

## Sobrevida a procedimientos de regeneración pulpar con distintos andamiajes, revisión literaria.

Survival to pulp regeneration procedures with different scaffolds, review.

Sebastián Barros P<sup>1</sup>

Claudia Brizuela C<sup>1</sup>

Daniel Jara J<sup>1</sup>

Duniel Ortuño<sup>1</sup>

Constanza Osorio A<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Postítulo Endodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de los Andes.

### RESUMEN

Los procedimientos de endodoncia regenerativa se desarrollaron para mantener la dentición permanente natural en forma y función. Las matrices de andamiaje entregan una estructura tridimensional porosa que provee soporte mecánico y modulación de funciones celulares que favorecen la migración de células madre y su interacción con factores de crecimiento. El objetivo de esta revisión es comparar la sobrevida de dientes permanentes tratados con distintas matrices de andamiaje en procedimientos de endodoncia regenerativa.

**Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas: Pubmed, Google académico, Cochrane library, Trip database, Science direct, Lilacs, Scielo y en repositorios académicos para estudios analíticos, experimentales o secundarios publicados entre el 2012 al 2022, sobre el uso de matrices de andamiaje en tratamientos de regeneración pulpar con seguimiento de al menos 12 meses. Los artículos fueron analizados bajo recomendaciones PRISMA con el fin de evaluar la sobrevida de dientes permanentes maduros e inmaduros con necrosis a procedimientos de regeneración pulpar con distintas matrices de andamiaje.

**Resultados:** Se seleccionaron 11 artículos. La sobrevida de los dientes tratados se definió como la permanencia de dientes clínicamente asintomáticos en la arcada dentaria durante un seguimiento de 12 meses. Bajo estos parámetros, la sobrevida fue de un 95% a un 100%.

**Conclusión:** Los procedimientos regenerativos son tratamientos seguros y reproducibles, el uso de distintas matrices de andamiaje no afecta la sobrevida de los dientes tratados, se requieren nuevos estudios bien diseñados con un mayor tamaño muestral para mejorar el nivel de evidencia disponible.

**Palabras Clave:** endodoncia regenerativa, diente permanente, pulpa dental, andamios.

### ABSTRACT

Regenerative endodontic procedures were developed to maintain the natural form and function of permanent dentition. Scaffold matrices provide a porous three-dimensional structure that offers mechanical support and modulates cellular functions, promoting the migration of stem cells and their interaction with growth factors. The aim of this review is to compare the survival rates of permanent teeth treated with different scaffold matrices in regenerative endodontic procedures.

**Methodology:** A literature search was conducted in electronic databases including PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Tripdatabase, Sciondirect, Lilacs, Scielo, and academic repositories for analytical, experimental, or secondary studies published between 2012 and 2022, focusing on the use of scaffold matrices in pulp regeneration treatments with a follow-up of at least 12 months. The articles were analyzed according to PRISMA guidelines to evaluate the survival rates of mature and immature permanent teeth with necrosis undergoing pulp regeneration procedures with different scaffold matrices.

**Results:** Eleven articles were selected. Dental survival was defined as the maintenance of clinically asymptomatic teeth in the dental arch during a 12-month follow-up period. The dental survival rate for regenerative endodontic procedures under these parameters ranged from 95% to 100%.

**Conclusion:** Regenerative procedures are safe and reproducible treatments. The use of different scaffold matrices does not affect the survival rates of treated teeth. Further well-designed studies with larger sample sizes are needed to improve the available level of evidence.

**Keywords:** dental pulp, permanent tooth, regenerative endodontic, scaffolds.

## INTRODUCCIÓN

Los procedimientos de endodoncia regenerativa (REPs) son definidos como procedimientos diseñados biológicamente para reemplazar estructuras dentarias dañadas, incluyendo dentina, estructuras radiculares, y estructuras del complejo pulpodentinario.(1) Los REPs fueron introducidos como una alternativa a la apexificación y se basan en los principios de la ingeniería tisular, que tiene como pilares el uso de células madre, matrices biomiméticas y factores de crecimiento bioactivos para regenerar el tejido pulpar dañado.(2)

El éxito de los REPs se mide por medio de la eliminación de síntomas, el aumento de grosor de las paredes radiculares o longitud radicular y la respuesta positiva a pruebas de vitalidad pulpar.(3)

En estudios histológicos de dientes tratados con REPs, se ha reportado la formación de diversos tipos de tejidos reparativos como por ejemplo, tejido tipo cementoide/osteide y tejido de granulación, por lo que la regeneración de tejido pulpar es un objetivo que estos procedimientos aún no han logrado.(4,5)

Actualmente, existen dos líneas de protocolos clínicos para la realización de REPs que difieren en la fuente de células madres. Los REPs basados en células (CB-REPs), donde existe una entrega de células madre exógenas con la intención de regenerar los tejidos del complejo pulpo-dentinario. Entre otros, se han presentado ensayos clínicos con la utilización de células madre mesenqui-

máticas de cordón umbilical humano con un derivado plasmático en dientes permanentes maduros, mostrando resultados seguros y eficaces.(6,7) Por otro lado, los REPs libres de células (CF-REPs) son aquellos donde existe una introducción de materiales de andamiaje, factores de crecimiento, fármacos o una combinación de estos elementos para inducir una migración celular desde los tejidos circundantes (Cell homing). En este caso, las células madre provienen de la papila apical o tejidos periapicales y migran hacia el canal radicular.(6)

Las matrices de andamiaje actúan como una matriz porosa transitoria tridimensional que imita a la matriz extracelular entregando soporte mecánico y regulando funciones celulares. Un adecuado andamiaje es esencial para proveer una correcta posición espacial y regulación de la proliferación, diferenciación y metabolismo de las células madre involucradas, además de contener factores de crecimiento.(8,9)

