



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD CARRERA DE
ODONTOLOGÍA**

Proyecto de Investigación previo a la obtención del título de Odontóloga

TEMA

**CÉLULAS MADRE Y FACTORES DE CRECIMIENTO APLICADOS
EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA**

Autora: Andrea Estefanía Gualli López

Tutor: Dr. Carlos Albán H.

Riobamba –Ecuador

2021

AUTORÍA

Yo, Andrea Estefanía Gualli López, portadora de la cedula de ciudadanía número 0604952994, por medio del presente documento certifico que el contenido de este proyecto de investigación es de mi autoría, por lo que eximo expresamente a la Universidad Nacional de Chimborazo y a sus representantes jurídicos de posibles acciones legales por el contenido de esta. De igual manera, autorizo a la Universidad Nacional de Chimborazo para que realice la digitalización y difusión pública de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.



.....
Andrea Estefanía Gualli López

C.I. 0604952994

ESTUDIANTE UNACH

CERTIFICADO DEL TUTOR

El suscrito docente tutor de la Carrera de Odontología, de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad Nacional de Chimborazo, Esp. Carlos Alberto Albán Hurtado certifico, que la señorita **Gualli López Andrea Estefanía** con C.I 0604952994, se encuentra apta para la presentación del Proyecto de investigación: “ **CÉLULAS MADRE Y FACTORES DE CRECIMIENTO APLICADOS EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA.**”, y para que conste a los efectos oportunos, expido el presente certificado, a petición de la persona interesada, en la ciudad de Riobamba.

Atentamente.



.....
Dr. Carlos Alberto Albán Hurtado

C.I 0502531437

DOCENTE- TUTOR

PÁGINA DE REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de sustentación del proyecto de investigación de título: “Células madre y factores de crecimiento aplicados en la endodoncia regenerativa”, presentado por Andrea Estefanía Gualli López y dirigida por el Dr. Carlos Alberto Albán, una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH; para constancia de lo expuesto firman:

A los.... 24 días..... del mes de... Noviembre... del año.... 2021..

Dr. Carlos Albán



.....

Tutor

Firma

Dra. Verónica Guamán

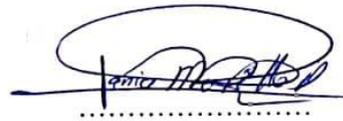


.....

Miembro del Tribunal

Firma

Dra. Tania Murillo



.....

Miembro del Tribunal

Firma



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CIO
Est. 1133

Riobamba 17 de noviembre del 2021
Oficio N° 269-URKUND-CU-CID-TELETRABAJO-2021

Dr. Carlos Alberto Albán Hurtado
DIRECTOR CARRERA DE ODONTOLOGÍA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el Dr. Carlos Alberto Albán Hurtado, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 1898-D-FCS-TELETRABAJO-2020, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Titulo del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	D- 118961314	Células madres y factores de crecimiento aplicados en endodencia regenerativa	Andrea Estofanta Gualli Lopez	11	x	

Atentamente,

CARLOS
GAFAS
GONZALEZ
Firmado digitalmente por
CARLOS GAFAS
GONZALEZ
1978-02-11 11:17
1281141-0000

Dr. Carlos Gafas Gonzalez
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a mis docentes porque gracias a ellos mi formación académica ha sido pulcra e intachable, y han formado una buena profesional con amplios conocimientos y ética profesional íntegra, en especial a mi docente tutor el cual con su entrega y dedicación me guío en este camino y me enseñó todos sus conocimientos para que pueda concluir con este sueño.

Andrea Estefanía Gualli López

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos por ser un pilar fundamental a lo largo de este proceso de formación, por su inagotable entrega, dedicación y afecto, han hecho de mí un ser coherente y responsable en sus actos, su cariño constante me ha guiado hacia el camino del respeto y la perseverancia. Por ser mi ejemplo para afrontar cualquier dificultad que se me presente, este logro es dirigido hacia ellos. A mis amigas con quienes compartí años de experiencias y sobre todo formación académica, mi admiración y respeto hacia ustedes.

Andrea Estefanía Gualli López

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AUTORÍA	II
CERTIFICADO DEL TUTOR.....	III
PÁGINA DE REVISIÓN DEL TRIBUNAL	IV
ANÁLISIS DEL URKUND	V
AGRADECIMIENTO	VI
DEDICATORIA	VII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. METODOLOGÍA.....	5
2.1. Criterios de Inclusión y Exclusión	5
2.1.1. Criterios de inclusión:.....	5
2.1.2. Criterios de exclusión:.....	5
2.2. Estrategia de Búsqueda.....	6
2.3. Tipo de estudio	6
2.4. Métodos, procedimientos y población.....	7
2.5. Técnicas e Instrumentos	7
2.6. Selección de palabras clave o descriptores.....	8
2.7. Valoración de la calidad de estudios.	11
2.7.1. Número de publicaciones por año	11
2.7.2. Número de publicaciones por ACC (Average Citation Count).....	12
2.7.3. Número de artículos por factor de impacto (SJR)	13
2.7.4. Promedio de conteo de citas (ACC) por cuartil y base de datos	14
2.7.5. Áreas de aplicación, ACC y bases de datos	15
2.7.6. ACC por bases de datos.....	16
2.7.7. Número de publicaciones por tipo de estudio, colección de datos y tipo de publicación.	17
2.7.8. Relación entre el cuartil, área y base de datos.....	18
2.7.9. Valoración de artículos por área.....	20

2.7.10. Área de aplicación por ACC y Factor de Impacto.....	21
2.7.11. Frecuencia de artículos por año y bases de datos	22
2.7.12. Artículos científicos según la base de datos	23
2.7.13. Lugar de procedencia de los artículos científicos.....	24
2.7.14. Número de artículos con ACC válido por país.....	25
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
3.1. Embriología dentaria	26
3.2. Tabla de Carmen nolla.....	26
3.3. Piezas dentarias permanentes jóvenes	26
3.4. Endodoncia.	28
3.5. Endodoncia regenerativa	28
3.6. Tipos de endodoncia regenerativa	29
3.7. Células madre	29
3.8. Factores de crecimiento:.....	30
3.9. Andamios.....	30
3.10. La aplicación de las células madre y factores de crecimiento.....	31
3.11. Técnicas utilizadas en endodoncia regenerativa.....	31
3.11.1. Técnica por sangrado apical.....	32
3.11.2. Técnicas por extracción de células madre	34
3.11.3. Técnica mediante factores de crecimiento.....	35
3.11.3.1. Técnica de andamios por Fibrina Rica en Plaquetas y Leucocitos (L-PRF).....	36
3.11.4. Técnica con andamios sintéticos.....	36
3.11.5. Técnica células madre y factores de crecimiento	37
3.12. Avances de la aplicación de las células madre y factores de crecimiento en la endodoncia.....	38
3.13. Efectividad de las células madre y factores de crecimiento en la endodoncia.	38
3.14. Funcionalidad o éxito de las técnicas	39
4. CONCLUSIONES.....	48
5. PROPUESTA	49
6. BIBLIOGRAFÍA	50

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico Nro. 1. Número de publicaciones por año.	11
Gráfico Nro. 2. Número de publicaciones por ACC.....	12
Gráfico Nro. 3. Número de artículos por factor de impacto.	13
Gráfico Nro. 4. ACC por cuartil y base de datos.	14
Gráfico Nro. 5. Áreas de aplicación, número de citas	15
Gráfico Nro. 6. ACC por bases de datos.....	16
Gráfico Nro. 7. Frecuencia de artículos por año y bases de datos	22
Gráfico Nro. 8. Artículos científicos según la base de datos	23
Gráfico Nro. 9. Lugar de procedencia de los artículos científicos.....	24
Gráfico Nro. 10. Número de artículos con ACC válido por país.....	25
Gráfico Nro. 11. . Revascularización-evidencia	34

ÍNDICE DE TABLAS

Gráfico Nro. 1. Número de publicaciones por año.....	11
Gráfico Nro. 2. Número de publicaciones por ACC.	12
Gráfico Nro. 3. Número de artículos por factor de impacto.....	13
Gráfico Nro. 4. ACC por cuartil y base de datos.....	14
Gráfico Nro. 5. Áreas de aplicación, número de citas.....	15
Gráfico Nro. 6. ACC por bases de datos.	16
Gráfico Nro. 7. Frecuencia de artículos por año y bases de datos.....	22
Gráfico Nro. 8. Artículos científicos según la base de datos.....	23
Gráfico Nro. 9. Lugar de procedencia de los artículos científicos	24
Gráfico Nro. 10. Número de artículos con ACC válido por país	25
Gráfico Nro. 11. . Revascularización-evidencia.....	34

RESUMEN

La eficacia del empleo de las células madre y los factores de crecimiento en la regeneración endodóntica, aportan un gran avance a nivel científico con resultados positivos, en la actualidad han sido aplicados como un tratamiento con una tasa alta de eficacia y funcionalidad. La presente revisión bibliográfica fue realizada con el objetivo de conocer los beneficios de las células madre y los factores de crecimiento, los cuales brindaron características similares y aportaron parcialmente un tejido regenerado. Para el estudio el método aplicado fue la búsqueda bibliográfica basada en diversas bases de datos como Google Scholar, Elsevier, Pubmed, Redalyc, SciELO, Scopus, LILACS, EPISTEMONIKOS, Cochrane, Medigraphic, usando criterios de inclusión y exclusión se empleó filtros de cada uno de los artículos tomando en cuenta el conteo de citas (ACC), también con el factor de impacto de la revista de publicación mediante Scimago Journal Raking (SJR) se obtuvo un resultado final de 74 artículos válidos para la revisión sistemática. El análisis de los artículos determinó que las células madre y los factores de crecimiento son métodos en donde la regeneración del tejido pulpar fue exitoso, factible y funcional con mayor efecto en dientes inmaduros y con necrosis, prometiéndole resultados similares de la estructura ausente; a su vez el trasplante de células madre extirpadas de tejidos circundantes cumplieron funciones específicas de regeneración y compatibilidad con la estructura afectada.

Palabras clave: Células madre. Factores de crecimiento, endodoncia regenerativa.

ABSTRACT

The efficacy of the use of stem cells and growth factors in endodontic regeneration is an excellent advance at a scientific level with positive results; at present, they have been applied as a treatment with a high rate of efficacy and functionality. The present bibliographic review was carried out with the objective of knowing the benefits of stem cells and growth factors, which provided similar characteristics and partially contributed a regenerated tissue. The method applied was the bibliographic search based on various databases such as Google Scholar, Elsevier, Pubmed, Redalyc, SciELO, Scopus, LILACS, EPISTEMONIKOS, Cochrane, Serigraphic, using inclusion and exclusion criteria, filters were used for each of the articles taking into account the citation count (ACC), also with the impact factor of the journal of publication through Scimago Journal Ranking (SJR), a final result of 74 helpful articles were obtained for the systematic review. The analysis of the articles determined that stem cells and growth factors are methods in which the regeneration of pulp tissue was successful, feasible, and functional with more significant effect in immature teeth and with pulp necrosis, promising similar results of the absent structure; in turn, the transplantation of stem cells excised from surrounding tissues fulfilled specific functions of regeneration and compatibility with the affected system.

Keywords: Stem cells. Growth factors, regenerative endodontics.

2. INTRODUCCIÓN

El presente estudio investigativo tiene como objeto estudiar las células madre, y los factores de crecimiento aplicados en la endodoncia regenerativa, mediante la revisión de las publicaciones de carácter científico que permitan ver los avances y aplicaciones que se han desarrollado para la regeneración pulpar adecuada y funcional en el área endodóntica.

Los procesos regenerativos traen consigo el uso de diversas células del organismo; dentro de ellas existen células que contribuyen en el crecimiento de un nuevo tejido pulpar, las mismas que brindan un enfoque que permite devolver la vitalidad y las características correspondientes a un organismo saludable en la cavidad oral. El uso de factores de crecimiento concentrados como también la aplicación de células madre han aportado un importante avance a nivel endodóntico.

Para analizar la problemática es necesario mencionar las causas que anteceden a la pérdida de la vitalidad, entre ellas están los traumas, infecciones, caries que comúnmente son tratados mediante la extracción de la pulpa y posteriormente sustituidos por materiales inorgánicos alopatóicos (gutapercha y el cemento sellador), la extirpación puede provocar que los dientes tratados endodónticamente se tornen frágiles y susceptibles a fracturas, del mismo modo aumenta el riesgo de reinfecciones debido a fugas coronales o micro filtración periapical. Otra complicación que enfrenta el tejido pulpar es la exposición a diversos estímulos tanto mecánicos como térmicos uno de ellos es provocado por el calor que se genera en el procedimiento odontológico acompañado de un inadecuado protocolo de irrigación y un instrumentación exagerada con las piezas de mano, que lleva en muchas ocasiones a la inflamación.

El interés que versa en la presente investigación radica en conocer las alternativas de tratamiento pulpar no invasivo, con el fin recuperar la funcionalidad del tejido y la práctica de nuevas técnicas al momento de la rehabilitación pulpar.

Este estudio busca profundizar desde la perspectiva académica el enriquecimiento del conocimiento hacia nuevas formas de abordaje de un tratamiento endodóntico que permita el éxito de los procedimientos con un buen pronóstico de recuperación de las piezas dentales.

Para la consecución de estos objetivos se realizará un análisis de un conjunto de artículos de carácter académico reportados en las principales bases de datos científicas.

La OMS define la salud bucal como la ausencia de dolor orofacial crónico, cáncer de boca o garganta, úlceras bucales, defectos congénitos como labio leporino o paladar hendido, enfermedades periodontales, caries dental y pérdida de dientes, así como otras enfermedades y trastornos que afectan a la pulpa dental. ⁽¹⁾

De acuerdo con la clasificación establecida por la Asociación Americana de Endodoncia (AAE) en el 2009, las enfermedades pulpares se basan para su correcto diagnóstico en las evidencias histológicas, complementadas con los hallazgos clínicos y radiográficos. ⁽²⁾

La patología pulpar en Latinoamérica cobra gran interés a nivel endodóntico debido a que la pulpa está expuesta a diferentes factores físicos, químicos, biológicos, bacterianos provocando así la inflamación reversible o irreversible del tejido. Esto da lugar a las diferentes degeneraciones pulpares como la pulpitis reversible, la cual retirando el estímulo y con un control adecuado la pulpa puede mantenerse vital. Si es de forma irreversible como se manifiesta en una pulpitis irreversible, el tratamiento ideal será la extirpación pulpar total. Este tipo de procedimiento modifica las propiedades físicas y mecánicas de los tejidos dentarios. La pérdida del tejido blando va a producir modificaciones en su estructura e induce a cambios en el comportamiento del diente ante su función principal que es la masticación. ⁽³⁾

La pérdida de piezas dentales se atribuye en mayor parte a la falta de vitalidad pulpar debido a patologías las cuales hacen que la pulpa dental cese funciones como nutrir y dar vitalidad. El órgano dental sufre procesos de deshidratación ocasionado una pérdida de soporte de la estructura, fracturas dentales, movilidad entre otras. ⁽⁴⁾

Existen pocos estudios encontrados a nivel nacional no obstante se ha tomado en cuenta un estudio que fue realizado en la Universidad de las Américas (UDLA) en el año 2018 por Nogales en donde describe que la patología pulpar más prevalente es la pulpitis irreversible esta patología provoca la degeneración pulpar con llevando a la pérdida de piezas dentales. ⁽⁵⁾

El fundamento de la técnica de regeneración pulpar consiste en la formación de un andamiaje biológico dando así un área tridimensional que permite el crecimiento tisular, ofreciendo una cantidad de factores de crecimiento que incitan la diferenciación, crecimiento, desarrollo y maduración de las células madre, fibroblastos, odontoblastos y cementoblastos entre otros, Esta alternativa innovadora es importante en el campo de la odontología moderna porque permite conservar piezas dentales dentro de la cavidad oral abriendo nuevos paradigmas en el campo de la endodoncia, a todo esto, se ha sumado la aparición de nuevas técnicas que promueven la cicatrización y regeneración pulpar.

Esta investigación ayudará a conocer y poner en práctica las diferentes técnicas de regeneración del tejido pulpar. Esta información se encuentra en las distintas publicaciones a nivel mundial, las cuales buscan que los profesionales de la salud oral amplíen sus conocimientos para que aporten su ayuda en el campo de la endodoncia regenerativa.

