiado previamente como un andamio antibacteriano, en el ámbito médico, con resultados prometedores.

El quitosano por sí sólo usado como andamio, posibilita el control infeccioso por sus propiedades antivirales, antifúngicas y antibacterianas, el cual puede ser potenciado con la integración de antimicrobianos como el DAP, a nivel de pulpa no vital, es la mejor combinación con quitosano. Esta combinación otorga una mayor desinfección y viabilidad celular, comparado con TAP. [14] También permite una interacción entre canal radicular y la papila apical por la porosidad que tiene el mismo material [22]. Algunos estudios indican que el quitosano en forma de nanopartículas, si se le compara con el hidróxido de calcio, presenta mayor reducción de *Enterococcus faecalis*, bacteria que generalmente está asociada a fracasos de tratamientos endodónticos [7] [23].

En estudios in vivo, donde se compara la acción del quitosano como andamio, sin biomoléculas asociadas versus el coágulo sanguíneo en terapias regenerativas, no presenta diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Sin embargo, no ocurre lo mismo al acompañar al quitosano con biomoléculas (por ejemplo, Dexametazona), donde sí se presentan diferencias, comparado con el coágulo sanguíneo. (El quitosano con dexametazona, tiene menor cantidad de elementos proinflamatorios) [13]. Por lo que sugiere un efecto potenciado al combinar las biomoléculas con el andamio de quitosano. En estudios in vitro, con controles negativos (representan los casos sin patología o condición) y positivos (representan los casos con patología o condición), se logra determinar un efecto del quitosano como andamio, donde demuestra un efecto antibacteriano, sin la necesidad de estar acompañado de un biomaterial, el cual es necesario para crear un microambiente ideal para la regeneración endodóntica [6].

Akasel H, en un estudio del año 2020, manifiesta que el quitosano es más beneficioso a nivel de pulpa vital (a nivel de cámara pulpar), ya que la complejidad a nivel apical podría dificultar la acción del quitosano como andamio en endodoncia regenerativa, esto en parte explicaría porqué los estudios in vivo no tienen los resultados esperados como los proponen los estudios in vitro. [14]

La evidencia es controversial, ya que algunos autores promueven el quitosano como andamio, por su acción dual al estar combinado con otras biomoléculas, y otros que sugieren que su uso es recomendable en otras condiciones pulpares. Los estudios se enfocan en combinaciones de un solo tipo de biomolécula y no en múltiples biomoléculas, (por ejemplo, factores de crecimiento y antimicrobianos, en el mismo andamio), no sabemos el efecto de un andamio con múltiples biomoléculas.