La literatura disponible hasta la fecha nos entrega 18 tipos de matrices de andamiaje que reportan en distintos grados de profundidad sus características, ventajas y desventajas que son resumidas en la tabla 1(3,5,7,10-17) y tabla 2(5,8,11,14,18-20). Algunas de las matrices de andamiaje descritas en la literatura son: la formación de un coágulo de sangre (BC), plasma rico en plaquetas (PRP), fibrina rica en plaquetas (PRF), Plasma pobre en plaquetas (PPP), pellet plaquetario (PP), fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF), basadas en colágeno, hidrogeles, ácido hialurónico, nanocelulosa bacteriana (BNC), nanofibras poliméricas, inyectables e hidroxiapatita.(8,13,15,17-19,21-26)

**Tabla 1.** Matrices de andamiaje de derivados sanguíneos. PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas; FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos; TGF-β: Factor de crecimiento transformante beta; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

Matriz de andamiaje	Características	Ventajas	Desventajas	Artículo(s)
Plasma rico en fibrina (PRF)	Sustancia con consistencia tipo gel que permite una lenta liberación de factores de crecimiento que facilita la angiogénesis y crecimiento celular. Utilizadas como alternativa o junto a un coágulo de sangre	Fácil manipulación. Fácil proceso de obtención. Lenta liberación de factores de crecimiento. Efecto sinérgico con MTA (formación de células tipo odontoblasto). Incorpora células (plaquetas y leucocitos), factores de crecimiento y una matriz de fibrina. Posibilidad de generar una matriz inyectable (i-PRF).	No muestra mejores resultados que otras matrices de andamiaje.	Arora et al. (41) Lin y Kahler. (7) Liu et al. (5) Liang et al. (39)
Plasma rico en plaquetas (PRP)	Matriz autóloga de fibrina con gran cantidad de factores de crecimiento y moléculas de adhesión necesarias para la migración celular.	Contiene factores de crecimiento como PDGF, FGF, TGF-β y VEGF.	Necesidad de centrifuga. Formación de tejido ectópico. Necesidad de utilizar cloruro de calcio y trombina para neutralizar y activar las plaquetas. Rápida disminución de factores de crecimiento. Propiedades mecánicas.	Kim et al. (11) Ramachandran et al. (13) Lin y Kahler. (7) Liu et al. (5) Raddall et al. (45)
Plasma pobre en plaquetas (PPP)	Fracción de sangre del paciente con un número reducido de plaquetas.	Posibilidad de encapsular células madre y factores de crecimiento en su interior. Presencia de factores de crecimiento como VEGF y PDGF, entre otros. Puede ser refrigerado y enviado largas distancias.	Número reducido de plaquetas respecto a PRP.	Brizuela et al. (9) Angelopoulos et al. (15)
Pellet plaquetario (PP)	Concentrado plaquetario autólogo con 17 veces más plaquetas que PRP.	Mejores propiedades adhesivas que PRP por su consistencia de gel.	No reportado.	Ulusoy et al. (46)
Coágulo de sangre (BC)	Se puede realizar mediante la sobre instrumentación de los tejidos periapicales generando un sangrado intra canal o utilizando sangre obtenida por venopunción que posteriormente es inyectada en el canal.	Acomulación de células madre indiferenciadas en el canal radicular. Factores de crecimiento autólogos compatibles. Bajo costo. Procedimiento sencillo.	Sangrado poco predecible. Inestables. Sustrato deseable para microorganismos. Dificultad de sellado coronal. Resultados poco consistentes. Propiedades mecánicas.	Ramachandran et al. (13) Lin y Kahler. (7) Leong et al. (22) Raddall et al. (45)
Plasma rico en plaquetas y leucocitos (L-PRP)	Matriz autóloga de concentrado plaquetario con mayor cantidad de leucocitos que PRP, obtenido mediante la centrifugación de sangre del paciente.	Leucocitos tienen un rol inmuno-regulador. Producción de factores de crecimiento (VEGF).	Falta de protocolos de preparación. Utilización de trombina para su activación.	Liu et al. (5)
Plasma rico en fibrina y leucocitos (L-PRF)	Matriz autóloga de concentrado plaquetario con mayor cantidad de leucocitos que PRF, obtenido mediante la centrifugación de sangre del paciente. Han sido utilizadas en cirugía apical.	Producción de factores de crecimiento (VEGF).	Presencia de citoquinas pro inflamatorias (posibilidad de generación de flare-up).	Liu et al. (5)
Concentrado de factores de crecimiento (CGF)	Producto de concentrado de plaquetas de última generación, obtenido a partir de sangre del paciente.	Inhibición de citoquinas proinflamatorias.	No reportado.	Liu et al. (5)