La ingeniería tisular ha dado grandes pasos mediante la regeneración de la pulpa dental, las células madre y factores de crecimiento facilitarán la remodelación del tejido que previamente fue dañado y eliminado dentro del sistema de conductos, gracias a este nuevo avance se logrará que las patologías pulpares sean relativamente solucionadas permitiendo que la pieza dental no pierda completamente sus funciones principales. Si las técnicas no son usadas correctamente el éxito de una nueva regeneración pulpar sería comprometido llegando a un fracaso en el tratamiento.

Como beneficiarios directos serán los propios pacientes ya que conservarán sus piezas dentales con considerable vitalidad y funcional. Y así evitar a futuro posibles tratamientos que con lleven mayor complejidad, costo y duración.

El proyecto es factible porque se cuenta con vasta información teórico-científica actualizada que sirve para el sustento de las variables de investigación planteadas y para el planteamiento de los resultados de investigación con lo que se alcanzarán los objetivos propuestos.

Es pertinente porque existe acceso a información en la cual ayudará a recolectar los suficientes datos que servirán para poder desarrollar esta investigación y gracias a la ayuda de un tutor especialista que está capacitado en el área guiará y aportará conocimientos sobre el tema.

Finalmente, para los fines de la presente investigación se analizó la aplicación de las células madre y los factores de crecimiento en la endodoncia regenerativa, identificando las técnicas utilizadas, y determinando los avances de la aplicación de las células madre y de los factores de crecimiento en el campo de la endodoncia regenerativa; esto ayudo a sistematizar información acerca de la efectividad y grado de funcionalidad de las diferentes técnicas de regeneración pulpar estudiadas.

Palabras Clave: endodoncia regenerativa, factores de crecimiento, células madre.

3. METODOLOGÍA

La presente investigación se ejecutó en base a una revisión de literatura de artículos científicos en el área de salud y odontología, difundidos por revistas registradas de alto impacto, los cuales fueron recolectados mediante bases de datos como Pubmed, Google Scholar, Redalyc, Scopus, LILACS, EPISTEMONIKOS, Elsevier, Scielo, Cochrane, Medigraphic, se consideró las publicaciones comprendidas entre los años 2010 al 2020, de manera ordenada enfocándose en las variables independiente (Células madre, Factores de Crecimiento), y dependiente (Endodoncia Regenerativa).

3.1. Criterios de Inclusión y Exclusión

3.1.1. Criterios de inclusión:

- Artículos científicos que cuenten con investigaciones certificadas sobre las células madre y factores de crecimiento en la endodoncia regenerativa.
- Artículos científicos de revisión bibliográfica, estudios científicos, revistas de índole científico, revistas científicas, con publicaciones subsiguientes al año 2010.
- Artículos sin pago y de texto completo.
- Publicaciones documentadas en idioma inglés y español.
- Artículos científicos que cumplan con el índice mínimo de promedio de conteo de citas (ACC - Average Citation Count)
- Publicaciones cuyas revistas se ubiquen con el índice de factor de impacto del Scimago Journal Ranking (SJR).

3.1.2. Criterios de exclusión:

- Artículos científicos que no refieran citas destacadas, así como datos de información sobre su publicación.

- Artículos que generen duda sobre la rigurosidad científica como de la confiabilidad de su procedencia.
- Publicaciones que refieran procesos de investigación sobre sujetos animales.

3.2. Estrategia de Búsqueda

Para la exploración y recopilación del acervo de la literatura se utilizó una matriz bibliográfica, misma que tomó los principales datos de información de forma ordenada y sistemática referente a los artículos publicados en las siguientes bases de datos: Google Scholar, Elsevier, Pubmed, Redalyc, SciELO, Scopus, LILACS, EPISTEMONIKOS, Cochrane, Medigraphic, los artículos fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de exclusión e inclusión, de acuerdo a la cantidad de referencias y el impacto del artículo, indicados anteriormente. Se consideró para este proceso el impacto de cada artículo además del contenido de texto enfocados a los objetivos propuestos.

3.3. Tipo de estudio

- **Estudio descriptivo:** En esta investigación se compiló, analizó y determinó toda la información sobre las células madre y factores de crecimiento aplicados en la endodoncia regenerativa, utilizando herramientas de selección y clasificación para así reunir y organizar la información recopilada de los artículos científicos, por ello los resultados están diseñados para determinar las variables.
- **Estudio transversal:** Se realizó una investigación observacional de las células madre y los factores de crecimiento que son aplicados en la endodoncia regenerativa y se analizó los datos de las variables recopiladas en un periodo de tiempo establecido.
- **Estudio retrospectivo:** Se adjuntó toda información relevante sobre las células madre y los factores de crecimiento aplicados en la endodoncia regenerativa mediante artículos científicos validados.

3.4. Métodos, procedimientos y población

Los artículos documentados en la matriz del método fueron escogidos en base a los criterios de inclusión y exclusión además se estableció de cada uno de ellos el promedio de conteo de citas mediante el indicador de Google Scholar, se utilizó además el ranking SJR (Scimago Journal Ranking) para medir el factor de impacto de las revistas donde fueron publicados los mismos, cuya clasificación indica la colocación de las mismas en 4 cuartiles, el cuartil es un indicador que permite evaluar la importancia relativa de la revista dentro del total de revistas de su área, las de cuartil 1(Q1) corresponden al conjunto de las primeras 25 revistas; esto permitió determinar la calidad y el porcentaje de validez de cada artículo .

La indagación primaria dio como resultado un conteo de 1,240 artículos, se aplicó los criterios de exclusión e inclusión y como resultado dio 980 los cuales se redujeron a 102 mediante un análisis de los resúmenes que conciernen al tema y con las palabras clave factores de crecimiento, células madre, endodoncia regenerativa, ingeniería tisular, regeneración pulpar células mesenquimáticas, plasma rico en plaquetas. Fueron elegidos en base a los criterios establecidos (82) artículos, posteriormente usando el ACC

Esto implica una fórmula que ayuda a medir el impacto del artículo, las cuales se basaron en las citas realizadas en Google Scholar, para luego dividir por el número de años de vida del artículo publicado, para esta revisión se considera un promedio ACC mayor a 1,5 considerado por Dey(2018) como de impacto moderado.

Mediante el ACC se obtuvieron 74 artículos válidos, los cuales se implementaron para el estudio y resultado de la investigación, además se utilizará referentes bibliográficos para el componente complementario del proceso investigativo.

3.5. Técnicas e Instrumentos

Como técnicas se consideró la Observación y como instrumento la Lista de cotejo (Matriz bibliográfica y Matriz de metaanálisis)

3.6. Selección de palabras clave o descriptores

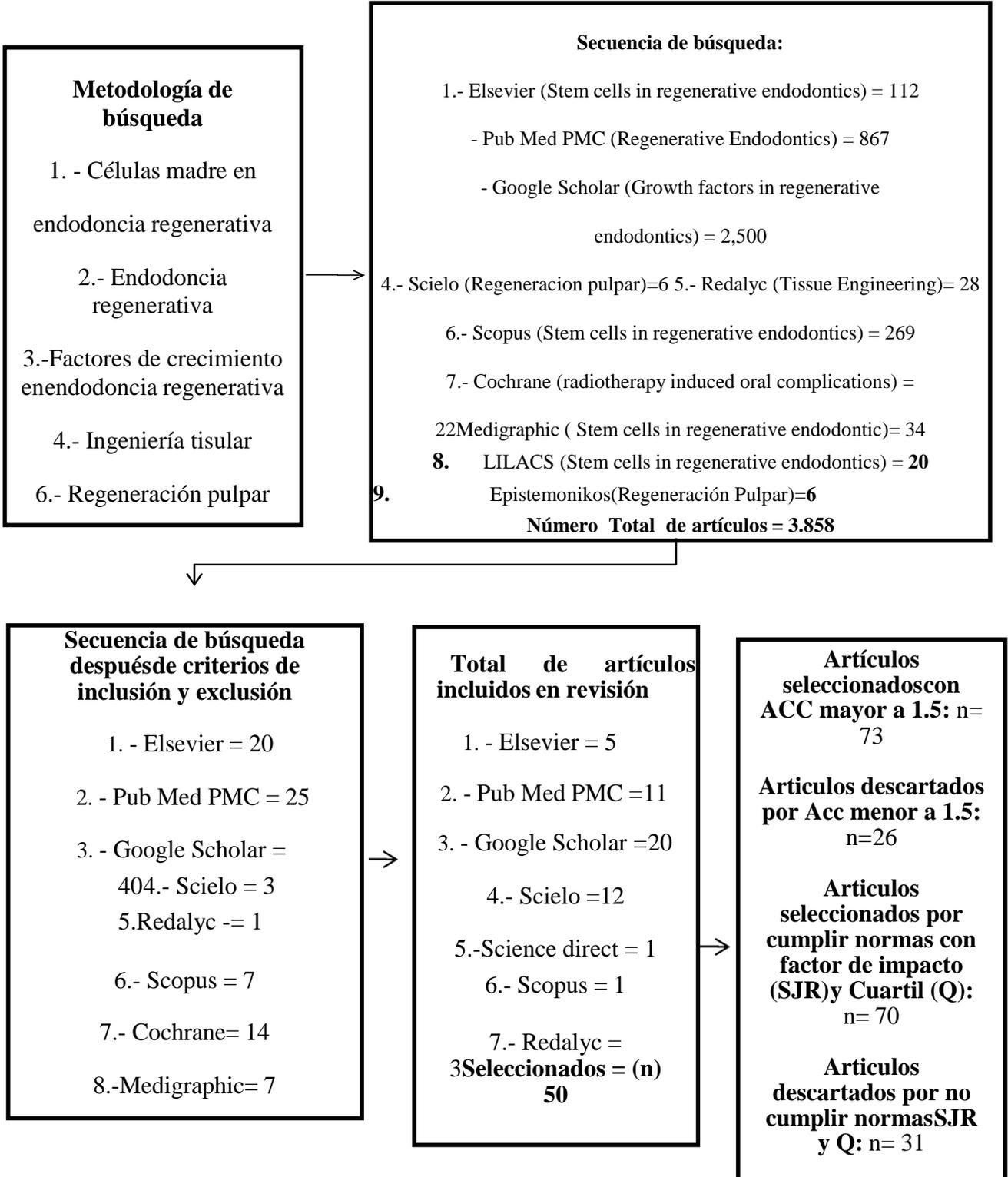
Descriptores de búsqueda: se usó términos como: células madre, factores de crecimiento. Endodoncia regenerativa, ingeniería tisular, regeneración pulpar.

Tabla Nro. 1. Términos de búsqueda y extracción de utilización en las bases de datos.

Fuente	Ecuación de búsqueda
Epistemonikos	Endodoncia Regenerativa
Google Scholar	Endodoncia Regenerativa Regeneración Pulpar Factores de crecimiento en odontologíaFactores de crecimiento en endodonciaCélulas madre en endodoncia
PubMed (PMC)	Endodoncia Regenerativa Regeneración Pulpar
Elsevier	Endodoncia Regenerativa Regeneración Pulpar Factores de crecimiento en odontología
Redalyc	Endodoncia Regenerativa Células madre en endodoncia Factores de crecimiento en endodoncia
Scopus	Endodoncia Regenerativa
Cochrane	Regeneración Pulpar Factores de crecimiento en odontología
SciELO	Factores de crecimiento en endodoncia Células madre en endodoncia
LILACS	Células madre en endodoncia regenerativa

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

Tabla Nro. 2. Metodología con escala y algoritmo de búsqueda.



La muestra fue no probabilística la cual se encamino en los métodos inductivos y deductivos, los mismos que fueron hallados en base a la búsqueda, observación, interpretación, y análisis de los artículos extraídos de bases de datos durante el periodo 2010-2020 establecidas en las variables independiente (Células madre, Factores de Crecimiento), y dependiente (EndodonciaRegenerativa).

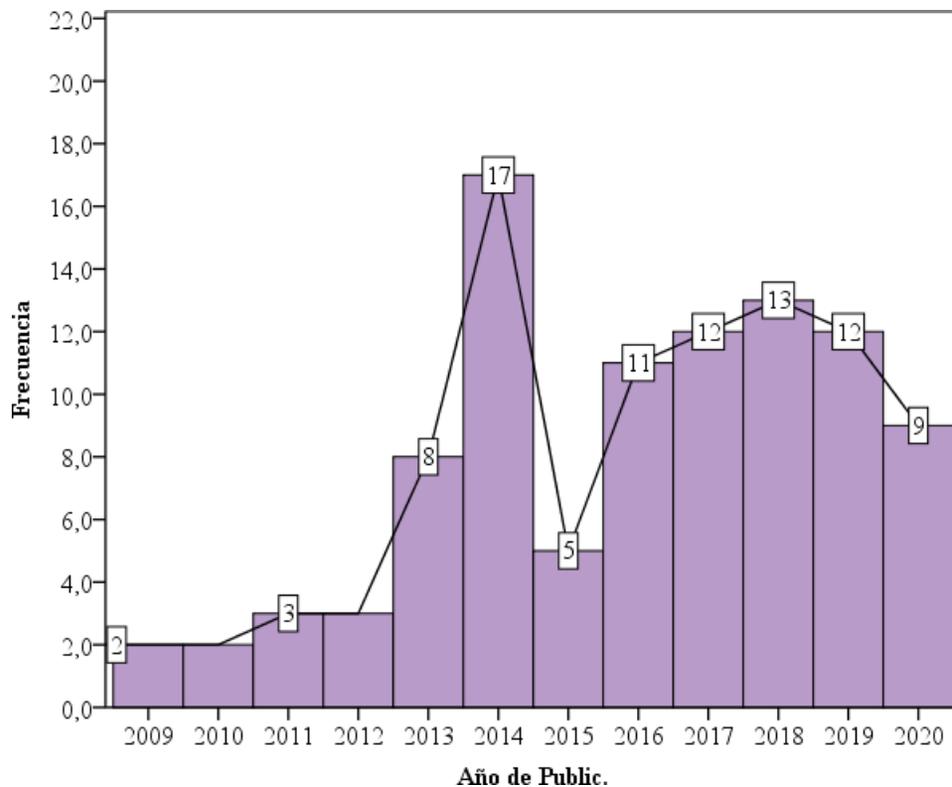
El presente estudio fue documental, para ello se usó técnicas de recolección de datos e información, para así lograr los objetivos antes establecidos, también se utilizó tablas de revisión de toda la información y una matriz de caracterización.

3.7. Valoración de la calidad de estudios.

2.7.1. Número de publicaciones por año

Según el **Gráfico Nro. 1** en referencia al número de publicaciones por año, se presentan los artículos entre los años 2009 a 2020 las mismas que corresponden a las búsqueda mediante los descriptores en relación al tema; encontrando que existe un interés de tendencia; ubicando una primera aplicación que se publicó en el año 1996, consecuentemente la tendencia de publicación tomó un gran auge en el año 2014 con 17 publicaciones, en el 2015 obtuvo poco interés con solo 5 publicaciones, sin embargo a partir del año 2016 la investigación sobre este tema ha sido constante con un número de artículos de entre 11,12,13, y en el 2020 hasta la fecha se han reflejado 9 publicaciones con un potencial de incremento hacia el final del año.

Gráfico Nro. 1. Número de publicaciones por año.



