

**NUEVAS TENDENCIAS DE ANDAMIOS EN LOS  
PROCEDIMIENTOS REGENERATIVOS ENDODÓNTICOS  
(Revisión Bibliográfica)**



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**  
**AREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**POSTGRADO DE ENDODONCIA**

**NUEVAS TENDENCIAS DE ANDAMIOS EN LOS PROCEDIMIENTOS  
REGENERATIVOS ENDODÓNTICOS**

**(Revisión Bibliográfica)**

**Autor:** Od. Diana Fernández

**Tutor de contenido:** Od. Liliana Jiménez

Bárbula, Octubre 2019



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**  
**AREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**POSTGRADO DE ENDODONCIA**

**NUEVAS TENDENCIAS DE ANDAMIOS EN LOS PROCEDIMIENTOS  
REGENERATIVOS ENDODÓNTICOS**

**(Revisión Bibliográfica)**

**Trabajo adscrito a la Unidad de Investigaciones Morfopatológicas  
(UNIMPA), en la línea de investigación Biología Humana y la temática  
Crecimiento y Desarrollo y la subtemática Embriología, Fisiología,  
Histología y/o Ultraestructura de tejidos sanos y patológicos  
(Endodoncia) de la FOUC.**

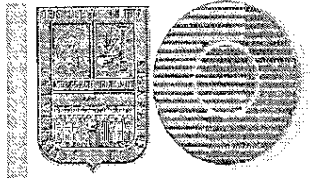
**Autor:** Od. Diana Fernández

**Tutor de contenido:** Od. Liliana Jiménez

CI:17316944

CI:7047433

Bárbula, Octubre 2019



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
Facultad de Odontología  
Dirección de Asuntos Estudiantiles

DAEFO

## ACTA DE DISCUSION TRABAJO DE ESPECIALIZACION

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127,128,137,138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado Designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Odontología, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Especialización titulado:


**“NUEVAS TENDENCIAS DE ANDAMIOS EN LOS PROCEDIMIENTOS  
REGENERATIVOS ENDODONTICOS (REVISION BIBLIOGRAFICA)”**


Presentado para optar al grado de **ESPECIALISTA en ENDODONCIA** por el (la) aspirante:

**FERNANDEZ P., DIANA C.**  
C.I. V.- 17.316.944


Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

En Valencia, a los tres días del mes de Octubre del año dos mil diecinueve.

  
Prof. **DIANA DORTA**  
C.I.: 12.066.219  
Fecha: 03/10/2019  
03/10/2019 /Mg.

  
Prof. **LILIANA C. JIMENEZ A.**  
C.I. 17.043.306  
Fecha: 03/10/2019



  
Prof. **YOMINSIMAR CARPAVIRE**  
C.I.: 17.043.306  
Fecha: 03/10/2019

## VEREDICTO DEL JURADO



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**  
**AREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**POSTGRADO DE ENDODONCIA**

**Constancia de Culminación del Tutor**

Por medio de la presente hago constar que he leído el trabajo especial de grado titulado **“NUEVAS TENDENCIAS DE ANDAMIOS EN LOS PROCEDIMIENTOS REGENERATIVOS ENDODÓNTICOS” (Revisión Bibliográfica)**, presentado por la odontóloga Diana C. Fernández P., titular de la C.I. V-17.316.944, como requerimiento para optar al título de especialista en Endodoncia.

Considero que dicho trabajo fue realizado bajo el rigor metodológico y reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a consideración, presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe. En la ciudad de Valencia, a los 02 días del mes de Septiembre del año 2019.

Liliana Jiménez A  
C.I. V-7047433  
Od. Especialista en Endodoncia  
Tutor de Contenido

## **Dedicatoria**

A mi esposo, hija y toda mi familia por ser el más grande apoyo, demostrarme amor sincero y motivarme constantemente durante esta aventura.