**Tabla 2.** Matrices de andamiaje fabricadas en laboratorio.

Matriz de andamiaje	Características	Ventajas	Desventajas	Artículo(s)
Hidrogeles	Matriz inyectable que permite la entrega de células madre, factores de crecimiento y entrega un marco estructural para el desarrollo de diversas funciones celulares.	Naturales: Biocompatible. Buena adaptación a la anatomía radicular. Obtención de hidrogeles de diversos biomateriales.  Sintéticas: Biocompatible. Buena adaptación a la anatomía radicular. Inyectable. Potencial de auto ensamblarse. Permite gelación in situ.	Naturales: Rápida degradación. Baja resistencia mecánica. Sufre contracción.  Sintéticas: Lenta gelación. La luz ultravioleta para lograr la gelación de la matriz puede generar muerte celular.	<i>Kim et al. (5)</i> <i>Liu et al. (11)</i>
Atelocolágeno	Solución de colágeno, se introduce en canal con células madre y factores de crecimiento forma hidrogel en condiciones fisiológicas.	No reportado.	No reportado.	<i>Kim et al. (5)</i>
Quitosano (CS)	Polisacárido lineal derivado crustáceos, insectos, bacterias o hongos asociados a como hidrogel o liofilizado, presenta propiedades físicas favorables y porosidad que permite crecimiento celular, transporte de nutrientes y absorción de fluidos.	Biodegradación. Biocompatibilidad. Poca inmunogenicidad. Actividad antimicrobiana.	Propiedades mecánicas poco favorables. Sufre de contracción.	<i>Kim et al. (5)</i> <i>Gonçalves da Costa Sousa et al. (18)</i>
Nanocelulosa bacteriana (BNC)	Hidrogel nanofibrilar polimérico biosintetizado por diversas bacterias que presenta una alta porosidad y gran área superficial. Su estructura nanofibrilar permite la regeneración celular y estimula a la matriz extracelular.	Permite incorporación/liberación de medicamentos y otras sustancias. Biodegradable. Flexible. Biocompatible. Hidrofílica. Resistencia a la tracción y compresión.	Podría producir reacciones adversas debido a su origen bacteriano.	<i>Kichler et al. (19)</i>
Matriz dentinaria tratada (TDM)	Matriz dentinaria descelerizada que contiene gran cantidad de moléculas bioactivas que promueven y dirigen el crecimiento tisular.	Presencia de proteínas no colágenas y factores de crecimiento. Induce la diferenciación de células tipo odontoblastos.	Proteínas morfogénicas óseas (BMPs) y TGF- $\beta$ secuestradas en dentina parecen tener papel en la regeneración. Tiempo de preparación.	<i>Medina-Fernández y Celiz. (20)</i> <i>Gathani y Raghavendra. (8)</i>
Alcohol polivinílico (PVA)	Polímero sintético biocompatible, utilizado como matriz de andamiaje en medicina, sistemas de suministro de medicamentos, fabricación de membranas, entre otros.	Bajo costo. Biocompatible. Posibilidad de incorporación de agentes desinfectantes a la matriz.	Hidrogeles de PVA tienen una degradación más rápida que biopolímeros.	<i>Gonçalves da Costa Sousa et al. (18)</i>
Polímeros sintéticos: Ac. poliláctico co-glicólico (PLGA). Ac. poliláctico (PLA). Ac. poliglicólico (PGA). Ac. poli-l-láctico (PLLA).	Estos polímeros sintéticos son inocuos, biodegradables y permiten una manipulación de propiedades físico-químicas como la rigidez mecánica, tasa de degradación, porosidad y microestructura.	Biodegradables. Modificación precisa de propiedades físico-químicas. Posibilidad de fabricación utilizando impresoras 3D.	Tasa de degradación relativamente baja en comparación a biomateriales derivados naturalmente. Disminución de pH local. Alto costo. Activa respuesta inmune del hospedero.	<i>Liu et al. (11)</i> <i>Raddall et al. (14)</i> <i>Gathani y Raghavendra. (8)</i>
Matriz extracelular acelar (ECM).	Tejido pulpar des-celularizado de humanos o animales.	No reportado.	No reportado.	<i>Liu et al. (11)</i>
Alginato.	Sal de ácido algínico que consiste en copolímeros lineales de ácido d-manurónico con enlaces $\beta$ - $(1-4)$ y monómeros de ácido l-gulurónico con enlaces $\beta$ - $(1-4)$ .	Biocompatible. Bajo costo. Arquitectura tridimensional favorable para el intercambio de nutrientes.	Baja resistencia mecánica antes de entrecruzamiento y otras modificaciones. Potencial transmisión de patógenos.	<i>Liu et al. (11)</i>
Ácido hialurónico.	Glicosaminoglicano presente en la matriz extracelular y ha sido encontrado como componente del tejido pulpar.	Hidrogel inyectado, se adapta a anatomía radicular. Biocompatible. Capacidad de reclutar células madre de tejidos periapicales. Promueve diferenciación odontogénica. Presenta porosidades.	Baja resistencia mecánica. Rápida degradación. Sufre de contracción. Necesidad de factores de crecimiento exógenos. Hipersensibilidad a impurezas bacterianas.	<i>Liu et al. (11)</i> <i>Raddall et al. (14)</i>

Las matrices de andamiaje facilitan el desarrollo y la regeneración de distintos tejidos, pero hasta la fecha existe una gran heterogeneidad en el reporte de sus características, ventajas y desventajas. La creciente indicación de los REPs y el uso de nuevos tipos de matrices hace relevante el estudio de la relación que existe entre sus componentes y las vías biológicas que permiten la regeneración o reparación del tejido pulpar. Hasta la fecha, no existe un consenso en si los protocolos CB-REPs y CF-REPs tienen diferencias significativas en el éxito del tratamiento.(6) Se ha indicado que el grado de conocimiento del clínico sobre los factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios como por ejemplo, la elección de la matriz de andamiaje, son relevantes para el tipo de reparación y el éxito de estos procedimientos.(6,27)

Mientras los CB-REPs representan un gran avance tecnológico que involucra las bases de la ingeniería tisular y principios de la regeneración tisular guiada su uso aún no está masificado, la utilización de diversos

biomateriales, células madres, factores de crecimiento y la utilización de una matriz de andamiaje sintética innovadora representa un aumento en los costos de tratamientos y si bien, se ha reportado la utilización de biomateriales como derivados plaquetarios autólogos, su uso aún es controversial debido a la variabilidad entre pacientes y la falta de estandarización de estos procedimientos clínicos.(5,15) Los CF-REPs son los más utilizados y reportados debido a que han sido utilizados durante más tiempo, representan un menor costo, requieren menor cantidad de biomateriales y cuentan con protocolos estandarizados y establecidos que les confieren una mayor reproductibilidad y los hace más predecibles.(6) El creciente desarrollo tecnológico ha motivado la introducción de nuevos biomateriales resultando en un aumento de opciones a disposición de los clínicos, principalmente en el campo de las matrices de andamiaje, pero este aumento en la oferta no está acompañado con información sobre sus características, indicaciones, ventajas y su nivel de evidencia. Mientras algunas ma-

trices cuentan con estudios clínicos disponibles para análisis, otros se encuentran en la etapa de ensayos in vitro. Es por esto que se vuelve relevante la evaluación y comparación de la evidencia disponible sobre las matrices de andamiaje utilizadas en CF- REPs.(5,6,15)

Las nuevas investigaciones y reportes en relación al desempeño de matrices de andamiaje tienen resultados controversiales, por lo que surge la necesidad de comparar objetivamente sus resultados respecto al cierre apical, resolución de la lesión apical, sintomatología y mantención del diente en boca. (5,28)

El objetivo de esta revisión es comparar la sobrevida de dientes permanentes con distintas matrices de andamiaje utilizadas en procedimientos de regeneración pulpar.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Estrategias de búsqueda:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas Pubmed, Google académico, Cochrane library, Trip database, Science direct, Lilacs, Scielo y artículos encontrados en repositorio académico de la Universidad de Los Andes y Universidad de Chile.