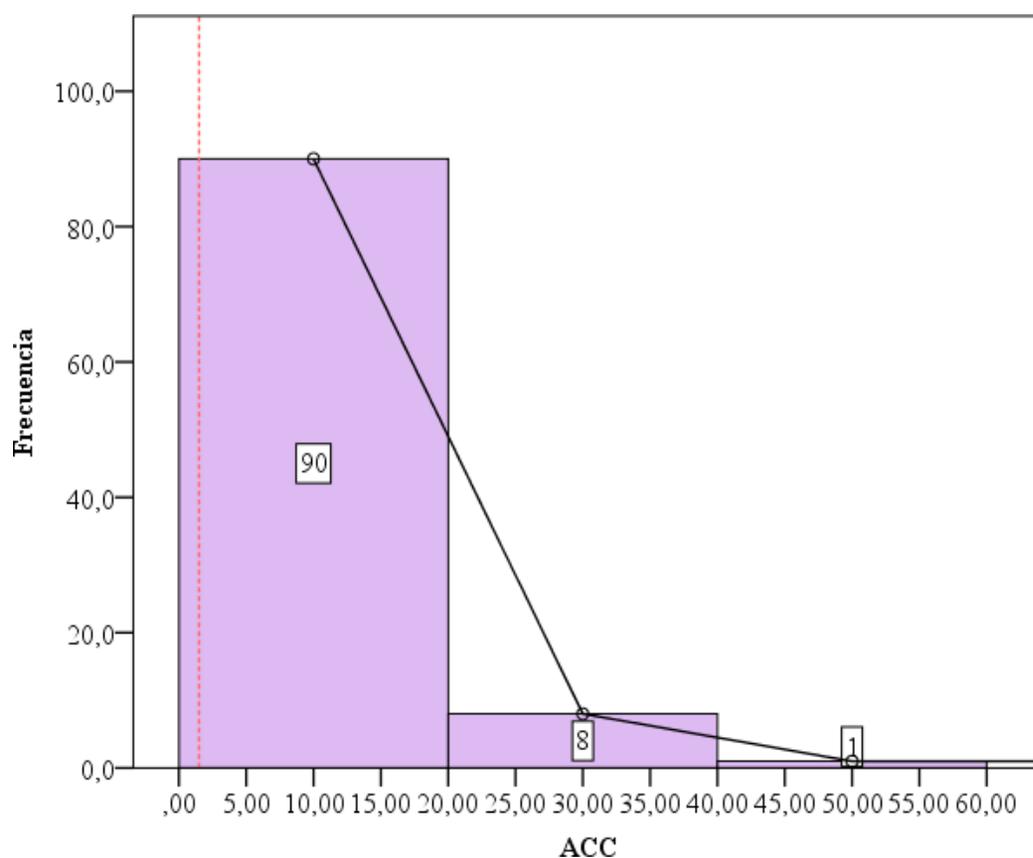
Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.2. Número de publicaciones por ACC (Average Citation Count)

En la gráfica se observa el número de publicaciones según el promedio de conteo de citas (ACC) en el que se considera según Dey ⁽¹⁾ que a partir del valor de 1,5 el artículo tiene un impacto moderado, este valor se representa mediante a la línea de referencia. En la recopilación registrada la mayoría de los artículos tiene un promedio de conteo de citas por encima de 1,5; considerando que de 90 publicaciones solo un pequeño porcentaje no cumple con este factor, el resto de los artículos cumple satisfactoriamente inclusive con valor muy elevado de ACC, también se referencia a un artículo del año 1995 que tiene un ACC de 300 debido al tiempo de vida y el número de citas que posee.

Gráfico Nro. 2. Número de publicaciones por ACC.



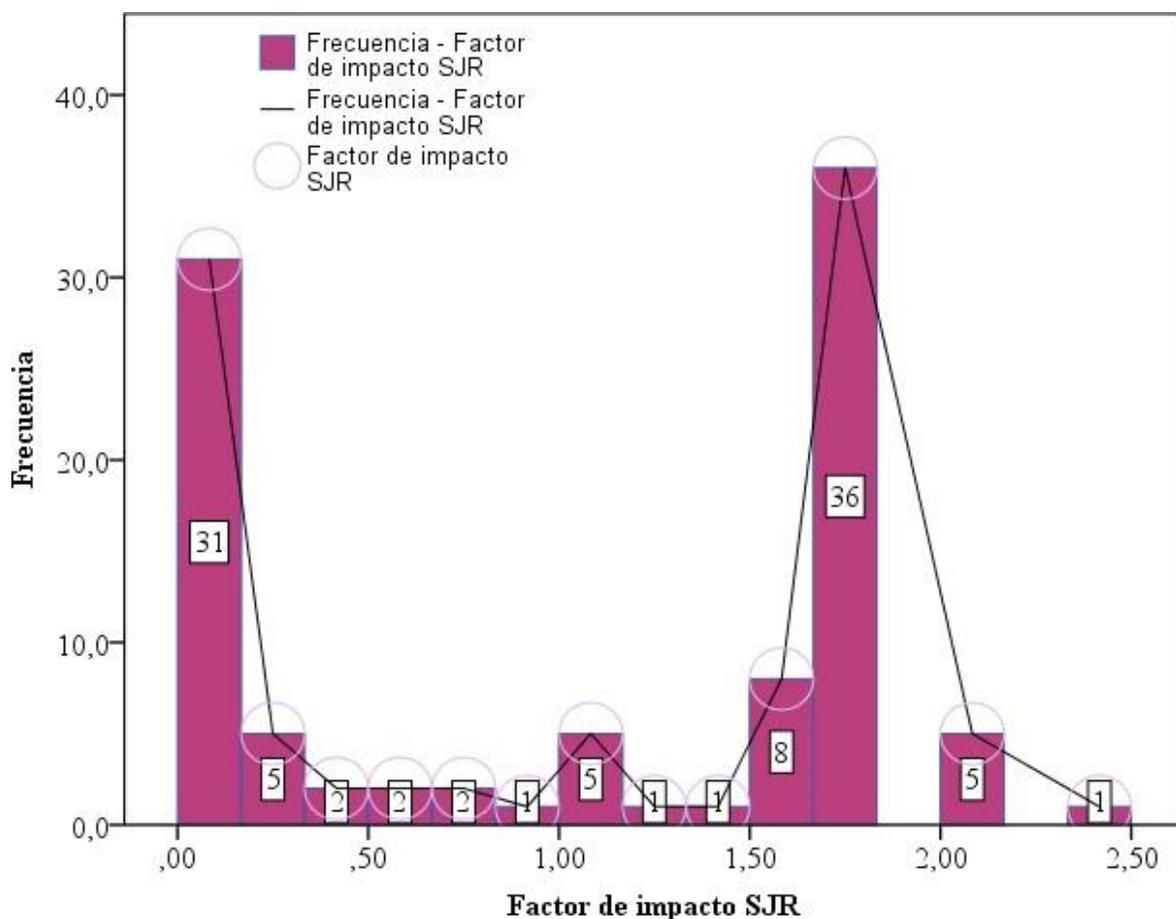
Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.3. Número de artículos por factor de impacto (SJR)

En la gráfica se presenta el número de artículos según el factor de impacto de la revista en el cual fue publicado, mismo que establece un índice de calidad relativo con su referencia en las diferentes bases de datos, el factor de impacto tiene una connotación bastante interesante ya que está presente en la mayoría de artículos específicamente en 94 publicaciones evidenciando valores de índice de impacto de entre 0 y 1,50. Se observa además una cantidad considerable de artículos con un impacto de 1,75, y los más altos con valores de 2,00 y 2,50.

Gráfico Nro. 3. Número de artículos por factor de impacto.



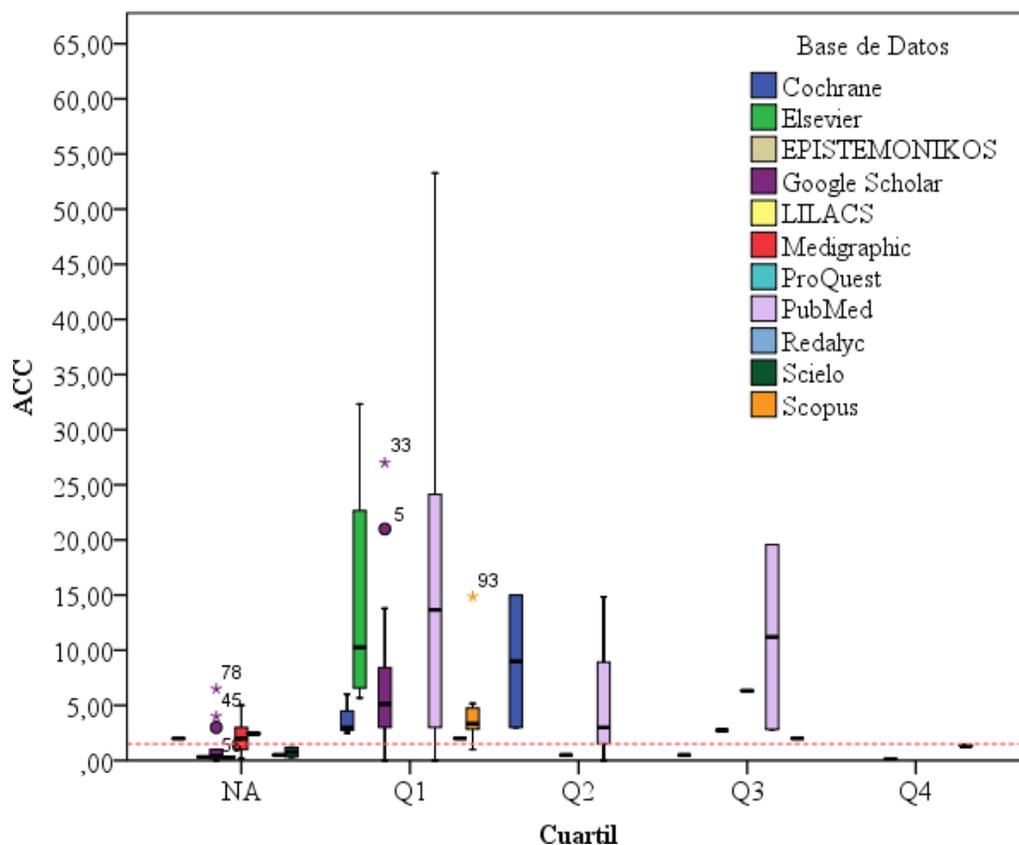
Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.4. Promedio de conteo de citas (ACC) por cuartil y base de datos

El acervo bibliográfico recuperado para la presente revisión, provino de diferentes base de datos científicas principalmente de las bases Elsevier, PubMed y Cochrane; mismas de las cuales se obtuvo un número importante de publicaciones con valores superiores a 1,5 en el promedio de conteo de citas, es importante denotar además que muy pocas publicaciones no cumplieron con el valor mínimo de ACC, pero se encuentran publicados en revistas de alto impacto, de la misma manera existen artículos que no estuvieron catalogados en revista con factor de impacto no calificaron con el valor mínimo de ACC, estas últimas serán desestimadas para la presente revisión.

Gráfico Nro. 4. ACC por cuartil y base de datos.



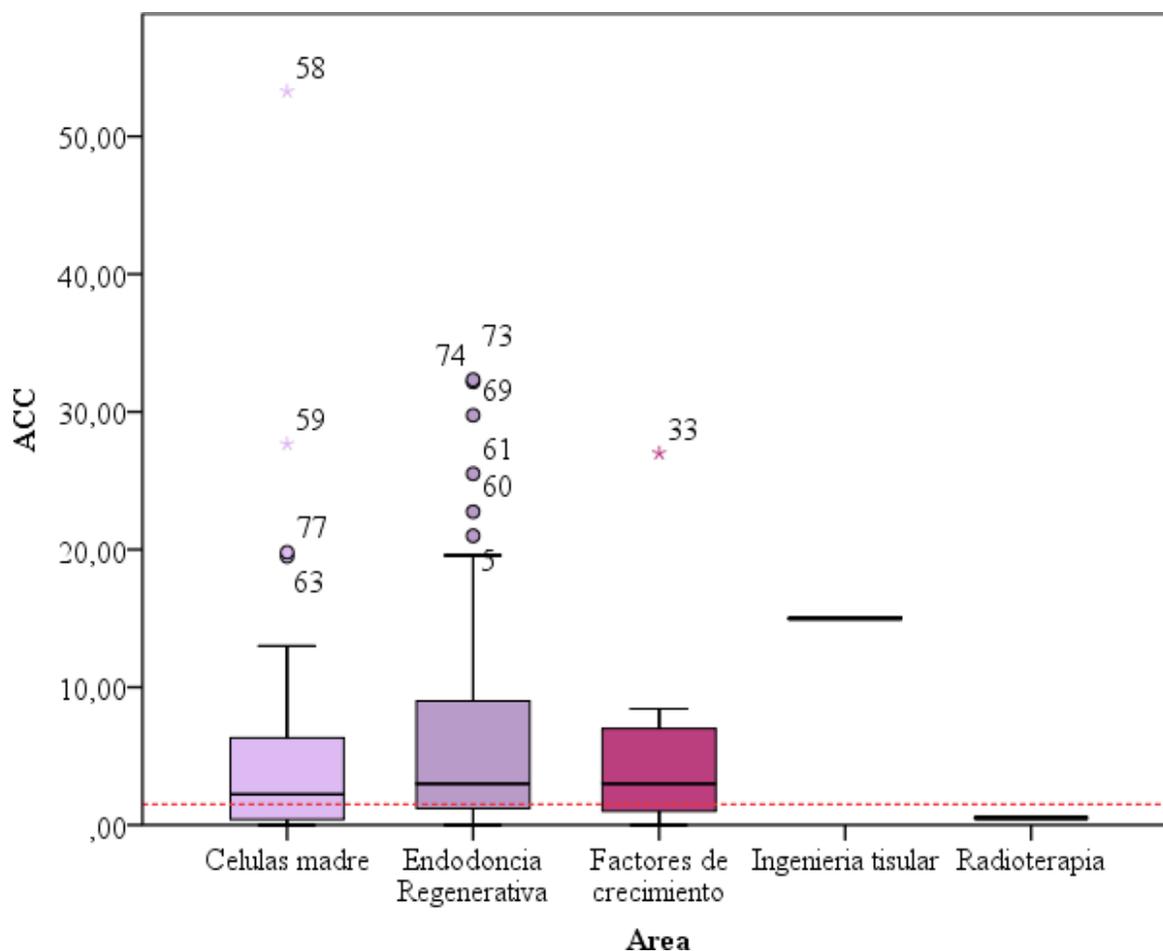
Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.5. Áreas de aplicación, ACC y bases de datos

Para la presente investigación se establecieron varias áreas de los estudios publicados de la temática a tratar, así como también el conteo de citas ACC. Dentro de ellas se encontró a la endodoncia regenerativa con un ACC muy prominente lo que refiere las citaciones que obtuvo por parte de otros autores siendo el área además de mayor publicación, subsecuentemente se encontró publicaciones enfocadas en los factores de crecimiento y células madre cuyos valores en su mayoría superaron el promedio de conteo de citas mayor a 1,5 considerado de impacto aceptable.

Gráfico Nro. 5. Áreas de aplicación, número de citas

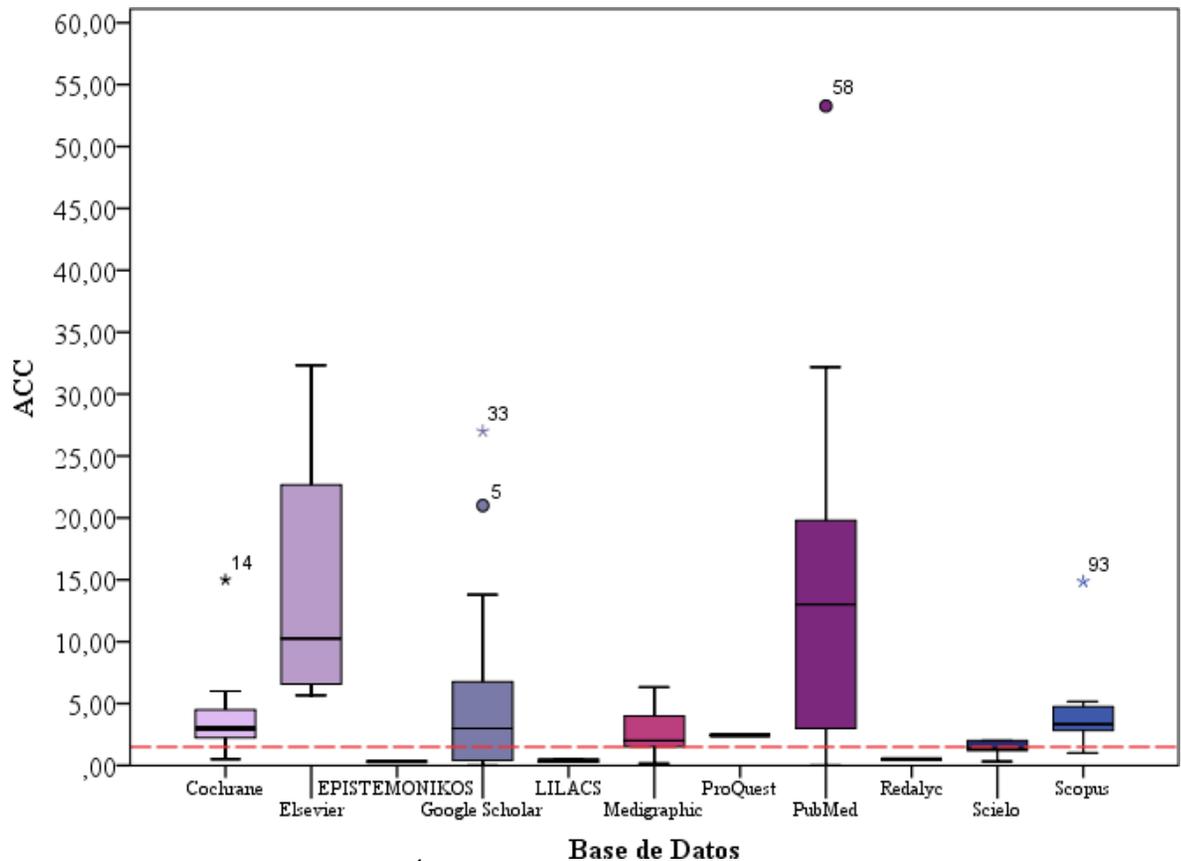


Fuente: Áreas de aplicación, ACC y bases de datos Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.6. ACC por bases de datos

La gráfica muestra la distribución de las bases de datos en función de su ACC encontrando que Elsevier y PubMed tienen los mayores valores de promedio de conteo de citas en referencia con un 20.00 de ACC, cada base de datos tuvo un alcance adecuado de artículos con un conteo de citas aceptable. ⁽²⁾

Gráfico Nro. 6. ACC por bases de datos.