## Agradecimientos

A Dios por sus bendiciones, no desamparame y dame la fortaleza necesaria.

Quien a Dios tiene nada le falta.

A mi esposo Juan y mi hija Victoria por tener paciencia, por creer en mí y con mucho amor motivarme a decir si puedo y de esa forma seguir el camino.

A mis padres por ser mis pilares y ejemplos a seguir. Forjando desde muy pequeña los valores necesarios para convivir en una sociedad. Les debo todo lo que soy.

A mis hermanos y el resto de la familia por estar presente en momentos buenos y no tan buenos, brindando su apoyo incondicional.

A mis profesores por siempre tener una buena disposición, aportar sus conocimientos y compartir experiencias. En especial a la profesora Liliana por ser guía fundamental durante el Postgrado, aconsejarme, regalarme su valioso tiempo y bella amistad para cumplir de la mejor manera este proyecto.

A mis compañeras de Postgrado por ser un excelente equipo, que desde muy temprano supo comprenderse y coexistir, siendo únicas y responsables; naciendo bonitas amistades.

Al personal docente, administrativo y obrero por su grano de arena en pro a mi formación.

Y a todas las personas que de alguna manera, influyeron en que este sueño se hiciera realidad.

Muchas gracias.





UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
ÁREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN ENDODONCIA

## “NUEVAS TENDENCIAS DE ANDAMIOS EN LOS PROCEDIMIENTOS REGENERATIVOS ENDODÓNTICOS” (Revisión Bibliográfica)

**Unidad de Adscripción:** UNIMPA

**Línea de Investigación:** Biología Humana

**Temática:** Crecimiento Y Desarrollo **Subtemática:** Embriología, Fisiología, Histología Y/O Ultraestructura De Tejidos Sanos Y Patológicos (Endodoncia)

Autor: **Diana Fernández**

Fecha: **Octubre, 2019**

Tutor: **Liliana Jiménez**

### RESUMEN

La regeneración endodóntica (RE) se basa en el concepto de ingeniería tisular para restaurar el sistema de conductos a un estado saludable, buscando el desarrollo radicular continuo y del tejido circundante, e involucra componentes que incluyen células madre, factores de crecimiento y andamiajes, siendo estos últimos un elemento importante, sumamente estudiado, definido como el soporte, vehículo de entrega o la combinación de materiales y biomoléculas con tecnología avanzada que facilitan la migración, unión y transporte celular. Exhibiendo beneficios como la estimulación para la producción de colágeno, diferenciación celular, angiogénesis, propiedades antibacterianas y antiinflamatorias. La presente investigación documental de diseño bibliográfico tuvo como objetivo analizar las nuevas tendencias de andamios dentro de los procedimientos regenerativos endodónticos (PRE), a través de la descripción del papel que juegan los diferentes componentes de la triada, enumerando, y explicando la importancia de los diferentes andamios, y definiendo el de mayor ventaja. Basado en la revisión de libros y artículos de revistas científicas indexadas, a través de la búsqueda electrónica en PubMed, Sciencedirect, Medline, Scielo y Google Académico; se consideró que la vascularización inadecuada, infección, procedimientos engorrosos, degradabilidad incierta, baja estabilidad, rigidez y resistencia representan un desafío importante. **Conclusión:** los concentrados plaquetarios de segunda generación, más recientes y optimizados (L-PRF y A-PRF) son las matrices que liberan mayor cantidad de plaquetas y factores de crecimiento, son de fácil preparación, presentan un mejor comportamiento del linaje fagocítico, disminuyen edema y dolor postoperatorio, aportando mejores resultados dentro de los PRE. **Palabras clave:** regeneración endodóntica, células madre, factores de crecimiento, andamios, PRE, concentrados plaquetarios, L-PRF, A-PRF.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
ÁREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN ENDODONCIA

“NEW SCAFFOLDING TRENDS IN REGENERATIVE ENDODONTIC PROCEDURES” (Review)