CONCLUSIÓN

En este estudio podemos concluir que, el uso de quitosano por sí solo como andamio en endodoncia regenerativa, al parecer, no existe diferencia si se le compara con el coágulo sanguíneo, sin embargo, el quitosano combinado con una biomolécula, le confiere una acción dual, lo que potenciaría su acción. Aun así, se requiere mayor cantidad de ensayos, ya que la evidencia existente no es determinante para recomendarlo en endodoncia regenerativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zein N, Harmouch E, Lutz J, Fernandez De Grado G, Kuchler-Bopp S, Clauss F et al. Polymer-Based Instructive Scaffolds for Endodontic Regeneration. *Materials (Basel)*. 2019 Jul 24;12(15):2347.
2. Palma P, Ramos J, Martins J, Diogenes A, Figueiredo M, Ferreira P et al. Histologic Evaluation of Regenerative Endodontic Procedures with the Use of Chitosan Scaffolds in Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis. *J Endod*. 2017 Aug;43(8):1279-87
3. Murray P, Garcia-Godoy F, Hargreaves K. Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *J Endod*. 2007 Apr;33(4):377-90.
4. Lin L, Huang G, Sigurdsson A, Kahler B. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. *Int. Endod. J.* 2021 Jun; 54(6):887-901.
5. Raura N, Garg A, Arora A, Roma M. et al Nanoparticle technology and its implications in endodontics: a review. *Biomater Res*. 2020 Dec; 24, 21
6. Galler K, D'Souza R, Hartgerink J, Schmalz G. Scaffolds for Dental Pulp Tissue Engineering. *Adv Dent Res*. 2011 Jul;23(3):333-9.
7. Ravindran S, George A. Multifunctional ECM proteins in bone and teeth. *Exp Cell Res*. 2014 Jul;325(2):148-54.
8. Ravindran S, Huang C, George A. Extracellular matrix of dental pulp stem cells: applications in pulp tissue engineering using somatic MSCs. *Front Physiol*. 2014 Jan 6;4:395.
9. Virlan M, Miricescu D, Radulescu R, Sabliov C, Totan A, Calenic B et al. Organic Nanomaterials and Their Applications in the Treatment of Oral Diseases. *Molecules*. 2016 Feb 9;21(2):207.
10. Shrestha S, Diogenes A, Kishen A. Temporal-controlled Dexamethasone Releasing Chitosan Nanoparticle System Enhances Odontogenic Differentiation of Stem Cells from Apical Papilla. *J Endod*. 2015 Aug;41(8):1253-8.
11. Shrestha A, Kishen A. Antibacterial Nanoparticles in Endodontics: A Review. *J Endod*. 2016 Oct;42(10):1417-26.
12. Ribeiro J, Münchow E, Ferreira Bordini E, de Oliveira da Rosa W, Bottino M. Antimicrobial Therapeutics in Regenerative Endodontics: A Scoping Review. *J Endod*. 2020 Sep;46(9):S115-S127.
13. Abbas K, Tawfik H, Hashem A, Ahmed H, Abu-Seida A, Refai H. Histopathological evaluation of different regenerative protocols using Chitosan-based formulations for management of immature non-vital teeth with apical periodontitis: In vivo study. *Aust Endod J*. 2020 Dec;46(3):405-414.
14. Aksel H, Mahjour F, Bosaid F, Calamak S, Azim A. Antimicrobial Activity and Biocompatibility of Antibiotic-Loaded Chitosan Hydrogels as a Potential Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. *J Endod*. 2020 Dec;46(12):1867-1875.
15. Soares D, Anovazzi G, Bordini E, Zuta U, Silva Leite M, Basso F et al. Biological Analysis of Simvastatin-releasing Chitosan Scaffold as a Cell-free System for Pulp-dentin Regeneration. *J Endod*. 2018 Jun;44(6):971-976.e1.
16. Soares D, Rosseto H, Scheffel D, Basso F, Huck C, Hebling J et al. Odontogenic differentiation potential of human dental pulp cells cultured on a calcium-aluminate enriched chitosan-collagen scaffold. *Clin Oral Investig*. 2017 Dec;21(9):2827-2839.
17. Bellamy C, Shrestha S, Torneck C, Kishen A. Effects of a Bioactive Scaffold Containing a Sustained Transforming Growth Factor- β 1-releasing Nanoparticle System on the Migration and Differentiation of Stem Cells from the Apical Papilla. *J Endod*. 2016 Sep;42(9):1385-1392.
18. Park S, Li Z, Hwang I, Huh K, Min K. Glycol Chitin-based Thermoresponsive Hydrogel Scaffold Supplemented with Enamel Matrix Derivative Promotes Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Cells. *J Endod*. 2013 Aug;39(8):1001-1007.
19. Kukreti H, Li F, Singh K, Sodhi R, Kishen A. Efficacy of bioactive nanoparticles on tissue-endotoxin induced suppression of stem cell viability, migration and differentiation. *Int Endod J*. 2020 Jun;53(6):859-870.
20. Shrestha S, Torneck C, Kishen A. Dentin Conditioning with Bioactive Molecule Releasing Nanoparticle System Enhances Adherence, Viability, and Differentiation of Stem Cells from Apical Papilla. *J Endod*. 2016 May;42(5):717-723.
21. Shrestha S, Diogenes A, Kishen A. Temporal-controlled Release of Bovine Serum Albumin from Chitosan Nanoparticles: Effect on the Regulation of Alkaline Phosphatase Activity in Stem Cells from Apical Papilla. *J Endod*. 2014 Sep;40(9):1349-1354.
22. Shrestha S, Kishen A. Bioactive Molecule Delivery Systems for Dentin-pulp Tissue Engineering. *J Endod*. 2017 May;43(5):733-744.
23. Álvarez A, Espinar F, Méndez J. The Application of Microencapsulation Techniques in the Treatment of Endodontic and Periodontal Diseases. *Pharmaceutics*. 2011 Sep;3(3):538-571.

Autor de correspondencia:

Jaime Leal P.

e-mail: jaimlealpavez@gmail.com

Los autores declaran no presentar conflicto de interés.

Recibido: 26/03/2022

Aceptado: 24/08/2022