Fuente: Áreas de aplicación, ACC y bases de datos

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.7. Número de publicaciones por tipo de estudio, colección de datos y tipo de publicación.

En el acervo bibliográfico se encontraron 4 tipos de estudio (caso control, documental, experimental, reporte de un caso son de tipo cuantitativo), siendo el más representativo el estudio documental y muestran hallazgos del desarrollo dentro de las publicaciones durante los 10 años.

Tabla Nro. 3. Número de publicaciones por tipo de estudio y colección de datos

Tipo de estudio	Colección de datos		Total
	Cualitativo	Cuantitativo	
Caso de control	0	3	3
Documental	78	0	78
Experimental	3	14	17
Reporte de un caso	0	2	2
Total	81	19	100

Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.8. Relación entre el cuartil, área y base de datos.

En la siguiente tabla se observa la relación entre las bases de datos, cuartiles y el área de aplicación de los diferentes artículos. En la cual se observó que las bases de datos de mayor prominencia en publicación corresponden a Google Scholar con 40 publicaciones, Pubmed con 25, de estas 41 publicaciones se ubican en el cuartil uno de las mismas bases de datos, el área con mayor tendencia de publicación pertenece al área de endodoncia regenerativa con un 58% del total.

Tabla Nro. 4. Cuartil, área y base de datos.

Base de Datos	Cuartil	Área				Total
		Células madre	Endodoncia Regenerativa	Factores de crecimiento	Ingeniería tisular	
Cochrane	NA	0	1	0	0	1
	Q1	0	2	1	0	3
	Q2	0	1	0	1	2
	Q3	0	1	0	0	1
	Total	0	5	1	1	7
Elsevier	Q1	1	3	0	0	4
	Total	1	3	0	0	4
EPISTEMONIKOS	NA	0	1	0	0	1
	Total	0	1	0	0	1
Google Scholar	NA	3	11	2	0	17
	Q1	2	10	9	0	21
	Q3	0	1	0	0	1
	Q4	0	1	0	0	1
	Total	5	23	11	0	40
LILACS	NA	0	1	0	0	1
	Q2	1	0	0	0	1
	Total	1	1	0	0	2
Medigraphic	NA	1	3	2	0	6
	Q3	1	0	0	0	1
	Total	2	3	2	0	7
ProQuest	NA	1	0	0	0	1

	Total	1	0	0	0	1
PubMed	Q1	4	13	3	0	20
	Q2	2	1	0	0	3
	Q3	0	2	0	0	2
	Total	6	16	3	0	25
Redalyc	NA	1	0	0	0	1
	Total	1	0	0	0	1
SciELO	NA	1	1	0	0	2
	Q1	1	0	0	0	1
	Q3	1	0	0	0	1
	Q4	1	0	0	0	1
	Total	4	1	0	0	5
Scopus	Q1	1	5	1	0	7
	Total	1	5	1	0	7
Total	NA	7	18	4	0	30
	Q1	9	33	14	0	56
	Q2	3	2	0	1	6
	Q3	2	4	0	0	6
	Q4	1	1	0	0	2
	Total	22	58	18	1	100

Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.9. Valoración de artículos por área

En la Tabla Nro. 5 se muestra las diferentes áreas de aplicación del tema propuesto, en las cuales se establecieron la mayor cantidad de publicaciones en el área de endodoncia regenerativa con 58 artículos, con un promedio de ACC de 8,78, seguido de células madre con un promedio de ACC de 7,55. Se pudo observar además que las publicaciones sobre factores de crecimiento mostraron un promedio de 11,23 como el de mayor citación. Se determinó que la mayoría de las publicaciones se destacaron por ser revisiones bibliográficas y una cantidad importante de artículos de tipo cuantitativo.

Tabla Nro. 5. Valoración de artículos por área

Área de Aplicación	Nro Artículos	Promedio ACC	Publicación	
			Artículos	Conferencias
Células madre	22	7,55	22	0
Endodoncia Regenerativa	58	8,78	58	0
Factores de crecimiento	18	11,23	18	0
Ingeniería Tisular	2	3,44	2	0
Total	100	7,75	100	0

Caso-control	Diseño del Estudio			Colección de Datos		
	Experimental	Revisión Bibliográfica		Cualitativo	Cuantitativo	Cuali-Cuanti
0	0	3	0	12	0	
3	8	0	0	58	0	
1	5	12	0	18	0	
0	1	1	0	2	0	
4	14	16	0	90	0	

Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.10. Área de aplicación por ACC y Factor de Impacto

En la tabla Nro.6 se muestra la asociación entre el número de artículos con ACC válido, el área de endodoncia regenerativa está constituida por 41 artículos, 68 artículos cumplieron con un ACC válido y 70 se ubicaron en revistas con factor de impacto.

Tabla Nro. 6. Área de aplicación por ACC y Factor de Impacto

Area de Aplicación	Nro Artículos ACC válido	Nro Artículos Publicacion FI -SJR
Células madre	13	15
Endodoncia Regenerativa	41	40
Factores de crecimiento	13	14
Ingeniería Tisular	1	1
Total	68	70

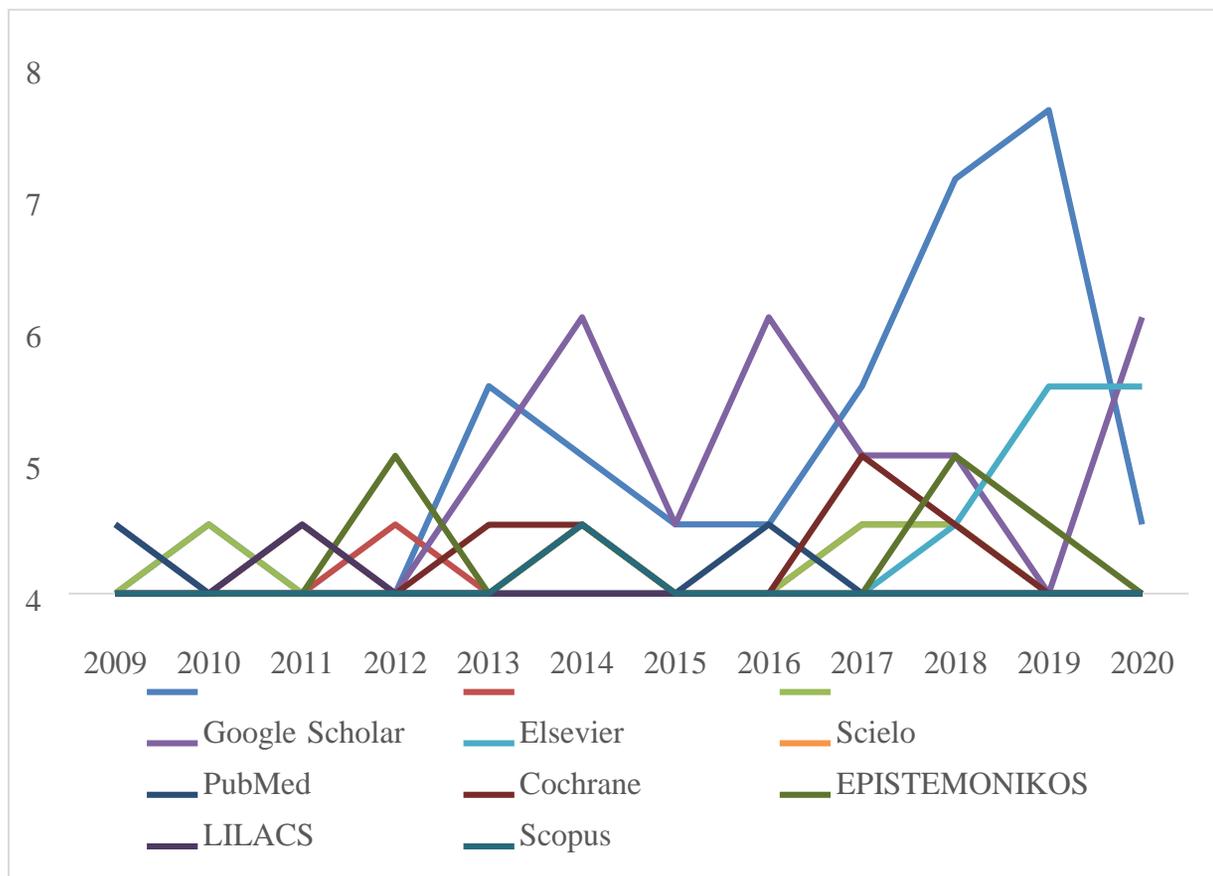
Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.11. Frecuencia de artículos por año y bases de datos

Se detallan los artículos de investigación los cuales corresponden a las bases de datos científicas, observando un alto número de publicaciones con referencia a células madre y factores aplicados en endodoncia regenerativa en el año 2014 y 2016, siendo PubMed y Google Scholar los que visualizan mayoritariamente las publicaciones enfocadas a este tema, en el año 2019 se observa un importante grupo de investigaciones que demuestra la relevancia brindada por la comunidad científica académica.

Gráfico Nro. 7. Frecuencia de artículos por año y bases de datos



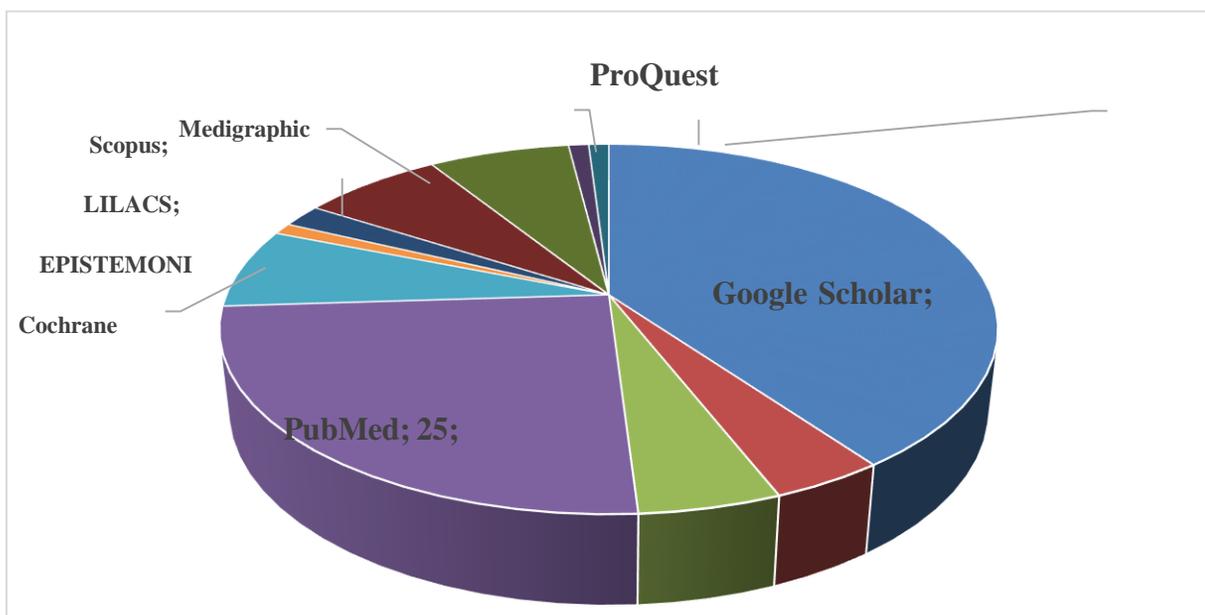
Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.12. Artículos científicos según la base de datos

En el gráfico Nro. 8. se determina el porcentaje de artículos científicos según la bases de datos, de los cuales el 40% corresponde a Google Scholar, 25% forma parte de Pubmed, 7% pertenecen a Cochrane, Medigraphic, Scopus; 5% corresponden a Scielo, Elsevier con un 4% y a LILACS, Proquest, Redalyc y EPISTEMONIKOS con el 1% de publicaciones. Teniendo como resultado a Google Scholar y Pubmed como las bases de datos con un número mayor de publicaciones extraídas para esta investigación.

Gráfico Nro. 8. Artículos científicos según la base de datos



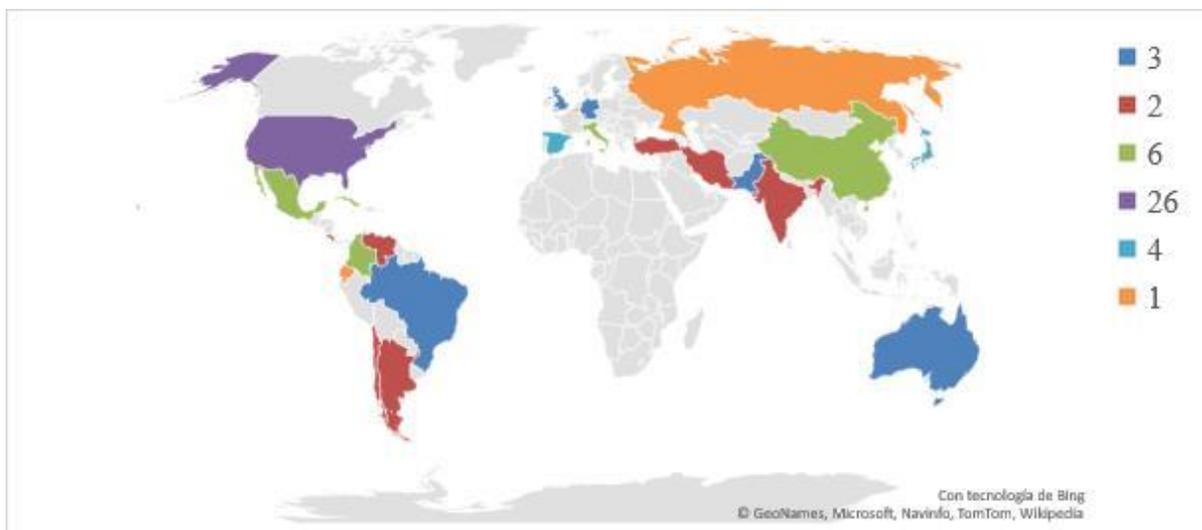
Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.13. Lugar de procedencia de los artículos científicos

En el gráfico Nro. 10 se establecen los artículos para este estudio con respecto al país de procedencia definiendo a 20 países como los de mayor tendencia, los mismos que se hallaron en 5 continentes, siendo Estados Unidos el de mayor producción en el tema con 26 publicaciones.