**Unit of Ascription:** UNIMPA

**Line of Research:** Human Biology

**Thematic:** Growth and Development **Sub-thematic:** Embryology, Physiology, Histology and / or ultrastructure of healthy and pathological tissues (Endodontics)

**Date:** October, 2019.

**Author:** Diana Fernández

**Advisor:** Liliana Jiménez

**ABSTRACT**

Endodontic regeneration (ER) is based on the concept of tissue engineering to restore the canal system to a healthy state, seeking continuous root development and surrounding tissue, and involves components that include stem cells, growth factors and scaffolds, being the latter an important element, highly studied, defined as the support, delivery vehicle or the combination of materials and biomolecules with advanced technology that facilitate migration, binding and cell transport. Showing benefits such as stimulation for collagen production, cell differentiation, angiogenesis, antibacterial and anti-inflammatory properties. The objective of this documentary research of bibliographic design was to analyze the new scaffolding trends within the endodontic regenerative procedures (ERP), through the description of the role played by the different components of the triad, enumerating, and explaining the importance of different scaffolding, and defining the one with the greatest advantage. Based on the review of books and articles of indexed scientific journals, through electronic search in PubMed, Scienedirect, Medline, Scielo and Google Scholar; considering inadequate vascularization, infection, tedious procedures, uncertain degradability, low stability, stiffness and resistance to be an important challenge. **Conclusion:** the most recent and optimized second generation platelet concentrates (L-PRF and A-PRF) are the scaffolds that release more platelets and growth factors, are easily prepared, have a better phagocytic lineage behavior, decrease edema and postoperative pain, providing better results within the ERP.

**Keywords:** endodontic regeneration, stem cells, growth factors, scaffolds, ERP, platelet concentrates, L-PRF, A-PRF.

## ÍNDICE GENERAL

	<b>Pág.</b>
Resumen.....	vii
Abstract.....	viii
Introducción.....	1
Revisión Bibliográfica.....	7
Evolución del Desarrollo Radicular.....	7
Clasificación de Nolla.....	8
Etiologías y su Repercusión en el Desarrollo Radicular.....	9
Opciones Terapéuticas en el Manejo de Ápices abiertos.....	12
Apicogénesis y/o Apexogénesis.....	12
Apicoformación y/o Apexificación.....	15
Dientes Permanentes Necróticos con Desarrollo Radicular Incompleto..	18
Ingeniería Tisular: Una Nueva Opción Terapéutica.....	19
Regeneración Endodóntica.....	20
Triada de Ingeniería Tisular.....	22
Células Madre.....	23
Factores de Crecimiento.....	24
Andamios.....	25
Clasificación de los Andamios.....	28

Nuevas Tendencias de Andamios dentro de los Procedimientos Regenerativos Endodónticos.....	36
Evidencias Científicas Actuales.....	44
Discusión.....	52
Conclusiones.....	60
Recomendaciones.....	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

## TABLA DE IMÁGENES

Pág.

<b>Figura 1.</b> Avances en bioingeniería dental y su aplicación en ortodoncia y Ortopedia dentofacial.....	<b>24</b>
<b>Figura 2.</b> Eficacia del plasma rico en plaquetas como andamio en el tratamiento de endodoncia regenerativa.....	<b>29</b>
<b>Figura 3.</b> Evaluación clínica y radiográfica de la eficacia de una membrana de colágeno en endodoncia regenerativa: un ensayo clínico aleatorizado y controlado.....	<b>30</b>
<b>Figura 4.</b> Fibrina rica en plaquetas (FRP): un concentrado de plaquetas de segunda generación. Parte I: Conceptos tecnológicos y evolución.....	<b>38</b>
<b>Figura 5.</b> Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos.....	<b>39</b>
<b>Figura 6.</b> Comparación de dos técnicas quirúrgicas en el tratamiento de recesiones gingivales múltiples intercaladas con una combinación de A-PRF y L-PRF.....	<b>40</b>