**Criterios de inclusión y exclusión:** Se incluyeron artículos en inglés y español, publicados en los últimos 10 años. Los artículos incluidos fueron: Estudios clínicos aleatorizados, estudios de cohorte y revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, que hablan sobre el uso de diversas matrices de andamiaje en tratamientos de regeneración pulpar. Trabajos que ha-

blen sobre el diagnóstico de REPs, realizados con distintas matrices de andamiaje que tengan un seguimiento de al menos 12 meses. El éxito se midió en base a la ausencia de sintomatología de la patología pulpar, disminución de tamaño de la lesión periapical y permanencia del diente en boca al menos 12 meses posterior a realizado el procedimiento. Se excluyeron artículos in vitro o artículos que no estén relacionados con el uso y aplicación de matrices de andamiaje en tratamientos de regeneración pulpar en humanos y artículos duplicados en las bases de datos. Se realizó una búsqueda retrógrada a partir de la bibliografía de los artículos seleccionados, estos fueron obtenidos a través de una búsqueda electrónica en las bases de datos ya mencionadas. La selección de artículos cumplió con la recomendación PRISMA.(29)

**Análisis crítico de la literatura:** Se realizó un análisis crítico de la literatura, evaluando el nivel de evidencia y grado de recomendación de los artículos seleccionados que fueron analizados en la discusión a través de los criterios propuestos por GRADE.(30) La calidad de reporte de estos artículos seleccionados se analiza en base a las pautas PRISMA(29), CONSORT(31) Y STROBE(32) establecidas según el tipo de estudio. Para evaluar el riesgo de sesgo de cada artículo, se utilizará la misma herramienta GRADE(30) y ROBIS tool(33). El riesgo de sesgo y calidad de evidencia se presentan en la tabla 3 y tabla 4. El resumen de los resultados y su análisis se presenta en la tabla 3. En la cual se expone cada artículo según su autor, año de publicación, tipo de estudio, número de casos, matriz utilizada, tipo de diente permanente en el cual se realizó el estudio (maduro/inmaduro), medición de éxito del tratamiento y tiempo de seguimiento de los pacientes.

**Tabla 3.** Riesgo de sesgo, nivel de evidencia y grado de cumplimiento de pauta de chequeo de ensayos clínicos aleatorizados y observacionales. ○: Bajo riesgo; ◐: Moderado riesgo; ●: Alto riesgo.

Título de artículo	Autor	Año de publicación	Tipo de estudio	Cumplimiento de pautas de chequeo CONSORT y STROBE	Riesgo de sesgo	Nivel de evidencia
A comparison of two pulp revascularization techniques using platelet-rich plasma and whole blood clot	Ramachandran et al.	2020	Ensayo clínico aleatorizado	73%	●	Moderado
Assessment of Pulp Sensibility in the Mature Necrotic Teeth Using Regenerative Endodontic Therapy with Various Scaffolds - Randomised Clinical Trial	Mittal et al.	2021	Ensayo clínico aleatorizado	62%	○	Baja
Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial	Brizuela et al.	2020	Ensayo clínico aleatorizado	100%	●	Alta
Comparative evaluation of Platelet Rich Plasma (PRP) versus Platelet Rich Fibrin (PRF) scaffolds in regenerative endodontic treatment of immature necrotic permanent maxillary central incisors: A double blinded randomized controlled trial	Rizk et al.	2020	Ensayo clínico aleatorizado	81%	●	Moderado
Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial	Shivashankar et al.	2017	Ensayo clínico aleatorizado	84%	●	Alta
Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellets as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial	Ulusoy et al.	2019	Ensayo clínico aleatorizado	76%	●	Moderado
Mahidol Study 1: Comparison of Radiographic and Survival Outcomes of Immature Teeth Treated with Either Regenerative Endodontic or Apexification Methods: A Retrospective Study	Jeeruphan et al.	2012	Cohorte retrospectivo	70%	○	Muy baja
Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study	Alobaid et al.	2014	Cohorte retrospectivo	68%	○	Muy baja