Gráfico Nro. 9. Lugar de procedencia de los artículos científicos



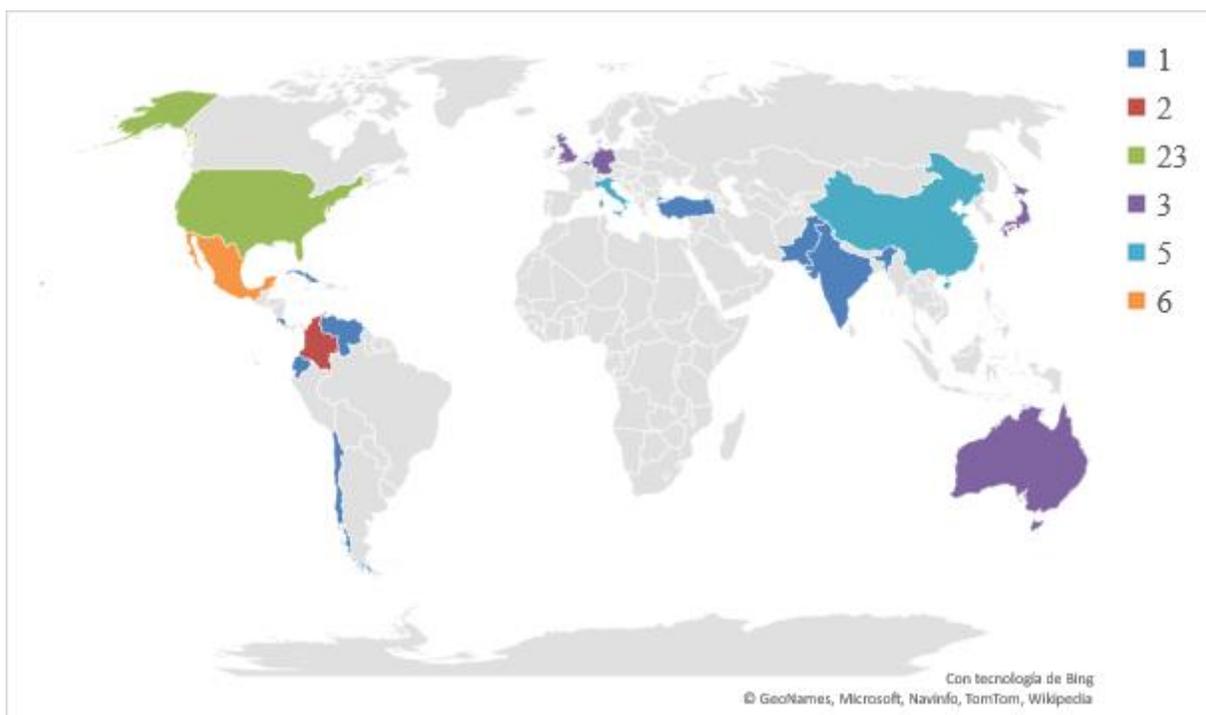
Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

2.7.14. Número de artículos con ACC válido por país.

En el gráfico Nro. 11 se estableció los artículos científicos con un promedio de ACC validado con impacto moderado con respecto al país de estudio, en el que Estados Unidos tiene 23 publicaciones, seguido de México con 6 publicaciones, China e Italia con 5 publicaciones, Australia con 3, Colombia con 2 publicaciones y a Ecuador, Venezuela, y Chile con 1 artículo.

Gráfico Nro. 10. Número de artículos con ACC válido por país



Fuente: Revisión general de artículos procesado en SPSS v25.

Elaborado por: Andrea Estefanía Gualli López

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Embriología dentaria

En el curso del desarrollo de los órganos dentarios humanos aparecen sucesivamente dos clases de dientes: los dientes primarios y los permanentes. Ambos se originan de la misma manera y presenta una estructura histológica similar. Los dientes se desarrollan a partir de brotes epiteliales que normalmente, empiezan a formarse en la porción anterior de los maxilares y luego avanzan en dirección posterior.

Poseen una forma determinada de acuerdo con el diente al que darán origen y tienen una ubicación precisa en los maxilares, pero todos poseen un plan de desarrollo común que se realiza en forma gradual y paulatina. Las dos capas germinativas que participan en la formación de los dientes son: el epitelio ectodérmico, que origina el esmalte, y el ectomesénquima que forma los tejidos restantes (complejo dentinopulpar, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar).

3.2. Tabla de Carmen Nolla

Uno de los métodos más difundidos para estudiar el desarrollo de los dientes permanentes fue el que propuso Nolla en 1960. Esta investigadora clasificaba el ciclo de desarrollo dentario en 10 estadios que abarcaban desde el inicio de la formación de la cripta hasta cierre apical.

3.3. Piezas dentarias permanentes jóvenes

Desde que la pieza dentaria aparece en cavidad bucal, hasta que logra su formación radicular total y cierre apical (periodo 10 de Carmen Nolla) se considera un diente permanente joven, o también llamada una pieza dentaria con rizogénesis incompleta o ápice abierto. Esto significa que es un elemento dentario que presenta un conducto radicular corto, aún sin terminar su formación radicular, no presenta cierre apical, las paredes dentinarias del conducto son delgadas y por lo tanto débiles.
(22,23)

Cuando estas piezas dentarias se necrosan hoy en día hay dos alternativas terapéuticas, por un lado, la más antigua y conocida apexificación o apicoformación y la endodoncia regenerativa. La

apexificación es un 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. Clínicamente, cuando el diagnóstico pulpar de un diente inmaduro corresponde a la necrosis pulpar, se realiza esta terapia, pero teniendo en cuenta que no se logrará mayor desarrollo radicular o engrosamiento de las paredes dentinarias, debido a que el espacio está ocupado físicamente por un material que no permite el crecimiento y desarrollo de otros tipos celulares. Esto puede realizarse a través de la técnica de apexificación o con la técnica de la barrera apical ⁽²³⁾.

Tabla Nro. 7. Estadios de Nolla

Estadio 0					ausencia de cripta
Estadio 1					presencia de cripta
Estadio 2					Calcificación inicial de la corona
Estadio 3					1/3 de la corona completa
Estadio 4					2/3 de la corona completa
Estadio 5					corona prácticamente completa
Estadio 6					corona completa
Estadio 7					1/3 de la raíz completa
Estadio 8					2/3 de la raíz completa
Estadio 9					raíz prácticamente completa pero con ápice abierto
Estadio 10					raíz completa y ápice cerrado

Fuente: ⁽¹⁾

3.4. Endodoncia

Los conceptos actuales de tratamiento endodóntico se basan en la extirpación total del tejido pulpar inflamado o necrótico y su sustitución por un biomaterial sintético como es la gutapercha. Para realizar este procedimiento se deben seguir varios pasos primero se realiza la apertura cameral, se ingresa a la cámara con la ayuda de limas pre-serie se localiza los conductos radiculares y se procede a la permeabilización del conducto. La irrigación es esencial para eliminar todo tipo de bacterias y dejar un campo aséptico ya que mediante estos procesos eliminaremos tejido orgánico e inorgánico. Se realiza la instrumentación la conformación de los conductos radiculares posteriormente luego del protocolo de desinfección se realiza la colocación del material obturador el cual va a reemplazar el tejido pulpar dañado. ⁽³⁾

3.5. Endodoncia regenerativa

La endodoncia regenerativa se define como “Procedimientos de base biológica diseñados para reemplazar las estructuras dentales dañadas, incluyendo la dentina y las estructuras radiculares, así como las células del complejo dentino-pulpar.” ⁽⁴⁾ Ort menciona a la revascularización como parte de un tratamiento regenerativo alternativo, en piezas dentales inmaduras con pulpa necrótica, permitiendo el desarrollo radicular y la deposición de tejido duro en el conducto. Este concepto se basa en las células madre vitales con la ayuda de los factores de crecimiento pueden diferenciarse en odontoblastos secundarios y contribuir a la conformación del tejidoradicular. ⁽⁵⁾ Se han realizado varias técnicas que emplean células madre endógenas procedentes de una hemorragia periapical inducida y andamios que utilizan coágulos de sangre, plasma rico en plaquetas o fibrina rica en plaquetas. Este enfoque se ha descrito como un "cambio de paradigma" y se considera la primera opción de tratamiento para los dientes inmaduros con necrosis pulpar. ⁽⁴⁾

La endodoncia regenerativa tiene tres resultados:

Resolución de los signos y síntomas clínicos

Mayor maduración de la raíz;

Retorno de la neurogénesis.

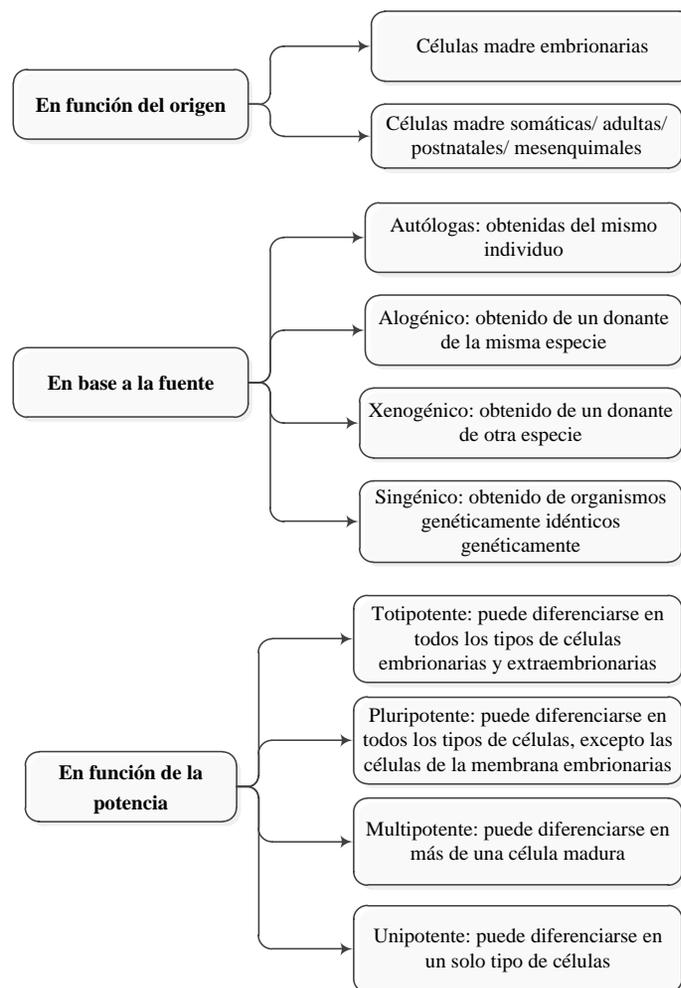
1.6. Tipos de endodoncia regenerativa

En la endodoncia regenerativa se ha tomado en cuenta varias maneras para lograr una revascularización y revitalización del tejido pulpar utilizando células madre, factores de crecimiento, ingeniería tisular. ⁽⁶⁾

1.7. Células madre

Los principales componentes de la endodoncia regenerativa son las células madre y la ingeniería de tejidos

Tabla Nro. 8. Clasificación de las células



Fuente: Zeng Q, Nguyen S. ⁽⁷⁾

Las células madre son células clonogénicas con capacidad de autorrenovación y diferenciación de múltiples linajes, tienen la capacidad de dividirse continuamente y producir células progenitoras que se diferencian en varios otros tipos de células.⁽⁸⁾ Las células madre son consideradas como: poblaciones de células quiescentes presentes en bajo número en los tejidos normales, que presentan la característica distintiva de división celular asimétrica, da lugar a la formación de dos células hijas distintas: una nueva célula progenitora y otra célula hija capaz de formar un tejido diferenciado o tejidos mientras que la ingeniería de tejidos es la rama que reúne la biología, la bioingeniería, las ciencias clínicas y la biotecnología con el fin de generar nuevos tejidos.⁽⁹⁾

1.8. Factores de crecimiento:

Su importancia en la diferenciación celular en la terapia regeneración los factores de crecimiento tienen como función no solo desencadenar la diferenciación de poblaciones de células madre mesenquimatosas en células de tipo odontoblastos, sino que también estimulan la proliferación mediante la regulación del ciclo celular.

1.9. Andamios

Gathani K y Col informan que los andamios son biomateriales sólidos que pueden unirse y localizar selectivamente a las células, y factores de crecimiento además pueden sufrir biodegradación con el tiempo. Del mismo modo, los andamios incorporan señales biológicas que les permiten actuar como una plataforma bioactiva para controlar con precisión el comportamiento de las células madre para su crecimiento y diferenciación, promoviendo la adhesión y migración.⁽¹²⁾ Según Tomoatsu Kaneko el andamio es una mezcla de materiales y biomoléculas que contiene tecnología avanzada y tridimensional. Se considera como un soporte, un vehículo de entrega o una matriz que ayuda a la migración de células y moléculas bioactivas utilizadas para reemplazar reparar y regenerar los tejidos.⁽¹⁰⁾

Los andamios se clasifican según el tipo: naturales como el coágulo de sangre, colágeno, plasmarico en plaquetas etc. Y también en andamios sintéticos como el ácido poliláctico, los hidrogeles, y las membranas hechas con biomateriales.⁽¹³⁾

Sin embargo, para que se lleve a cabo la regeneración se requiere tres componentes esenciales:

a) células madre b) factores de crecimiento c) un andamio o soporte físico que aporte y ayude a la diferenciación celular y el crecimiento.⁽¹⁴⁾

Respecto a varias investigaciones, en resumen, los andamiajes biológicos incrementan la tasa de éxito debido a sus propiedades de interacción molecular por ser matrices autólogas que no traen reacciones inmunes y presentan un sinnúmero de posibilidades y ventajas descritas.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

1.10. La aplicación de las células madre y factores de crecimiento.

En la actualidad la búsqueda de nuevas técnicas y procedimientos es fundamental para la regeneración pulpar, se usa diferentes células como por ejemplo macrófagos con tiempo obtuvieron una cantidad considerable de tejido regenerado.⁽¹⁰⁾ El factor de crecimiento concentrado (CGF), como biomaterial natural, contiene plaquetas, citoquinas y factores de crecimiento que facilitan el proceso de cicatrización, pero se ha adquirido poca información en la endodoncia regenerativa. Los efectos del CGF en la proliferación, migración y diferenciación de las células pulpares madres dentales humanas (hDPSCs) expuestas al lipopolisacárido (LPS) in vitro y su potencial papel en la regeneración pulpar de los dientes inmaduros ha sido una técnica prometedora ya que se logrado mayor resultado en el desarrollo radicular y formación de tejido parecido al pulpar.⁽¹¹⁾

La endodoncia regenerativa pretende regenerar los tejidos pulpares dentales mediante dos posibles estrategias: el trasplante de células y la localización de células. La primera requiere el trasplante exógeno de células madre, procedimientos complejos y costes elevados; la segunda emplea las células endógenas del huésped para lograr la reparación/regeneración del tejido, lo que es más traducible clínicamente.

1.11. Técnicas utilizadas en endodoncia regenerativa

Existen técnicas que ayudan a conseguir la regeneración pulpar en las piezas inmaduras y con necrosis pulpar.

1.11.1. Técnica por sangrado apical

La técnica de sangrado apical pretende la recolección de todos los componentes sanguíneos de pacientes Según ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ para obtener recogió 10 ml. de sangre total periférica en un tubo con anticoagulante (EDTA) el cual es un ácido llamado etilendiaminotetraacético es considerado como un agente quelante contiene iones divalentes el cual se utiliza en la terapia endodóntica como en operatoria dental. En el caso de endodoncia nos ayuda a eliminar todo el material inorgánico que contenga las piezas dentales al momento de realizar los procedimientos. ⁽¹⁹⁾

Luego se procedió a la centrifugación de 900g. durante 5 minutos a temperatura ambiente para separar las células sanguíneas del plasma y la segunda se tomó a 2000 g de muestra. Durante 15 minutos donde se separó los componentes sanguíneos y se colocó en un pocillo para su cultivo así se obtuvo un concentrado para la colocación dentro de los conductos radiculares.

Paryani⁽²⁰⁾ Chaniotis ⁽²¹⁾ concuerdan procedimientos regenerativos modificados para aumentar la probabilidad de revascularización pulpar en dientes necróticos maduros.

Para ello se creó un protocolo en la primera cita:

Se realizó la selección del caso el cual comprenden a pacientes con dientes definitivos incompletos con necrosis pulpar, se utilizó anestesia local (opcional) para el uso de la grapa al momento de hacer el aislamiento absoluto, seguido de la preparación de la cavidad de acceso.