## INTRODUCCIÓN

Dentro de las fases del estudio anatómico e histológico, uno de los más complejos es la odontogénesis, específicamente el desarrollo radicular y sistema de conductos radiculares.<sup>1</sup> En otras palabras, después de que la corona ha terminado su formación, en una etapa más avanzada, cuando el esmalte y la dentina han alcanzado la futura unión amelocementaria, la raíz dental comienza a formarse bajo la dirección e inducción de la vaina epitelial de Hertwig. Su maduración y posterior cierre apical ocurre a los tres años de erupción de la unidad dentaria en la cavidad bucal.<sup>2, 3</sup>

Cabe destacar que la patología pulpar como consecuencia de una caries, traumatismos, tratamientos ortodónticos, anomalías congénitas o por exposición pulpar mecánica (iatrogénica), pueden interferir en la formación normal de la raíz; la pulpa reacciona frente a cualquier agente patógeno sea físico, químico o bacteriano, cuyos estímulos pueden superar el límite de tolerancia fisiológica, produciéndose una respuesta inflamatoria, tal inflamación se caracteriza por el aumento de la cantidad de células y líquidos en la cavidad con elevación de la presión intrapulpar y la consiguiente compresión de sus elementos estructurales, lo que determina la aparición de las alteraciones pulpares.

Dependiendo de la intensidad y duración de los irritantes y de la resistencia del huésped, la patología pulpar puede variar desde una inflamación temporal o pulpitis reversible, hasta una inflamación grave y progresiva o pulpitis irreversible que evolucionará hacia la necrosis y por ende la destrucción de la vaina epitelial de Hertwig.<sup>3, 4</sup>

Dicha necrosis pulpar puede afectar a los dientes permanentes en desarrollo, deteniendo el crecimiento radicular continuo, y provocando un diente

inmaduro con ápice abierto. Y, por consiguiente, una inadecuada relación corona-raíz, generando una raíz frágil y débil, con paredes delgadas y divergentes, propensa a la fractura.<sup>3,5</sup>

Usualmente los dientes necróticos con ápices inmaduros pueden inducir a la aparición de una lesión periapical y en consecuencia estas condiciones dificultan la terapéutica endodóntica. Durante años el manejo tradicional ha sido mediante procedimientos de apicoformación o apexificación, ya sea a través de alternativa convencional a largo plazo con hidróxido de calcio [Ca (OH)<sub>2</sub>] o, a través de la aplicación de una barrera apical con agregado trióxido mineral (MTA) y, más recientemente, el uso de nuevos biocerámicos como el Biodentine.

Investigaciones reflejan que el rango de supervivencia de apexificaciones con MTA es mayor que con [Ca (OH)<sub>2</sub>], debido a que favorece la formación de tejidos duros en el área apical del diente inmaduro y necrótico, con la desventaja del cambio de color de la unidad dentaria. Mientras que, el Biodentine tiene un tiempo de fraguado más corto que el MTA y no afecta la estabilidad del color de la unidad dentaria.<sup>6</sup>

Sin embargo, ninguno de estos abordajes terapéuticos ha logrado la maduración apical, el grosor normal de las paredes radicales y tampoco la regeneración de tejidos vitales en el espacio del conducto radicular, haciendo el diente susceptible a la fractura. En atención a ello actualmente, se emplean procedimientos regenerativos endodónticos que favorecen la permanencia de la unidad dentaria en boca.