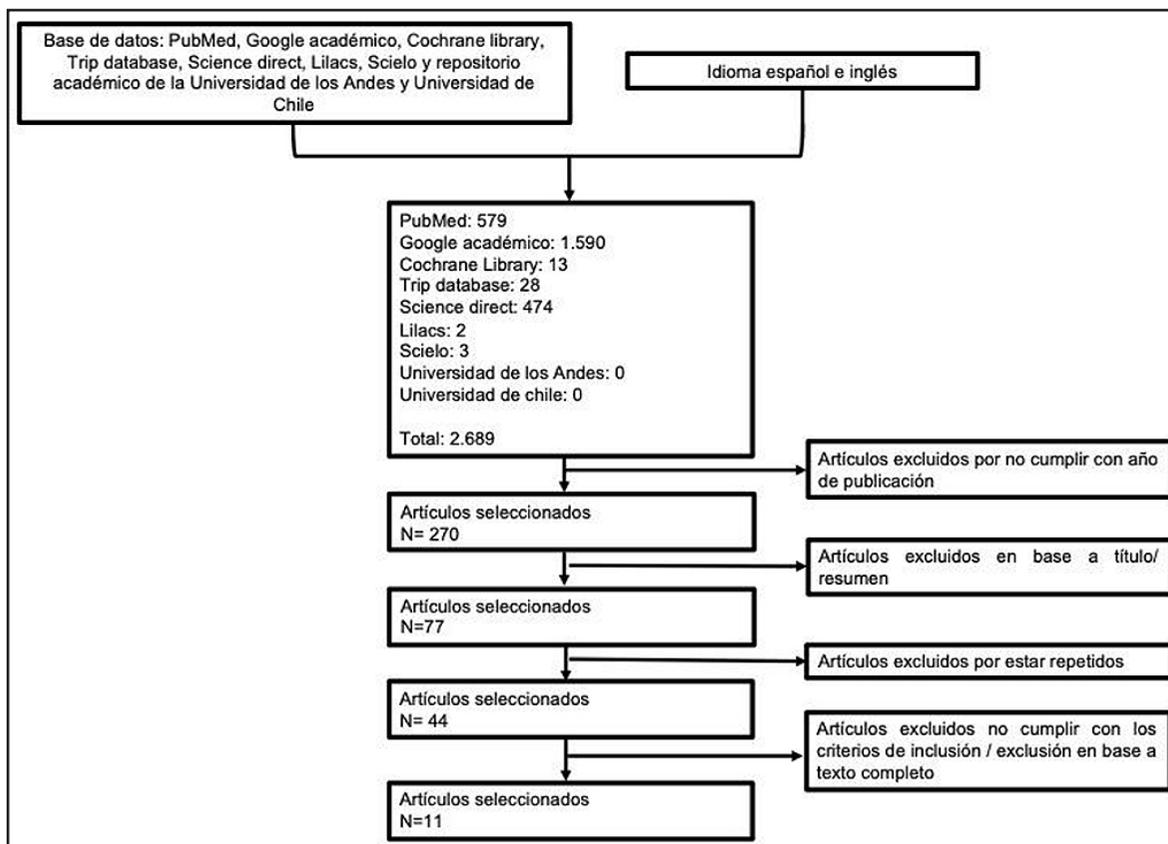
**Tabla 4.** Riesgo de sesgo y cumplimiento de pautas para revisiones sistemáticas ○: Bajo riesgo; ●: Alto riesgo.

Título	Autor	Año de publicación	Cumplimiento pauta de chequeo PRISMA	Riesgo de sesgo
Effectiveness of Autologous Platelet Concentrates in Management of Young Immature Necrotic Permanent Teeth-A Systematic Review and Meta-Analysis	Panda et al.	2020	100%	●
Efficacy of Autologous Platelet Concentrates in Regenerative Endodontic Treatment: A Systematic Review of Human Studies	Metlerska et al.	2019	75%	●
Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy	Murray.	2018	52%	○

**Outcome:** Debido a la variabilidad en la definición de éxito de los estudios revisados, se tomó la decisión de incluir todas las opciones en una sola categoría. En la presente revisión, la sobrevida de los dientes tratados se definió como la permanencia del diente en la arcada dentaria durante el período de seguimiento. Además para este trabajo se consideró como sobrevida la presencia de dientes clínicamente asintomáticos durante el periodo de seguimiento.

## RESULTADOS

**Resultados de búsqueda:** 11 artículos fueron seleccionados para esta revisión. El siguiente flujograma muestra la metodología de selección de los artículos incluidos (Figura 1).



**Figura 1.** Flujograma de selección de artículos recomendado por PRISMA.

**Nivel de evidencia y grado de recomendación:** De los 11 artículos incluidos, 6 corresponden a ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 3 a revisiones sistemáticas, 2 de las cuales aplican metaanálisis y 2 a estudios de tipo observacional (cohorte retrospectivo). La evidencia seleccionada proviene principalmente de artículos con un riesgo de sesgo moderado a alto y un nivel de evidencia moderado a bajo.

**Características de artículos seleccionados:** De los artículos seleccionados, 8 evalúan los REPs en diente permanente inmaduro (13,16,21,34-38), 2 en diente maduro (7,39) y uno no reporta el tipo de diente tratado (40). Se indica que el número de sesiones necesarias para realizar el tratamiento que varía de 2 hasta 5 sesiones, en las cuales al inicio se debe lograr una desinfección del canal radicular, utilizando irrigantes como hipoclorito de sodio en bajas concentraciones, una leve instrumentación mecánica en dientes inmaduros y completa en dientes maduros y luego, aplicar una medicación intracanal, la cual puede ser, pasta triple antibiótica (ciprofloxacino, metronidazol y minociclina), doble antibiótica (metronidazol y ciprofloxacino) o hidróxido de calcio entre sesiones. En la sesión siguiente se realiza la sobre instrumentación del canal radicular, estimulando el sangrado intracanal o se aplica una matriz de andamiaje de concentrados plaquetarios autólogos o sintética para lograr la migración e interacción de células madre y factores de crecimiento al interior del canal radicular.

En la literatura seleccionada se utilizaron matrices de PRF (16,21,35-37,39,40), PRP(13,16,21,35-37,40), PPP(7), PP(16,35), colágeno(39), hidroxiapatita + colágeno(39) y BC(13,16,21,34,35,37-40) para la realización del tratamiento de REPs. El éxito del tratamiento se evaluó de forma heterogénea, principalmente se evaluó desde un punto de vista radiográfico y/o clínico(7,13,16,21,34-40), además de establecer otras clasificaciones como criterios estrictos/difusos de éxito(21), presencia/ausencia de eventos adversos durante el seguimiento(38,40), el cuál fue establecido en promedio en 12 meses.