Remoción del tejido pulpar necrótico con instrumentos de endodoncia adecuados, evitando la instrumentación mecánica de las paredes del conducto radicular, seguido de la irrigación con hipoclorito sódico al 1,5 - 3 % (20 ml, 5 min), utilizando aguja de salida lateral hasta 2 mm del tejido vital (controlado con microscopio quirúrgico o cuando el paciente informe dolor). La elección de la concentración de hipoclorito de sodio refleja la necesidad de un equilibrio entre una desinfección suficiente y la preservación del tejido ^(14,17). Además, un sangrado o exudado pueden requerir una mayor irrigación. Se debe tener una irrigación con solución salina fisiológica estéril (5 ml) para minimizar los efectos citotóxicos del hipoclorito sódico en los tejidos vitales. y por último con 20 ml de EDTA al 17%

Proceder con el secado con puntas de papel y el relleno del conducto radicular, de forma densa y homogénea, con pasta de hidróxido de calcio no decolorante ⁽¹⁸⁾. La mayoría de los casos publicados utilizan antibióticos tópicos, principalmente pasta tri-antibiótica con ciprofloxacino, metronidazol y minociclina ⁽¹⁹⁾, con buenos resultados. ⁽²²⁾

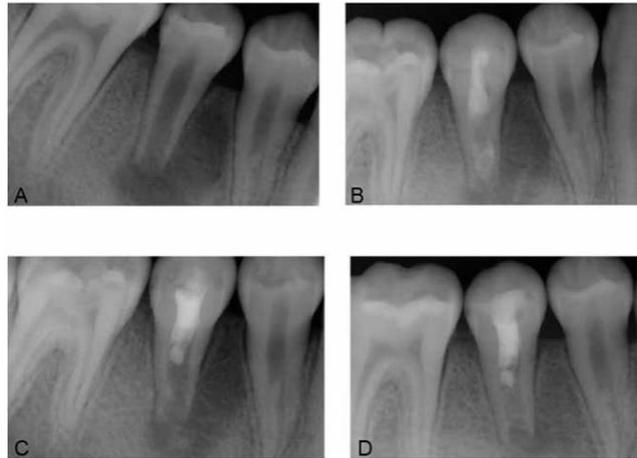
Colocar una obturación provisional directamente sobre el apósito intraconducto con un espesor mínimo según el material seleccionado. Si los signos de inflamación no han disminuido, recambiar el hidróxido de calcio. Si el paciente presenta alteración general de la salud, como fiebre o disfagia, puede requerirse la administración de antibióticos sistémicos, según las recomendaciones de la European Academy of Pediatric Dentistry (EAPD).

En la segunda cita se realiza una limpieza, anestesia, aislamiento y desinfección del campo operatorio, la anestesia elegida debe tener una adecuada penetración ósea. Las recomendaciones actuales especifican el uso de anestésicos sin vasoconstrictor, sin embargo, la creación de un coágulo de sangre se ve principalmente limitada por la sensación de dolor del paciente, y la evidencia de un mejor sangrado sin utilización de vasoconstrictor es escasa. ⁽²⁴⁾ Así, deben tener en cuenta las experiencias de la primera visita con respecto al cumplimiento del paciente, la ansiedad y el control del dolor. Eliminar el material de sellado temporal, irrigar con EDTA al 17 % (20ml, 5 min), utilizando aguja de salida lateral hasta 2 mm del tejido vital, irrigar con solución salina estéril (5 ml) para reducir los efectos adversos de los irrigantes en las células. Eliminar el exceso de líquido con puntas de papel. Luego inducir una hemorragia por irritación mecánica del tejido periapical, mediante el movimiento rotacional de una lima precurvada apicalmente, p. ej. una lima Hedstrom del número 40.

Permitir que el canal se llene de sangre hasta 2-3 mm apical al margen gingival, y esperar la formación de un coágulo de sangre durante 15 minutos, colocar una matriz de colágeno con un diámetro mayor que la parte coronal del conducto radicular y una altura de 2-3 mm, sobre la parte superior del coágulo de sangre, y permitir que la matriz absorba líquido para evitar la formación de un espacio vacío, colocar una capa fina y homogénea de cemento biocerámico (MTA, Biodentine) sobre la matriz de colágeno unos 2 mm por debajo de la unión amelo-cementaria, prestando atención a la posible decoloración tras el contacto del material con sangre.

Para finalizar aplicar ionómero de vidrio fraguable o cemento de hidróxido de calcio, limpiar las paredes de la cavidad con una fresa de diamante o mediante chorreado con óxido de aluminio y sellar con restauración definitiva

Gráfico Nro. 11. . Revascularización-evidencia



Revascularización del segundo premolar inferior derecho (45). Paciente de 11 años cuyo motivo de consulta fue dolor en el cuarto cuadrante; en la exploración clínica se observó caries en el 45. A) Exploración radiológica: la radiografía periapical reveló una imagen radiolúcida periapical y desarrollo radicular incompleto. B) Se prescribió tratamiento de revascularización pulpar, colocándose, en la primera visita, pasta de hidróxido de calcio durante dos semanas. C) En la segunda visita se estimuló el sangrado, formándose el coágulo intraconducto, y se selló coronalmente con un tapón de MTA. D) radiografía periapical de control a los 6 meses; se aprecia la lesión radiolúcida en proceso de curación y el aumento de grosor y longitud radicular

1.11.2. Técnicas por extracción de células madre

Existen diferentes formas de extracción de las células madre para poder realizar los diversos estudios y así analizar y aplicar la efectividad, funcionalidad en la regeneración pulpar.

Navabazam⁽²³⁾ aisló las células madre postnatales de la pulpa dental, el folículo periapical y el

ligamento periodontal. Tiñó a las células para detectar diferentes marcadores de células madre mediante inmunocitoquímica. Para así investigar la naturaleza mesénquima de las células, y realizó el potencial de diferenciación a lo largo de los linajes osteoblástico y adipogénico obteniendo así el perfil de expresión genética. Después de varios procedimientos para ver el ensayo del potencial de proliferación, se realizaron pruebas de tinción Bardu y de curva de crecimiento se comparó los tres tipos de células en cuanto a su proliferación, diferenciación y fenotipo de visualización. Como resultado se observó que las células madre se adherían a las paredes de los conductos dando una tinción de tejido mesenquimal proliferativo.

Dissanayak⁽²⁴⁾, Johnstom⁽²⁵⁾ mencionan que los conductos radiculares tiene formas y curvaturas diferentes dando así una excepcional anatomía la cual dificulta el uso de sistemas de andamios rígidos en la regeneración de la pulpa, ya que es difícil insertarlos en los estrechos por lo tanto, poder inyectar un sistema de andamios en los conductos radiculares sería una ventaja a la hora de seleccionar el tipo de andamio que motive la regeneración de la pulpa dental.⁽²⁶⁾

Los estudios se han visto obligados a buscar soluciones como es el uso de hidrogeles de varios tipos, pero se ha tomado en cuenta al hidrogel con más propiedades y capacidad para la regeneración.

Los datos emergentes sugieren que el hidrogel peptídico auto ensamblado PuraMatrixTM puede cumplir varios de estos requisitos. PuraMatrixTM ya que es un polímero repetitivo de la secuencia de aminoácidos.⁽²⁴⁾ Este hidrogel es usado como sistema de andamiaje para investigar el papel de las células madre de la pulpa dental en la activación del angiogénesis y el potencial de regenerar la pulpa vascularizada in vivo. Las células utilizadas fueron las del cordón umbilical las cuales fueron encapsuladas en este tipo de hidrogel.

1.11.3. Técnica mediante factores de crecimiento.

Esta técnica busca conseguir que los diferentes factores de crecimiento fomenten la producción de tejido pulpar, aunque no existe una mayor literatura, pero se ha encontrado que la aplicación de los factores han contribuido en la formación del ápice en piezas inmaduras.

1.11.3.1. Técnica de andamios por Fibrina Rica en Plaquetas y Leucocitos (L-PRF)

Massimo Del Fabbro, describió la técnica en donde constituyen biomateriales de fibrina sólidos con leucocitos respectivamente. Se produce sin la adición a la sangre extraída de sustancias activadoras, dando lugar a una estructura de fibrina fuerte. También se define como un coágulo de sangre autógeno optimizado, del que se obtiene una membrana de fibrina fuerte, formada por células autógenas y enriquecida con factores de crecimiento y proteínas de la matriz. ^{(9) (27)}

Su técnica de obtención consiste en la extracción de 10 ml de sangre de la vena antecubital del paciente y su inmediata centrifugación sin anticoagulantes a 3.000 rpm durante 10 min o a 2.700rpm durante 12 min. ⁽²⁸⁾ obteniendo un coágulo de L-PRF que contiene un 97% de plaquetas y más de un 50% de los leucocitos del coágulo inicial (así como linfocitos), dando lugar a una matriz fuerte de fibrina con una distribución tridimensional específica capaz de liberar factores de crecimiento y proteínas implicadas en la curación de heridas durante más de 7 días, promoviendo la proliferación y diferenciación celular. ^{(29) (7)}

Nakashima ⁽³⁰⁾ dijo que las células madre de la papila apical, que desempeñan un papel relevante en los dientes inmaduros, no están presentes en los dientes maduros, y las posibles MSC disponibles para las REP en los dientes maduros mediante coágulos de sangre, pueden proceder del tejido apical inflamado de la médula ósea o del tejido del ligamento periodontal. ⁽³¹⁾

Estas células tienen una baja capacidad para regenerar un volumen pulpar altamente vascularizado e innervado y su capacidad de diferenciación disminuye significativamente con edad. ⁽³²⁾

1.11.4. Técnica con andamios sintéticos

Lambrichts ⁽²⁴⁾ Zheng ⁽³³⁾ han probado una impresión tridimensional (3D) que podría ofrecer una solución a este problema, ya que esta técnica permite la producción de andamios biocompatibles hechos a medida con una química controlable en una amplia variedad de biomateriales. Realizaron el estudio donde el trasplante de andamios de hidroxiapatita impresos en 3 dimensiones que contenían hidrogeles peptídicos y células madre en ratones inmunocomprometidos. Ratones y

conejos inmunocomprometidos reveló el crecimiento de vasos sanguíneos, formación de tejido pulpar y deposición de osteodentina lo que sugiere una diferenciación osteogénica/odontogénica de las células madre.

Por otro lado Zein⁽³⁴⁾ menciona que los hidrogeles a base de polímeros naturales y sintéticos son aptos para la regeneración de la pulpa dental, porque constituyen andamios viscosos. Muy flexibles e inyectables que son capaces de penetrar en el poro para así agregar los antibióticos y antioxidantes dentro del conducto radicular.

First⁽²⁷⁾ mencionó sobre el alginato como un polisacárido natural es un material de biocompatibilidad excelente debido a su suavidad, su gran capacidad de gelificación y su poca inmunogenicidad. Han experimentado en pulpas dentales de ratas y células mesenquimales después de ser cultivadas en alginato dieron resultados alentadores ya que formaron células idénticas a los odontoblastos y estructuras casi parecidas a las de los dientes.

1.11.5. Técnica células madre y factores de crecimiento

Existe un método con células madre y factores de crecimiento los cuales aportaron un mayor enfoque en la regeneración de tejido pulpar aportando una funcionalidad y revitalización en dientes necróticos.

Xuan Chen^{(35) (36) (11)} comentó sobre un nuevo método en donde el complejo PRF (La fibrina rica en plaquetas) y células dental humana se desarrollaron en 3 momentos diferentes durante la preparación del PRF. Primero recogió las células antes de la centrifugación (BC), y la suspensión de Hdpc (células de la pulpa dental humana) se añadió a la sangre venosa antes de la centrifugación de la misma;) el segundo grupo se añadió PRF después de la centrifugación con la suspensión de hDPC Y el tercer grupo después de la centrifugación (AC), y la suspensión de hDPC se añadió 10 minutos después del centrifugado de la sangre; y finalmente el grupo 4 fue de control, PRF no colocaron suspensión de hDPC. Los complejos PRF-hDPC preparados se cultivaron durante 7 días. Las muestras se fijaron para la evaluación histológica, de microscopía electrónica de barrido. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real ayudó a evaluar la expresión del ARN mensajero de la fosfatasa alcalina y la sialofosfoproteína dentinaria. Se realizó una cuantificación de factores de

crecimiento mediante un ensayo inmunoenzimático

1.12. Avances de la aplicación de las células madre y factores de crecimiento en la endodoncia.

En la actualidad se han desarrollado varios estudios que fomentan a las células madre, factores de crecimiento, e ingeniería tisular una mayor regeneración de tejido pulpar.

Según Ort ⁽³⁷⁾ mencionó las perspectivas de la ingeniería de tejidos pulpares en un futuro próximo incluyen un mejor control de los parámetros clínicos y el enfoque pragmático de los resultados experimentales de células madre autólogas de homing celular, liberación controlada de factores de crecimiento, con el tiempo será una estrategia terapéutica que se convertirá probablemente en una realidad clínica, incluso para dientes necróticos maduros.

H, Shuan ⁽³⁵⁾ refirió que la fibrina rica en plaquetas (FRP) fue estudiada en una investigación experimental en donde la catalogaron como un andamio que es utilizado en la ingeniería tisular, para lograr regenerar diversos tejidos, como el ligamento periodontal, periostio, pulpa dental, incluso tejido del miocardio.

Iohara ⁽³⁸⁾ describe sobre el trasplante de células que fue realizado en pacientes con serias patologías pulpares como pulpitis ulcerosa crónica y supurativa aguda. El trasplante se realizó después de 1 a 12 semanas después de la pulpectomía, hizo una recolección y aislamiento de las células madre del cordón umbilical en donde se observó que las células formaron una colonia en 7-15 días después se hizo un cultivo en donde las células se replicaban y tenían forma de husos la mayoría de los pacientes no presento en las muestras cambios cromosómicos o aberraciones. La lesión periapical claramente diagnosticada antes del trasplante se redujo gradualmente en tamaño durante las 24 semanas de seguimiento

1.13. Efectividad de las células madre y factores de crecimiento en la endodoncia.

El desarrollo de nuevas terapéuticas para la regeneración pulpar, como el método del coágulo de sangre, han prometido mejorar los resultados del tratamiento. Debido a que forma un andamio a base de fibrina que interactúa con células madre endógenas y factores de crecimiento. Que están compuesta de colágeno desnaturalizado y conservación de andamios adhesivos; adecuados para la

encapsulación celular y formación de nuevos vasos sanguíneos.⁽³⁹⁾ Metlerska habla de otros estudios donde se encontraron resultados positivos para la vitalidad de la pulpa. Estos estaban en ensayos aleatorios, en los dientes tratados con concentrados de plaquetas donde mostraron mejores resultados para la vitalidad pulpar. En casi todos los casos, también describieron un engrosamiento y de la pared radicular y el cierre del agujero apical, que son importantes para el éxito del tratamiento de los dientes permanentes.^{(40) (39)}

El uso de células madre mesenquimales para uso terapéutico no sólo dependerá de la facilidad de uso y accesibilidad, sino también de la eficacia y la calidad de la reparación en relación con el coste.⁽⁴¹⁾ Las células madre dentales tienen muchas ventajas, y los resultados como la regeneración de tejido vascular en dientes con periodontitis apical y necrosis da un 40% de sensibilidad al momento de aplicar estímulos.⁽³¹⁾

La utilización de fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF) apoya la liberación de factores de crecimiento tales como PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y TGF (factor de crecimiento transformante), y proteínas implicadas en la curación de heridas en tejidos.⁽⁶⁾

1.14. Funcionalidad o éxito de las técnicas

La utilización de células madre y factores de crecimiento en la endodoncia regenerativa ha sido causa de múltiples estudios en los que todavía no se llega a finalizar ya que algunos artículos recomiendan un estudio más exhaustivo y de larga data para poder encontrar el 100% de efectividad, sin embargo, se ha tomado en cuenta el éxito de ciertos casos y se han descrito en esta investigación.

Sachdeva⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾ después de la utilización del coágulo de sangre con células madre y la restauración del diente con materiales de relleno permanente, se realizó la radiografía de seguimiento en la cual reveló la resolución de la lesión periapical, el aumento del engrosamiento de las paredes de la raíz, un mayor desarrollo de la raíz no respondió a las pruebas de frío; sin embargo las pruebas de sensibilidad con un probador de pulpa eléctrica (EPT) fueron positivas y continuas con el cierre apical del ápice de la raíz.

Por otro lado, Brizuela ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁴⁵⁾ mencionó las primeras pruebas clínicas de seguridad y eficacia del uso endodóntico de células madre mesenquimales de cordón umbilical alogénicas que fueron encapsuladas en un biomaterial derivado del plasma dio un innovador enfoque, basado en principios biológicos que promueven la regeneración de la dentina-pulpa, presento una alternativa prometedora para el tratamiento de la patología periapical

También Alagl ⁽⁴⁶⁾ Después de 5 meses, las pruebas de sensibilidad (pruebas de frío y de pulpa eléctrica) provocaron una respuesta positiva retardada en 6 puntos de la pieza dental. A los 12 meses, realizó la tomografía computarizada de haz cónico el cual reveló una resolución o una disminución del tamaño de la lesión y un aumento de la densidad ósea en los 30 dientes (100%). Además, se observó un desarrollo radicular continuado en 22 (73%) dientes y un crecimiento radicular temprano en el grupo de prueba (agregado de trióxido mineral con células madre). Aunque el grupo con agregado trióxido mineral tuvo una considerada formación de tejido dentinal ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾ Diversos estudios indicaron que los cambios pulpares tanto reversibles como irreversibles tiene una respuesta similar al de la pulpa radicular. Se vio la presencia de odontoblastos, dentina terciaria, fibras colágenas, y un tejido parecido al cemento celular. ⁽³⁴⁾

En cambio, Nakashima ⁽⁴⁹⁾ menciona que el trasplante de células madre a dientes pulpectomizados con cierre apical, al momento de la evaluación de la eficacia la prueba de sensibilidad mediante estímulos térmicos demostró una respuesta negativa antes del trasplante de células. En todos los pacientes después del trasplante se logró observar re inervación funcional en el tejido pulpar como también ha sugerido que el tejido regenerado podría transmitir señales sensoriales por fibras A δ percibidas como dolor por estímulos eléctricos.