De acuerdo con la Asociación Americana de Endodoncia (AAE) la regeneración endodóntica es uno de los nuevos avances terapéuticos de mayor repunte en esta área, a fin de solventar las principales desventajas de la terapia convencional;<sup>7</sup> la cual se basa en la utilización del concepto de

bioingeniería tisular para restaurar la anatomía y funciones fisiológicas después del daño dental.<sup>8</sup> Dicho procedimiento involucra una serie de componentes que incluyen células madre, factores de crecimiento y andamiajes, siendo estos últimos un elemento importante que requieren de mayor investigación para el mejor desarrollo de la regeneración pulpar, que nos lleve a un tratamiento exitoso a largo plazo y por ende el mantenimiento del diente en boca.<sup>7</sup>

En tal sentido, los andamios son la combinación de materiales y biomoléculas con tecnología avanzada y tridimensional. También, se define como el soporte, vehículo de entrega o matriz facilitadora de la migración, unión o transporte de células o moléculas bioactivas utilizadas para reemplazar, reparar y regenerar tejidos.<sup>8</sup>

Uno de los primeros andamios que se utilizó en la endodoncia regenerativa fue el coágulo de sangre (CS) que se obtenía a través de la inducción de tejidos periapicales, conllevando al sangrado que posteriormente se convertirá en un coágulo estable en el interior del sistema de conductos radiculares. Ostby N 1961 asevera que el CS se transformaba en tejido de granulación y luego en tejido conectivo fibroso. Adicionalmente, se evidenció retorno de la circulación, regeneración ósea y aumento de la longitud radicular.<sup>9</sup>

De aquí parte que se generaran nuevas tendencias que han venido a favorecer los procedimientos regenerativos como fue el plasma rico en plaquetas (PRP). Martin G y col. 2013 realizan estudio histológico donde se evidenció la formación de un tejido mineralizado semejante al tejido cementoide / osteoide con pocos cementocitos y osteocitos, numerosos espacios irregulares con tejido conectivo vital, vasos sanguíneos y/o residuos necróticos. Concluyendo que el PRP tiene un concentrado de factores de crecimiento mayor al CS, mejora la cicatrización e induce a la regeneración.<sup>10</sup>



Paralelamente, He X y col. 2016 en una investigación experimental de fibrina rica en plaquetas (FRP) definen que es un andamio utilizado en la ingeniería tisular para la regeneración de diversos tejidos, como el perióstico, ligamento periodontal, tejido blando maxilofacial, pulpa dental y tejido del miocardio.<sup>11</sup> En el mismo orden de ideas, Zhou R y col. 2017, estudiaron la combinación de CS y FRP debido a que cumplen un rol satisfactoriamente; con la finalidad de evaluar la reparación periapical, desarrollo radicular y reforzamiento estructural dentario. Sin embargo, su combinación o la utilización de cada uno por si solo tienen resultados similares.<sup>12</sup> Por otro lado, Jamal M y col. 2018 evidenciaron que andamios a base de polímero como la policaprolactona (PCL) permiten que las células madre de la papila apical cultivadas en dicha matriz se puedan adherir, proliferar y diferenciar, sin la necesidad de utilizar ningún medio inductivo o factores de crecimiento.<sup>13</sup> Más recientemente, Ulusoy A y col. 2019 en un estudio compararon el CS, PRP, FRP y pellets plaquetarios como andamios en el tratamiento endodóntico regenerativo, afirmando que los concentrados plaquetarios permiten la exposición de mayor cantidad de factores de crecimiento por más tiempo, y a su vez, puede inducir un efecto regulador favorable sobre la actividad secretora de las células que se diferencian dentro del espacio del conducto radicular.<sup>14</sup>

Visto de esta forma, desde el primer andamio propuesto hasta la actualidad han sido muchos los avances relacionados con el desarrollo de matrices autólogas, sintéticas y combinadas para mejorar el éxito de estos procedimientos, que traen consigo un sin fin de beneficios, entre ellos, la estimulación para la producción de colágeno, diferenciación celular, angiogénesis, propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y el mantenimiento del diente en boca.<sup>15</sup>

En estos momentos existe diversa pero limitada información sobre la variedad de andamios utilizados a nivel internacional y nacional, sus

funciones, evolución clínica, beneficios, así como tendencias actuales que surgen cada día. Resultando de gran importancia ampliar y difundir el conocimiento relacionado, con la finalidad de seleccionar el más adecuado y obtener mejores resultados.