Se evaluaron diversos resultados indicativos de éxito o falla del tratamiento con las diversas matrices de andamiaje utilizadas. Se utilizaron medidas de éxito desde una medición radiográfica, como lo es la disminución del área osteolítica periapical, el aumento de la densidad ósea, longitud radicular, grosor de las paredes radicales y estrechamiento del canal radicular o cierre apical. (7,13,16,21,34-37,40)

Estos artículos, también evaluaron el éxito o fracaso del tratamiento desde aspectos clínicos, cómo la resolución de signos y síntomas (dolor, inflamación, exudado, movilidad, sinusitis/fístula, cambio de color), recuperación de la sensibilidad pulpar (respuesta positiva a test de sensibilidad pulpar), aumento de unidades de perfusión medido con flujometría láser Doppler, profundidad de sondaje, ausencia de complicaciones/obliteraciones, ausencia de necesidad de otra intervención endodóntica durante el seguimiento y sobrevida del diente tratado. (7,16,21,34-36,38-40)

A pesar que no todos los artículos evaluaron la sobrevida dentaria, los que sí lo hicieron, la establecieron entre un 95%(34) a un 100%(38) durante el tiempo de seguimiento. La tasa de éxito general al utilizar como matriz de andamiaje BC, PRF, PRP o PP varía desde un 96,5%(35) a un 97,71%(40). Mientras que se ha visto una tasa de éxito de un 100% al utilizar PPP como matriz de andamiaje.(7)

## DISCUSIÓN

Los REPs se han convertido en una alternativa viable para el tratamiento de dientes con necrosis pulpar consecutivo a lesiones de caries o traumatismo dentoalveolar, presentando resultados favorables en relación al éxito del tratamiento desde la resolución de signos y síntomas de origen endodóntico, así como también desde un análisis radiográfico.(35)

Estos se han utilizado principalmente para el tratamiento de dientes permanentes con desarrollo radicular incompleto y que presentan necrosis pulpar, sin embargo, durante el último tiempo se han realizado esfuerzos para evaluar su efectividad y seguridad al tratar dientes permanentes maduros, los cuales tienen un desarrollo radicular y cierre apical completo.(1) Diversos estudios han reportado tasas de éxito de un 100% al realizar REPs en dientes maduros con un tiempo de seguimiento de 12 meses(7,39). En dientes inmaduros se ha observado una tasa de éxito que varía entre un 96.5% a un 100% en un tiempo de seguimiento que va de 12 a 49 meses.(35,36) La discrepancia entre resultados de éxito entre dientes inmaduros y maduros puede explicarse debido a un menor tamaño muestral y la falta de estandarización en los protocolos aplicados para el tratamiento de dientes maduros.

El protocolo aplicado en dientes permanentes inmaduros está estandarizado y establecido por la Asociación Americana de Endodoncia (AAE)(41) y la Sociedad Europea de Endodoncia (ESE) (42), y tiene como fin la regeneración del tejido pulpar. Este proceso inicia con la desinfección del sistema de canales radicales utilizando hipoclorito de sodio en bajas concentraciones (NaOCl 1.5%-3%), obteniendo un ambiente propicio para la liberación, activación y acumulación de factores de crecimiento y al utilizar EDTA se limita la acción del NaOCl en las células madre que aún estén presentes en el canal radicular y posteriormente se debe generar un sangrado intracanal que nutre de células madre para iniciar el proceso de regeneración, esto es realizado en CF-REPs, pero cuando no puede ser generado el sangrado intracanal es necesario realizar un CB-REPs aportando estas células madre junto con la matriz.(5-7,15,39)

Las matrices de andamiaje funcionan como una red tridimensional para que interactúen células madre y factores de crecimiento, además de tener la capacidad de poder incorporar antibióticos y otras sustancias que se van liberando, ayudan a conseguir una mejor desinfección del sistema de canales radiculares. (5,24)

Las matrices de concentrados plaquetarios autólogos nos entregan factores de crecimiento como PDGF que tiene un papel fundamental en la proliferación/migración celular, angiogénesis y división de fibroblastos; FGF que es esencial en la reparación de tejidos; VEGF que estimula la angiogénesis y finalmente TGF- $\beta$  que regula el ciclo celular y estimula la reparación. Estos factores de crecimiento son esenciales en los tratamientos regenerativos y a medida que las matrices de andamiaje se degradan, son liberados en el tiempo por los concentrados plaquetarios autólogos. (5-7,12,14,15,39)

En relación con los concentrados plaquetarios autólogos existe limitación de uso en pacientes pediátricos, donde la extracción de sangre, además de requerir instrumentos y personal capacitado para su obtención y preparación dificultan el procedimiento. Además, es importante tener en consideración que para la preparación de matrices de andamiaje de concentrados plaquetarios autólogos no hay un protocolo estandarizado para su obtención y es un punto que no siempre es reportado.(35)

La tasa de éxito general al utilizar como matriz de andamiaje BC, PRF, PRP o PP varía desde un 96,5%(35) a un 97,71%(40). Mientras que se ha visto una tasa de éxito de un 100% al utilizar PPP como matriz de andamiaje.(7) El éxito del tratamiento desde un punto de vista clínico, se evaluó por la presencia de dientes asintomáticos durante el seguimiento, reportando un 90%-100% en grupo PRF, 95,12%-100% en grupo PRP, 94,59%-100% en grupo BC y 100% en grupos PPP, colágeno, PP e hidroxiapatita(7,16,21,35,36,39). Pese a que la tasa de éxito observada con todas las matrices utilizadas fue elevada, hay que tener en consideración la poca disponibilidad de la matriz de hidroxiapatita y matrices de colágeno, las cuales se han utilizado ampliamente en el campo de la medicina pero falta su desarrollo en el campo de la endodoncia. Una característica importante es encontrar matrices que estén ampliamente disponibles y se encuentren a un menor costo que sean seguras y generen altas tasas de éxito.(39)

La sobrevida no fue evaluada en todos los artículos considerados en esta revisión, pero en aquellos donde si se evaluó, se definió como la permanencia de los dientes tratados en las arcadas dentarias.(34,38) Debido a esto, en este trabajo se definió la sobrevida como la permanencia del diente en boca y la presencia de dientes asintomáticos durante el periodo de seguimiento.