1. DISCUSIÓN

La aplicación de las células madre ha sido estudiada principalmente en pacientes que han tenido enfermedades pulpares, siendo la necrosis la que más se destaca, debido a que esta patología provoca la reabsorción del tejido del ápice. Otra aplicación es la desarrollada en pacientes con presencia de ápice incompleto, en estos casos se ha observado que la regeneración ha brindado buenos frutos, además no se descarta este tratamiento en otras patologías pulpares.

Guadarrama, menciona que diversos estudios y experimentos científicos in vivo han demostrado la utilidad y viabilidad de las células madre pulpares para el tratamiento de lesiones en dientes con ápices abiertos, así como el potencial terapéutico y la regeneración de nuevos tejidos. Al igual que menciona Mendoza ⁽⁴⁵⁾ en relación al trasplante de células madre como algo innovador y prometedor que evolucionará la regeneración endodóntica para lograr recuperar y devolver la pérdida parcial de la función en piezas con un ápice incompleto. Esta técnica utilizada ha proporcionado grandes hallazgos dando lugar a una formación de tejido similar al de la pulpa dental. ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁸⁾

Nakashima ⁽⁴⁹⁾ menciona que el trasplante de células madre a dientes pulpectomizados con cierre apical, dio una respuesta significativa ya que observó una reinervación funcional en el tejido pulpar, también ha sugerido que el tejido regenerado podría transmitir señales sensoriales por fibras A y delta ($A\delta$) percibidas como dolor por estímulos eléctricos. ⁽⁵⁰⁾ ⁽²⁴⁾ Las células madre de la pulpa dental movilizadas (MDPSC) aportaron un tejido regenerado que puede transmitir señales sensoriales y recuperar el suministro vascular. ⁽³⁴⁾

En cambio, Xiaofei Zh ⁽⁵¹⁾ menciona que el trasplante de células madre a dientes con un ápice completo y uno con ápice no formado a tenido una tasa de éxito al momento de hacer las pruebas térmicas y radiográficas mostrando como resultado la formación de tejido parecido al de la pulpa dental, sin embargo recalca la falta de estudios clínicos exhaustivos para tener mayores resultados con respecto a los efectos a largo plazo porque dichos tejidos se calcificaron en el transcurso de un tiempo determinado. ⁽²⁷⁾

Calvatti ⁽⁵²⁾ señala en un estudio que se realizó en pacientes con patología pulpar, realizada incisivos

centrales permanentes inmaduros necróticos, cuyo resultado mostró un éxito clínico y radiográfico del 100% al momento de usar factores de crecimiento.⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Los resultados clínicos mostraron que no había diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de PRP(Plasmarico en plaquetas) y PRF(Plasma rico en fibrina) en los resultados clínicos que incluyen la resolución del dolor, la hinchazón, la movilidad y la fístula.⁽⁵²⁾ Los hallazgos coinciden con los resultados obtenidos por Shivashankar et al. (2017)⁽⁵⁵⁾, Murray (2018)⁽⁵⁶⁾ y se muestran en desacuerdo con Narang et al. (2015)⁽⁵²⁾. porque encontraron que el PRF tiene enorme potencial para acelerar las características de crecimiento en dientes permanentes necróticos inmaduros siempre y cuando se empareja con el PRP.

La diferencia en los resultados respecto al tiempo y la edad del paciente podría atribuirse a los diferentes criterios de inclusión, ya que reclutó a pacientes menores de 20 años.⁽¹¹⁾ Cabe recalcar que diversos estudios mencionan que la edad óptima para una inmejorable regeneración comprende desde los 5 a 15 año de edad ya que en ese intervalo los factores de crecimiento y las células madre son innumerables.⁽⁵⁶⁾

Sharma, menciona que existen variables que son necesarias y deben ser estudiadas como edad media del paciente, los mecanismos de reparación tisular, y la verdadera naturaleza del tejido formado en los conductos, debido a que el pronóstico a largo plazo sigue siendo actualmente desconocido.⁽⁵⁷⁾ Las células madre, y los factores de crecimiento han hecho realidad la regeneración endodóntica siendo así las células madre las más utilizadas debido a su facilidad de extracción, una mejor adaptabilidad y biocompatibilidad con los tejidos, mejor manejo y tiene una mayor funcionalidad, todos los estudios a base de células madre han cambiado el concepto del tratamiento endodóntico restaurando el sistema de conductos radiculares a un estado óptimo y saludable, permitiendo el desarrollo radicular continuo y del tejido que se encuentra alrededor.⁽⁵⁷⁾

Murray⁽⁵⁸⁾ recalca que los estudios de endodoncia regenerativa harán que los profesionales se especialicen y creen nuevas fuentes de investigación para que en el futuro logren manejar todos los procedimientos con la finalidad de mejorar la calidad de vida y funcionalidad de las piezas dentales y no recurrir a tratamientos convencionales como es la extracción dental⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁸⁾

Devillard ⁽⁵⁹⁾ habla que el adelanto de la ingeniería tisular y los avances de estudios clínicos son fundamentales y necesarios para entender la relación y la funcionalidad de estos factores como también la evaluación del comportamiento, el tiempo y secuencia de los mismos. Mientras mayor sea la evidencia y modificación de todas las técnicas mejor será el avance de los factores de crecimiento y de las células madre. ⁽⁴⁵⁾ Es por eso que los estudios clínicos tratan de asegurar una mejor utilización de los protocolos para que sean prácticos, viables clínicamente y aceptables para el uso en pacientes para ayudar a una correcta regeneración pulpar. ⁽⁶⁰⁾ ⁽⁴⁸⁾

Las células madre (CM) como medio de regeneración ha sido muy utilizado en piezas con ápices abiertos y en piezas que presentan necrosis pulpar según ⁽⁵⁹⁾ este tipo de patologías hacen que la calidad de vida de piezas no maduras sea baja, al aplicar las células madre lograron un correcto cierre apical devolviendo la morfología adecuada y en ciertos casos las (CM) han devuelto un cierto grado de funcionalidad.

Por otro lado, los factores de crecimiento también son una alternativa viable en la regeneración endodóntica, estos presentan múltiples ventajas como son: fácil extracción, manejo más óptimo, son propios del organismo, su poder de adaptabilidad y funcionalidad son elevados, estos ayudan y ofrecen un alto grado de efectividad en el tratamiento también con patologías pulpares como ápices incompletos.

Se han documentado varias técnicas de aplicación para de la endodoncia regenerativa y en absolutamente todas las técnicas toman como base un elemento auxiliar que son los andamios; Gathani ⁽¹²⁾ establece en su estudio la aplicación de andamios los cuales son un soporte donde las células pueden adherirse, migrar, ensamblarse, desarrollarse e incrementarse para el reemplazo estructural de los tejidos. Por ende, la matriz extracelular y el andamio deben asemejarse y mantener las mismas propiedades y funcionalidad. ⁽⁶¹⁾ La selección del andamio con sus propiedades, así como con la superficie deben ser la clave para la forma y el desarrollo del diente ya que esto da un avance prometedor en la regeneración pulpar. ⁽⁶²⁾ ⁽⁶³⁾ Los andamios han sido elementos importantes al momento de aplicar una técnica de regeneración según los autores ⁽²¹⁾ ⁽⁶⁾ ⁽⁴³⁾.

Las técnicas utilizadas por excelencia para una correcta regeneración son técnica por sangrado

apical, técnica por extracción de células madre, técnica mediante factores de crecimiento, técnica de andamios por Fibrina Rica en Plaquetas y Leucocitos (L-PRF), técnica con andamios sintéticos y técnica con factores de crecimiento y células madre(mixta).

La técnica de sangrado es una de las técnicas más antigua y conocida en donde el andamio juega un papel importante porque aporta con el soporte necesario al momento de la colocación de componentes biocompatibles en este caso las células madre extraídas y procesadas al momento del sangrado obteniendo como resultados una curación periapical y un desarrollo de las raíces y la reacción ante estímulos térmicos. ^{(44) (58) (64) (20)}

Por ello Trope menciona que el método por coágulo de sangre(CS) es un buen andamio pero para tener una buena revascularización, es necesario observar radiográficamente 1.1mm de amplitud a nivel del ápice radicular⁽⁶⁵⁾ por otra parte, Wigler menciona que el coágulo de sangre contiene sólo 5% de plaquetas como fuentes de factores de crecimiento, de eritrocitos y 2% de glóbulos blancos.⁽⁶⁶⁾ Existen estudios donde se formula que el (CS) podría no ser muy estable tratándose como andamio para aguantar el procesos de regeneración en las etapas iniciales.⁽⁶⁷⁾⁽³⁶⁾

Por otro lado, la técnica con factores de crecimiento es otra buena alternativa para una buena regeneración de tejidos ya que se ven involucrados diversas células, concentrados plaquetarios como son plasma rico en plaquetas(PRP), en fibrina(PRF), en donde el PRP presenta un recuento plaquetario 5 veces mayor en comparación con el coágulo de sangre CS y concluyen que el aumento del área radicular es mayor. ^{(68) (69)}. Los resultados de estudio sugieren que el PRP puede servir como un andamio exitoso para tratamiento endodóntico regenerativo. Alagi⁽²⁰⁾ refiere una excepción de un aumento significativo de la longitud radicular, los resultados del tratamiento con PRP no fueron significativamente diferentes de los del protocolo convencional que utiliza un coágulo de sangre como andamio.

Xuan Chen ^{(36) (11)} planteó utilizar células madre y factores de crecimiento como técnica que obtuvo gran acogida y mayor éxito para una regeneración de tejidos pulpares, la extracción de células mediante el sangrado apical con una desinfección del conducto radicular y centrifugación del plasma rico en plaquetas dio como resultado el aumento significativo de las paredes dentinales, formación

de tejido similar al tejido pulpar, y respuestas a estímulos térmicos de un 50%.⁽³⁵⁾

Pero Hengameh Bakhtiar se contrapone y menciona que cada uno de estos procedimientos tienen protocolos que se asemejan, pero su manejo varía dependiendo del tiempo de manipulación como también del tiempo que cada uno tiene para generar tejido por ello recomienda que se debe hacer un estudio más específico y analizar todos los factores para brindar una mayor tasa de éxito y funcionalidad.⁽⁷⁰⁾

Por último, otra técnica que también ha sido utilizada pero aún faltan estudios es la que utiliza andamio sintéticos hidrogeles inyectables que facilitan una mejor entrada y uniformidad dentro de los conductos radiculares ya que tienen diversa anatomía, forma y distinta angulación ayudando a una regeneración de tejidos esta técnica a aportado una luz para incentivar a más estudios y ver la funcionalidad como menciona Lambrichts⁽²⁴⁾

Existen varios avances de la aplicación de las células madre y factores de crecimiento en la regeneración endodóntica, empiezan con técnicas experimentales simples que buscan reemplazar la pulpa dañada con factores de crecimiento y ciertos andamios que ayudan a la curación y un sin número de procedimientos con terapias celulares para obtener una regeneración del sistema de conductos radiculares⁽⁶⁶⁾

Uno de los avances que se observó en diferentes estudios tiene que ver con el protocolo de acondicionamiento del sistema de conductos, mismo que permite tener un ambiente óptimo para la colocación de los diversos andamios y procedimientos de regeneración.⁽⁵⁾ Mohamed⁽⁶⁸⁾, recalca en este avance que el correcto manejo en etapas iniciales al momento de realizar la eliminación del tejido dañado, como es la instrumentación adecuada mas no abrasiva ya que esta puede disminuir la densidad de los canales radiculares y debe tener una irrigación exhaustiva para evitar un taponamiento de los túbulos dentinarios logrando la eliminación tanto de bacterias como del barrillo dentinal, esto hará que se cree un ambiente óptimo al momento de colocar los andamios de células madre como con factores de crecimiento. Nagy⁽⁶⁴⁾ menciona que durante la aplicación de este procedimientos se visualizan diversos inconvenientes los cuales requieren más estudios para ello han analizado y experimentado con diversos tipos de andamios naturales que han dado buenos

resultados pero no han llenado todas las expectativas, ahora se realiza con andamios sintéticos que mejoran la calidad de regeneración.

Otro avance involucra el desarrollo de andamios por su importancia y función con la característica de ser hidrogeles a base de polímeros naturales sintéticos estos son aptos para la regeneración de la pulpa dental, porque constituyen andamios viscosos. Se los considera con una estructura muy flexibles e inyectables estos son capaces de penetrar en el poro para así agregar los antibióticos y antioxidantes dentro del conducto radicular. ⁽⁷¹⁾ ⁽³⁴⁾

Méndez ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁷²⁾ menciona también que este tipo de procedimientos en piezas permanentes con formación radicular incompleta exigen un manejo diferente ya que el procedimiento es algo inestable, impredecible por lo que propone establecer protocolos estandarizados y estudios de alternativas más eficaces para resolver y dar la correcta funcionalidad de los tejidos.

Una de las técnicas de regeneración pulpar que son efectivas y funcionales es la técnica de factores de crecimiento, porque genera una buena presencia de tejido viable y la formación de estructura dental en caso de ápices incompletos, el manejo también obliga a hacer minuciosos rápidos, y obviamente al trabajar con los tejidos del organismo tiene un costo más accesible tanto para el paciente como para el profesional. ⁽³⁵⁾ ⁽⁶⁹⁾

Dentro de los factores de crecimiento una de las técnicas por excelencia que mejora el procedimiento es el PRP. El estudio de ⁽⁷³⁾ menciona que PRP tiene potencial en promover la angiogénesis y la proliferación celular., mostrando una resolución de las lesiones periapicales, desarrollo radicular y cierre apical en todos los casos. ⁽⁴²⁾ Sobre la base de los resultados a cortoplazo hasta 12 meses, los coágulos de PRP actuaron como andamios exitosos para la regeneración del contenido pulpar en dientes inmaduros con pulpas necróticas ⁽⁷³⁾ ⁽⁷⁾

Estrela ⁽⁷⁴⁾ manifiesta que el coagulo sanguíneo es considerado como un andamio de excelencia ya que fue el primero en ser utilizado, pero pese a ello se han visto evidencias en donde la inducción al sangrado no siempre es previsible con la liberación de los factores de crecimiento ya que esta es muy limitada y la composición del CS es muy variable por lo que sugiere nuevos tipos de matrices, cierta técnica pierde un grado de confiabilidad y utilización.

Con respecto al grado de funcionalidad la técnica que más sobresalió fue la que utilizó los factores de crecimiento misma que garantizó en la mayoría de estudios un alto grado de funcionalidad devolviendo la mayoría de estímulos, reacciones térmicas en específico, también logró una formación de tejido apical y garantizó la formación de tejido similar al de origen. ⁽⁶⁴⁾⁽³⁷⁾

5. CONCLUSIONES

- La aplicación de las células madre y los factores de crecimiento se dio lugar en dientes comprometidos con necrosis pulpar y daños estructurales causados por diversos factores como ápices incompletos, con infecciones crónicas que han inducido a la reabsorción del ápice, por ello la aplicación de estos factores y células fue primordial para poder ayudar a las piezas dentales, aportando tejidos parecidos a la pulpa dental y ayudando al desarrollo de la estructura dentinal promoviendo así la apicoformación.
- Los factores de crecimiento como el plasma rico en plaquetas, fibrina y el uso de células madre trasplantadas fueron las técnicas más utilizadas en la endodoncia regenerativa ya que estos brindaron un mayor resultado al momento de emplear el tratamiento.
- Entre los avances más relevantes esta la utilización de andamios sintéticos que se adaptan totalmente al sistema de conductos, estos son de fácil manejo, con un correcta y adecuada regeneración, pero su costo es más elevado.
- Se ha evidenciado la resolución de la infección y la desaparición de la radio lucidez apical como de los signos y síntomas clínicos producto de la necrosis pulpar del caso clínico debido a la técnica de desinfección, irrigación y medicación intraconducto establecido en el protocolo de trabajo.
- El andamio físico (coágulo sanguíneo) utilizado favoreció y permitió la respuesta biológica de los tejidos de una manera satisfactoria. El Biodentine® utilizado para el sellado hermético, es un medicamento prometedor para la contención del andamio biológico, permite y estimula la regeneración pulpar y no pigmenta la pieza dentaria.