Con el desarrollo de la presente investigación de carácter novedoso se proporcionó un aporte de gran relevancia científica y académica a odontólogos, especialistas y residentes del área de postgrado de endodoncia, provocando estimular la apertura de nuevas líneas de investigación actualizadas. Asimismo, suministró evidencia cronológica y sistemática que permitió definir cuál es el andamio que mayores ventajas y beneficios trae consigo, estimulando su aplicación clínica, de esta manera, contribuye al desarrollo de futuras investigaciones quienes pueden profundizar sobre este tópico. Favoreciendo el restablecimiento de la salud bucal, bienestar y permanencia de unidades dentarias en boca.

El presente trabajo de investigación tuvo por objeto analizar las nuevas tendencias de andamios dentro de los procedimientos regenerativos endodónticos, a través de la descripción del papel que juegan los diferentes componentes de la triada de los procesos regenerativos endodónticos, enumerando, y explicando la importancia de los diferentes andamios, para definir el andamio que ofrece mayores ventajas.

Para tal fin, se realizó una revisión sistemática, enmarcada como una investigación cualitativa de tipo documental y diseño bibliográfico, bajo la modalidad de monografía, en forma de texto expositivo, de trama argumentativa, predominantemente informativo; organizado con la información rigurosamente seleccionada, la cual ha sido objeto de un profundo análisis crítico y reflexivo sobre la temática.

Las fuentes consultadas fueron, principalmente, libros y artículos de revistas científicas indexadas, encontrados a través de una búsqueda electrónica mediante PubMed, Sciencedirect, Medline, Scielo y Google Académico. De los resultados de dicha búsqueda, se seleccionaron metaanálisis, revisiones bibliográficas, estudios prospectivos, reportes de caso, series de casos y algunos estudios in vitro e in vivo. Para lo cual se utilizó la técnica de observación documental y así ejecutar la recolección, selección y análisis con el fin de presentar hechos y resultados que son relevantes para la investigación, y de igual forma generen validez, confiabilidad y credibilidad.

El presente trabajo está adscrito a la Unidad de Investigaciones Morfopatológicas (UNIMPA) y enmarcado dentro del campo de las Ciencias Odontológicas, pertenece al Área prioritaria de Salud Pública y Bioética, su Área disciplinar las Ciencias Morfofuncionales, Ciencias Morfopatológicas, Formación Integral de Hombre, Salud Odontológica Comunitaria, Odontología del Niño y del Adolescente, Prostodoncia y Oclusión y Estomatoquirúrgicas. Enmarcado en la línea de investigación Biología Humana, temática Crecimiento y Desarrollo, que comprende los cambios desde la histodiferenciación de los tejidos, maduración y posibles variaciones anatómicas y subtemática Embriología, Fisiología, Histología y/o Ultraestructura de tejidos sanos y patológicos.

## Revisión Bibliográfica

### *EVOLUCIÓN DEL DESARROLLO RADICULAR*

El establecimiento de una estructura invaginada llamada vaina epitelial radicular de Hertwig a partir del bucle o giro cervical dentario generalmente se considera como el comienzo de la formación radicular.<sup>16</sup>

Es decir, el desarrollo radicular se inicia cuando el depósito de esmalte y dentina alcanzan la futura unión amelocementaria, momento en el cual se completa la formación del patrón coronario. Este proceso es dirigido por la vaina epitelial radicular de Hertwig (HERS).<sup>17, 2</sup> En un principio, la vaina prolifera en sentido horizontal, para estrechar el gran espacio cervical que presenta el borde inferior de la corona. Este crecimiento epitelial toma el aspecto de un diafragma conocido como diafragma epitelial que mantiene un tamaño constante durante el desarrollo radicular y también juega un papel importante, porque determina la separación entre la papila y el tejido conectivo subyacente, que se interpone entre el borde inferior del germen dentario en desarrollo y el fondo de la canastilla ósea.<sup>18</sup>