Estudios demostraron que al utilizar matrices de concentrados plaquetarios autólogos (PRF, PRP, PP y PPP) la sobrevida se encontró entre un 98.5% y un 100%, se reportó un caso en el que se utilizó una matriz de PRF y el diente posteriormente presentó dolor espontáneo a la percusión (7,16,21,36,39,40). Una situación similar se observó al utilizar BC, matriz que presentó de un 95% a un 100% de sobrevida.(16,21,34,38-40)

Un estudio evaluó la utilización de una matriz de colágeno e hidroxiapatita, reportando una sobrevida de un 100% en ambos grupos.(39) Sin embargo, estas matrices deben ser analizadas en futuros estudios con un mayor tamaño muestral y mayor tiempo de seguimiento para obtener resultados válidos y representativos, que permitan considerar su utilización en REPs.

Los resultados obtenidos en estudios donde se comparó la sobrevida en REPs en comparación con tratamientos de apexificación con MTA fueron de un 95% a un 100% mientras que para el hidróxido de calcio con una sobrevida de 77% a un 100%.(34,38) Es necesario el desarrollo de nuevas investigaciones, en las cuales se evalúe el uso de diversas matrices de andamiaje utilizando el mismo protocolo en cada una de ellas. Estos estudios deben tener un mayor tamaño muestral y un largo tiempo de seguimiento para evaluar la sobrevida de los dientes tratados y posibles efectos adversos que pudieran producirse al utilizar cada una de las distintas matrices. Adicionalmente se requieren futuras revisiones sistemáticas que actualicen las conclusiones de este trabajo, en base a la mejor evidencia disponible publicada.

## CONCLUSIONES

Los REPs son tratamientos seguros y reproducibles, con altas tasas de éxito independiente de la matriz de andamiaje utilizada. En relación a la sobrevida, no se encontraron diferencias según los tipos de matrices en los dientes tratados, según el reporte de los estudios primarios considerados en esta revisión. Es esencial el estudio a largo plazo de las matrices de andamiaje utilizadas actualmente y el desarrollo de nuevas matrices de andamiaje para lograr no sólo el éxito si no también la regeneración del tejido pulpar. Los nuevos estudios deberían considerar un mayor tamaño muestral y periodos de seguimiento mayores para comprender el potencial real de los REPs.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Glynis A, Foschi F, Kefalou I, Koletsi D, Tzanetakis GN. Regenerative Endodontic Procedures for the Treatment of Necrotic Mature Teeth with Apical Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endod.* 2021 Jun;47(6):873–82.
- 2.- Pulyodan MK, Paramel Mohan S, Valsan D, Divakar N, Moyin S, Thayyil S. Regenerative Endodontics: A Paradigm Shift in Clinical Endodontics. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020 Aug;12(Suppl 1):S20–6.
- 3.- Lin LM, Kahler B. A review of regenerative endodontics: current protocols and future directions. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(3 Suppl 1):S41–51.
- 4.- 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 Jan 1;39(1):138–44.
- 5.- Kim SG. A Cell-Based Approach to Dental Pulp Regeneration Using Mesenchymal Stem Cells: A Scoping Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan;22(9):4357.
- 6.- Lin LM, Huang GTJ, Sigurdsson A, Kahler B. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. *Int Endod J.* 2021;54(6):887–901.
- 7.- Brizuela C, Meza G, Urrejola D, Quezada MA, Concha G, Ramirez V, et al. Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial. *J Dent Res.* 2020 May;99(5):523–9.
- 8.- Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J.* 2016 Sep;13(5):379–86.
- 9.- Albuquerque MTP, Valera MC, Nakashima M, Nör JE, Bottino MC. Tissue-engineering-based strategies for regenerative endodontics. *J Dent Res.* 2014 Dec;93(12):1222–31.
- 10.- Arora A, Bhesania D, Kapoor S, Kaur H. A 5 years' follow-up of root anatomy-based maturogenesis achieved in infected immature molars using regenerative techniques - A case series. *J Conserv Dent JCD.* 2020 Aug;23(4):422–7.
- 11.- Liu H, Lu J, Jiang Q, Haapasalo M, Qian J, Tay FR, et al. Biomaterial scaffolds for clinical procedures in endodontic regeneration. *Bioact Mater.* 2022 Jun;12:257–77.
- 12.- Liang Y, Ma R, Chen L, Dai X, Zuo S, Jiang W, et al. Efficacy of i-PRF in regenerative endodontics therapy for mature permanent teeth with pulp necrosis: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *Trials.* 2021 Jul 6;22(1):436.
- 13.- Ramachandran N, Singh S, Podar R, Kulkarni G, Shetty R, Chandrasekhar P. A comparison of two pulp revascularization techniques using platelet-rich plasma and whole blood clot. *J Conserv Dent JCD.* 2020 Dec;23(6):637–43.
- 14.- Raddall G, Mello I, Leung BM. Biomaterials and Scaffold Design Strategies for Regenerative Endodontic Therapy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:317.
- 15.- Angelopoulos I, Trigo C, Ortuzar MI, Cuenca J, Brizuela C, Khoury M. Delivery of affordable and scalable encapsulated allogenic/autologous mesenchymal stem cells in coagulated platelet poor plasma for dental pulp regeneration. *Sci Rep.* 2022 Jan 10;12(1):435.
- 16.- Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, Cehreli ZC. Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial. *J Endod.* 2019 May 1;45(5):560–6.
- 17.- Leong DJX, Setzer FC, Trope M, Karabucak B. Biocompatibility of two experimental scaffolds for regenerative endodontics. *Restor Dent Endod.* 2016 May;41(2):98–105.
- 18.- Gonçalves da Costa Sousa M, Conceição de Almeida G, Martins Mota DC, Andrade da Costa R, Dias SC, Limberger SN, et al. Antibiofilm and immunomodulatory resorbable nanofibrous filing for dental pulp regenerative procedures. *Bioact Mater.* 2022 Oct;16:173–86.
- 19.- Kichler V, Teixeira LS, Prado MM, Colla G, Schuldt DPV, Coelho BS, et al. A novel antimicrobial-containing nanocellulose scaffold for regenerative endodontics. *Restor Dent Endod.* 2021 May;46(2):e20.
- 20.- Medina-Fernandez I, Celiz AD. Acellular biomaterial strategies for endodontic regeneration. *Biomater Sci.* 2019 Jan 29;7(2):506–19.
- 21.- Shivashankar VY, Johns DA, Maroli RK, Sekar M, Chandrasekaran R, Karthikeyan S, et al. Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2017 Jun;11(6):ZC34–9.
- 22.- Hotwani K, Sharma K. Platelet rich fibrin - a novel acumen into regenerative endodontic therapy. *Restor Dent Endod.* 2014 Feb;39(1):1–6.
- 23.- Meschi N, EzEldeen M, Garcia AET, Lahoud P, Van Gorp G, Coucke W, et al. Regenerative Endodontic Procedure of Immature Permanent Teeth with Leukocyte and Platelet-rich Fibrin: A Multicenter Controlled Clinical Trial. *J Endod.* 2021 Nov 1;47(11):1729–50.
- 24.- Bottino MC, Pankajakshan D, Nör JE. Advanced Scaffolds for Dental Pulp and Periodontal Regeneration. *Dent Clin North Am.* 2017 Oct;61(4):689–711.
- 25.- Bottino MC, Kamocki K, Yassen GH, Platt JA, Vail MM, Ehrlich Y, et al. Bioactive nanofibrous scaffolds for regenerative endodontics. *J Dent Res.* 2013 Nov;92(11):963–9.
- 26.- Abbass MMS, El-Rashidy AA, Sadek KM, Moshy SE, Radwan IA, Rady D, et al. Hydrogels and Dentin-Pulp Complex Regeneration: From the Benchtop to Clinical Translation. *Polymers.* 2020 Dec 9;12(12):E2935.
- 27.- Alghamdi F, Alsulaimani M. Regenerative endodontic treatment: A systematic review of successful clinical cases. *Dent Med Probl.* 2021 Dec 31;58(4):555–67.
- 28.- Alghofaily M, Torabinejad M, Nosrat A. Regenerative Endodontic Treatment Using Periapical Blood or Circulating Blood as Scaffold: A Volumetric Analysis. *J Endod.* 2022 May 1;48(5):625–31.
- 29.- PRISMA\_Spanish.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 24]. Available from: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/PRISMA\\_Spanish.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/PRISMA_Spanish.pdf)
- 30.- Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol.* 2014 Dec;31(6):705–18.
- 31.- Spanish CONSORT Checklist.pdf [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: [http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Spanish\\_es/Spanish%20CONSORT%20Checklist.pdf](http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Spanish_es/Spanish%20CONSORT%20Checklist.pdf)