6. PROPUESTA

- Se recomienda realizar estudios con un mayor énfasis en los andamios de última generación, ya que estos dieron excelentes resultados al promover una regeneración óptima en los conductos radiculares y brindaron excelentes ventajas como bajo costo y fácil obtención
- Para estudios futuros es importante crear protocolos que garanticen seguridad y fiabilidad para una correcta regeneración endodóntica y sean clínicamente prácticos y aceptables para el paciente.
- Es fundamental recomendar la difusión de las ventajas y beneficios de las nuevas tendencias en técnicas de regeneración y ampliar la utilización de andamios para dar un soporte o matriz adecuada ya que sin ellos no se lograría una regeneración y una adaptabilidad de los tejidos
- Se recomienda a los docentes y alumnos de pregrado que incluyan en sus sílabos temas acerca de la regeneración en endodoncia, para ampliar sus conocimientos y así crear el hábito de la investigación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Dey A, Billingham M, Lindeman RW, Swan JE. A systematic review of 10 Years of Augmented Reality usability studies: 2005 to 2014. *Front Robot AI*. 2018;5(APR).
2. Torres LS, Adina L, Bonorino G, Vitorgan S. La Cita y Referencia Bibliográfica : Guía basada en las normas APA. 2010;1401(1061):1–25. Available from: http://www.uces.edu.ar/biblioteca/Citas_bibliograficas-APA-2015.pdf
3. Schmalz G, Widbiller M, Galler KM. Clinical Perspectives of Pulp Regeneration. *J Endod* [Internet]. 2020;46(9):S161–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.06.037>
4. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J*. 2018;51(12):1367–88.
5. Lin LM, Kahler B. A REVIEW OF REGENERATIVE ENDODONTICS: CURRENT PROTOCOLS AND FUTURE DIRECTIONS Rejeneratif Endodonti Üzerine Bir Derleme: Güncel Protokoller ve Geleceğe Yönelik Öneriler. *J Istanbul Univ Fac Dent* [Internet]. 2017;51:41–51. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ez.srv.meduniwien.ac.at/pmc/articles/PMC5750827/pdf/jiufd-051-s041.pdf>
6. Altaii M, Cathro P, Broberg M, Richards L. Endodontic regeneration and tooth revitalization in immature infected sheep teeth. *Int Endod J*. 2017;50(5):480–91.
7. Zeng Q, Nguyen S, Zhang H, Chebrolu HP, Alzebdeh D, Badi MA, et al. Release of Growth Factors into Root Canal by Irrigations in Regenerative Endodontics. *J Endod*. 2016;42(12):1760–6.
8. Watt FM, Driskell RR. The therapeutic potential of stem cells. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2010;365(1537):155–63.

9. Nivethithan T, Ranjan M. Stem Cells in Regenerative Endodontics. *Int J Pharm Sci Res.* 2017;8(5):1972–7.
10. Gu B, Kaneko T, Zaw SYM, Sone PP, Murano H, Sueyama Y, et al. Macrophage populations show an M1-to-M2 transition in an experimental model of coronal pulp tissue engineering with mesenchymal stem cells. *Int Endod J.* 2019;52(4):504–14.
11. Xu F, Qiao L, Zhao Y, Chen W, Hong S, Pan J, et al. The potential application of concentrated growth factor in pulp regeneration: An in vitro and in vivo study. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(134):1–16.
12. Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J (Isfahan).* 2016;13(5):379–86.
13. Albuquerque MTP, Valera MC, Nakashima M, Nör JE, Bottino MC. Tissue-engineering-based strategies for regenerative endodontics. *J Dent Res.* 2014;93(12):1222–31.
14. Ghosh M, Halperin-Sternfeld M, Grinberg I, Adler-Abramovich L. Injectable alginate-peptide composite Hydrogel as a scaffold for bone tissue regeneration. *Nanomaterials.* 2019;9(4).
15. Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD. Revascularization: A treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod* [Internet]. 2013;39(3):319–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.014> Especial C. oral. 2018;19(60):1615–20.
16. Ravi Kalyan KSD, Vinay C, Arunbhupathi, Uloopi KS, Chandrasekhar R, RojaRamya KS. Preclinical evaluation and clinical trial of chlorhexidine polymer scaffold for vital pulp therapy. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(2):109–15.
17. Chai J, Jin R, Yuan G, Kanter V, Miron RJ, Zhang Y. Effect of Liquid Platelet-rich Fibrin and Platelet-rich Plasma on the Regenerative Potential of Dental Pulp Cells Cultured under Inflammatory Conditions: A Comparative Analysis. *J Endod* [Internet].

2019;45(8):1000–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.04.002>

18. Hong S, Li L, Cai W, Jiang B. The potential application of concentrated growth factor in regenerative endodontics. *Int Endod J*. 2019;52(5):646–55.

19. Segura Egea JJ, Jiménez Rubio-Manzanares A, Llamas Cadaval R, Jiménez Planas A. El ácido etilen diamino tetraacético (EDTA) y su uso en endodoncia. *Endodoncia (Mex)*. 1997;15(2):90–7.
20. Paryani K, Kim SG. Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: A report of 2 cases. *J Endod [Internet]*. 2013;39(7):929–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2013.04.029>
21. Chaniotis A, Petridis X. Cervical Level Biological Repair of the Access Opening after Regenerative Endodontic Procedures: Three Cases with the Same Repair Pattern. *J Endod [Internet]*. 2019;45(10):1219–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.07.003>
22. Altaii M, Richards L, Rossi-Fedele G. Histological assessment of regenerative endodontic treatment in animal studies with different scaffolds: A systematic review. *Dent Traumatol*. 2017;33(4):235–44.
23. Navabazam AR, Nodoshan FS, Sheikhha MH, Miresmacili SM, Solcimani M, Fesahat F. Characterization of mesenchymal stem cells from human dental pulp, preapical follicle and periodontalligament. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(3):235–42.
24. Dissanayaka WL, Zhang C. The Role of Vasculature Engineering in Dental Pulp Regeneration. *J Endod [Internet]*. 2017;43(9):S102–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.09.003>
25. Johnston S, Dowsett M, Martin L. Page 1 of 45. 2008;(September):1–45.
26. Zhu W, Zhu X, Huang GTJ, Cheung GSP, Dissanayaka WL, Zhang C. Regeneration of dental pulp tissue in immature teeth with apical periodontitis using platelet-rich plasma and dental pulp cells. *Int Endod J*. 2013;46(10):962–70.
27. First PO. Dental Pulp Regeneration : Insights from Biological Processes Regeneración

- pulpar : Perspectivas desde los procesos biológicos. *Odovtos - Int J Dent Sci* [Internet]. 2017;1(20):10–6. Available from: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/Odontos/article/view/31269>
28. Eramo S, Natali A, Pinna R, Milia E. Dental pulp regeneration via cell homing. *Int Endod J*. 2018;51(4):405–19.
 29. Del Fabbro M, Lolato A, Bucchi C, Taschieri S, Weinstein RL. Autologous Platelet Concentrates for Pulp and Dentin Regeneration: A Literature Review of Animal Studies. *J Endod* [Internet]. 2016;42(2):250–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2015.10.012>
 30. Nakashima M, Iohara K, Zayed M. Pulp Regeneration: Current Approaches, Challenges, and Novel Rejuvenating Strategies for an Aging Population. *J Endod* [Internet]. 2020;46(9):S135–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.06.028>
 31. Luisi SB, Barbachan JJD, Chies JAB, Filho MSA. Behavior of Human Dental Pulp Cells Exposed to Transforming Growth Factor-Beta1 and Acidic Fibroblast Growth Factor in Culture. *J Endod*. 2007;33(7):833–5.
 32. Romero C, Ordoñez I. Células madre de la pulpa dental y su potencial terapéutico. 2018;
 33. Zheng P, Hu X, Lou Y, Tang K. A rabbit model of osteochondral regeneration using three-dimensional printed polycaprolactone-hydroxyapatite scaffolds coated with umbilical cord blood mesenchymal stem cells and chondrocytes. *Med Sci Monit*. 2019;25:7361–9.
 34. Bottino MC, Pankajakshan D, Nör JE. Advanced Scaffolds for Dental Pulp and Periodontal Regeneration. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2017;61(4):689–711. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2017.06.009>
 35. He X, Chen WX, Ban G, Wei W, Zhou J, Chen WJ, et al. A New Method to Develop Human Dental Pulp Cells and Platelet-rich Fibrin Complex. *J Endod* [Internet].

2016;42(11):1633–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.08.011>

36. Lenzi R, Trope M. Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes. *J Endod* [Internet]. 2012;38(3):411–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2011.12.003>
37. Orti V, Collart-Dutilleul PY, Piglionico S, Pall O, Cuisinier F, Panayotov I. Pulp regeneration concepts for nonvital teeth: From tissue engineering to clinical approaches. *Tissue Eng - Part B Rev*. 2018;24(6):419–42.
38. Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, et al. Complete pulp regeneration after pulpectomy by transplantation of CD105+ stem cells with stromal cell-derived factor-1. *Tissue Eng - Part A*. 2011;17(15–16):1911–20.
39. Otero L, Carrillo N, Calvo-guirado JL, Villamil J, Delgado-ruíz RA. Osteogenic potential of platelet-rich plasma in dental stem-cell cultures. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.05.005>
40. Metlerska J, Fagogeni I, Nowicka A. Efficacy of Autologous Platelet Concentrates in Regenerative Endodontic Treatment: A Systematic Review of Human Studies. *J Endod* [Internet]. 2019;45(1):20-30.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.09.003>
41. Andr S, Vega M. Células madre dentales, reparación y regeneración en pulpa. 2019;58(274):126–30.
42. Sachdeva GS, Sachdeva LT, Goel M, Bala S. Regenerative endodontic treatment of an immature tooth with a necrotic pulp and apical periodontitis using platelet-rich plasma (PRP) and mineral trioxide aggregate (MTA): A case report. *Int Endod J*. 2015;48(9):902–10.
43. 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* [Internet]. 2019;45(5):560–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.002>
44. Brizuela C, Meza G, Urrejola D, Quezada MA, Concha G, Ramírez V, et al. Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial. *J Dent Res*. 2020;99(5):523–9.
 45. Mendoza Rodríguez FA, Rosero Mendoza JC, Rosero Mendoza JI. Regeneración de la pulpa dental con DPSC. Una revisión de la literatura. *Reciamuc*. 2020;4(1):136–47.
 46. Alagl A, Bedi S, Hassan K, AlHumaid J. Use of platelet-rich plasma for regeneration in non-vital immature permanent teeth: Clinical and cone-beam computed tomography evaluation. *J Int Med Res*. 2017;45(2):583–93.
 47. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN, Kolsuz ME, Sonmez H. Efficacy of platelet-rich plasma as a scaffold in regenerative endodontic treatment. *J Endod* [Internet]. 2015;41(1):36–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2014.10.004>
 48. Astudillo-Ortiz E. Regeneración de la pulpa dental. Una revisión de la literatura. *Rev Adm* [Internet]. 2018;75(6):350–7. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2018/od186i.pdf>
 49. Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Ariji Y, et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):1–13.
 50. Pérez A, Aurora N. Ventajas y usos de las células madre en estomatología. *Medisan*. 2014;18(9):1282–92.
 51. Zhu X, Zhang C, Huang GTJ, Cheung GSP, Dissanayaka WL, Zhu W. Transplantation of dental pulp stem cells and platelet-rich plasma for pulp regeneration. *J Endod* [Internet]. 2012;38(12):1604–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.09.001>

52. 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* [Internet]. 2020;32(5):224–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.09.002>
53. Albahiti MH. Knowledge and practices of decontamination during root canal treatment by dentists in Jeddah. *Saudi Dent J* [Internet]. 2020;32(4):213–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.08.010>
54. ElSheshtawy AS, Nazzal H, El Shahawy OI, El Baz AA, Ismail SM, Kang J, et al. The effect of platelet-rich plasma as a scaffold in regeneration/revitalization endodontics of immature permanent teeth assessed using 2-dimensional radiographs and cone beam computed tomography: a randomized controlled trial. *Int Endod J*. 2020;53(7):905–21.
55. 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 Diagnostic Res*. 2017;11(6):ZC34–9.
56. Murray PE. 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*. 2018;6(OCT).
57. Ajay Sharma L, Sharma A, Dias GJ. Advances in regeneration of dental pulp--a literature review. *J Investig Clin Dent*. 2015;6(2):85–98.
58. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *J Endod*. 2007;33(4):377–90.
59. Devillard R, Rémy M, Kalisky J, Bourget JM, Kérourédan O, Siadous R, et al. In vitro assessment of a collagen/alginate composite scaffold for regenerative endodontics. *Int Endod J*. 2017;50(1):48–57.

60. Chandra A, Yadav RK, Yadav S. Scaffold based Regenerative Endodontics : Present & future. *Saudi J Oral Dent Res.* 2016;(October 2017):37–41.
61. Parenteau-Bareil R, Gauvin R, Berthod F. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications. *Materials (Basel).* 2010;3(3):1863–87.
62. Chan G, Mooney DJ. New materials for tissue engineering: towards greater control over the biological response. *Trends Biotechnol.* 2008;26(7):382–92.
63. Dhiman M, Kumar S, Duhan J, Sangwan P, Tewari S. Effect of Platelet-rich Fibrin on Healing of Apicomarginal Defects: A Randomized Controlled Trial. *J Endod [Internet].* 2015;41(7):985–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2015.04.004>
64. Jung C, Kim S, Sun T, Cho YB, Song M. Pulp-dentin regeneration: current approaches and challenges. *J Tissue Eng.* 2019;10.
65. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: New treatment protocol? *J Endod.* 2004;30(4):196–200.
66. Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD. Revascularization: A treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod [Internet].* 2013;39(3):319–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.014>
67. Nosrat A, Kolahdouzan A, Khatibi AH, Verma P, Jamshidi D, Nevins AJ, et al. Clinical, Radiographic, and Histologic Outcome of Regenerative Endodontic Treatment in Human Teeth Using a Novel Collagen-hydroxyapatite Scaffold. *J Endod [Internet].* 2019;45(2):136–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.10.012>
68. Nowicka A, Lipski M, Parafiniuk M, Sporniak-Tutak K, Lichota D, Kosierkiewicz A, et al. Response of human dental pulp capped with biodentine and mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 2013;39(6):743–7.

69. Torabinejad M, Faras H. A clinical and histological report of a tooth with an open apex treated with regenerative endodontics using platelet-rich plasma. *J Endod* [Internet]. 2012;38(6):864–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.03.006>
70. Bakhtiar H, Esmaeili S, Fakhr Tabatabayi S, Ellini MR, Nekoofar MH, Dummer PMH. Second-generation Platelet Concentrate (Platelet-rich Fibrin) as a Scaffold in Regenerative Endodontics: A Case Series. *J Endod* [Internet]. 2017;43(3):401–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.10.016>
71. Corbella S, Taschieri S, Elkabbany A, Fabbro M Del, Arx T Von. Guided Tissue Regeneration Using a Barrier Membrane in Endodontic Surgery Guided Tissue Regeneration Using a Barrier Membrane in Endodontic Surgery. 2016;(January).
72. Méndez González V, Cristell Madrid Aispuro K, Araceli Amador Lizardi E, Silva-Herzog Flores D, Oliva Rodríguez R. Revascularización en dientes permanentes con ápice inmaduro y necrosis pulpar: Revisión bibliográfica. Revascularization in permanent teeth with pulp necrosis and immature apex: A review of the literature. *Rev ADM* [Internet]. 2014;71(3):110–4. Available from: www.medigraphic.com/admwww.medigraphic.org.mx
73. Kim SG, Zhou J, Solomon C, Zheng Y, Suzuki T, Chen M, et al. Effects of Growth Factors on Dental Stem/Progenitor Cells. *Dent Clin North Am*. 2012;56(3):563–75.
74. Estrela C, de Alencar AHG, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: Perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J*. 2011;22(2):91–8.