32.- Cartes-Velasquez R, Moraga J. Pautas de chequeo, parte III: STROBE y ARRIVE. Rev Chil Cir. 2016 Oct;68(5):394-9.

33.- Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016 Jan;69:225-34.

34.- Jeeruphan T, Jantarat J, Yanpiset K, Suwannapan L, Khewsawai P, Hargreaves KM. 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. 2012 Oct 1;38(10):1330-6.

35.- Panda S, Mishra L, Arbildo-Vega HI, Lapinska B, Lukomska-Szymanska M, Khijmatgar S, et al. Effectiveness of Autologous Platelet Concentrates in Management of Young Immature Necrotic Permanent Teeth-A Systematic Review and Meta-Analysis. Cells. 2020 Oct 7;9(10):E2241.

36.- Rizk HM, Salah Al-Deen MSM, Emam AA. Comparative evaluation of Platelet Rich Plasma (PRP) versus Platelet Rich Fibrin (PRF) scaffolds in regenerative endodontic treatment of immature necrotic permanent maxillary central incisors: A double blinded randomized controlled trial. Saudi Dent J. 2020 Jul 1;32(5):224-31.

37.- Pe M. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy. Front Bioeng Biotechnol [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2022 Apr 27];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30364277/>

38.- Alobaid AS, Cortes LM, Lo J, Nguyen TT, Albert J, Abu-Melha AS, et al. Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature per-

manent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study. J Endod. 2014 Aug;40(8):1063-70.

39.- Mittal N, Baranwal HC, Kumar P, Gupta S. Assessment of Pulp Sensibility in the Mature Necrotic Teeth Using Regenerative Endodontic Therapy with Various Scaffolds - Randomised Clinical Trial. Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res. 2021 Jun;32(2):216-20.

40.- Metlerska J, Fagogeni I, Nowicka A. Efficacy of Autologous Platelet Concentrates in Regenerative Endodontic Treatment: A Systematic Review of Human Studies. J Endod. 2019 Jan 1;45(1):20-30.e1.

41.- Regenerative Endodontics [Internet]. American Association of Endodontists. [cited 2023 Jun 19]. Available from: <https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/regenerative-endodontics/>

42.- Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B, et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. Int Endod J. 2016;49(8):717-23.

**Autor de correspondencia:**

Constanza Osorio Alfaro  
e-mail: [cosorio2@miuandes.cl](mailto:cosorio2@miuandes.cl)

Los autores declaran no presentar conflicto de interés.

Recibido: 22/06/2023

Aceptado: 29/07/2023

# Gengigel

ÁCIDO HIALURÓNICO

## GEL TÓPICO DE ÁCIDO HIALURÓNICO PARA AFTAS Y HERIDAS EN LAS ENCÍAS



Libre de lidocaína y benzocaína

El ácido hialurónico de GENGIGEL® es de origen biotecnológico y tiene un efecto anti-inflamatorio, reparador y protector sobre la mucosa oral. Además, gracias a la fórmula de GENGIGEL®, permanece en la zona dañada de forma prolongada y crea una capa protectora que actúa como barrera ante microorganismos y otras toxinas.

Alivia tu boca



Farmoquímica del Pacífico