Al proliferar en sentido apical, se cumplen dos funciones, por un lado, la vaina induce a la papila, específicamente las células de estroma mesenquimatoso para que se diferencien en la superficie de la periferia papilar, los odontoblastos radiculares que sintetizarán la dentina radicular y al mismo tiempo, a partir del tejido conectivo del saco o folículo dentario se diferencien los cementoblastos, fibroblastos y osteoblastos. Por otro lado, la función modeladora, va a determinar la forma, tamaño y número de raíces por medio del diafragma epitelial que adopta distintos aspectos, según el diente en desarrollo.<sup>16,18</sup>

Sin embargo, para que el desarrollo radicular ocurra es necesario una adecuada concentración de oxígeno, a través de un proceso complejo altamente regulado conocido como la angiogénesis, siendo una de sus importantes funciones la que ejerce sobre el mesénquima de la papila apical, al ponerse en contacto con la capa interna de la HERS induce a su diferenciación en odontoblastos.<sup>19</sup>

Durante el desarrollo de la dentición permanente, la maduración radicular y posterior cierre apical ocurre a los tres años después de la erupción dentaria; la pérdida de vitalidad durante este periodo impide el futuro desarrollo radicular y por consiguiente un diente permanente inmaduro.<sup>20</sup>

En este contexto, cualquier daño significativo o la supervivencia de la HERS después del traumatismo darán como resultado el cese total o parcial del futuro desarrollo radicular, y en consecuencia, una raíz delgada, débil y susceptible a la fractura bajo carga funcional, lo que conduce a una pérdida temprana de la unidad dentaria.<sup>21</sup>

En la endodoncia actual, los avances científicos han demostrado que los procedimientos endodónticos no quirúrgicos y convencionales en dientes inmaduros e infectados no es suficiente, debido a que se observó que no se promovía la regeneración de los tejidos y el desarrollo radicular. Asimismo, uno de los objetivos del tratamiento de dientes inmaduros es preservar la vitalidad y promover el desarrollo radicular o proceso reparativo, cuando los mecanismos fisiológicos no pueden ser posibles debido a necrosis o periodontitis apical.

#### *CLASIFICACIÓN DE NOLLA*

Para evaluar la detención del desarrollo radicular es de gran importancia el conocimiento de la calcificación o maduración radicular en sus diferentes estadios, y de esta manera proveer un índice más preciso en la determinación de la edad dentaria.<sup>22</sup>

La publicación de Nolla C. 1960 sobre el crecimiento y desarrollo infantil se llevó a cabo mediante un estudio radiográfico extenso en 50 niños (25 hembras y 25 varones), donde se establecen 10 estadios de maduración, que irían del estadio 0 en el que no se aprecia signo de calcificación al estadio 10 en el cual tendrá lugar el cierre apical.<sup>23</sup>

Por consiguiente la unidad dentaria erupciona cuando se encuentra en estadio 8, cuando la raíz presenta 2/3 de formación; al año de la erupción se encuentra en estadio 9 (con ápice abierto), deberán pasar de 3 a 4 años para que se considere un desarrollo radicular completo o estadio 10 (con constricción apical), mientras el diente erupcionado no termine su desarrollo radicular de forma completa es denominado diente inmaduro o con el ápice abierto, y si en este periodo la unidad se expone a algún traumatismo o a caries dental se verá afectado el desarrollo radicular por lo cual se requerirá de un tratamiento endodóntico que será determinado por la vitalidad o no del mismo.<sup>22</sup>

Esta investigación ha sido citada por varios investigadores alrededor del mundo por su alta precisión y credibilidad, refiriendo que el desarrollo dental tiene una correlación cercana a otras medidas de crecimiento. Así como también, se puede emplear en el área legal y forense.<sup>23, 24,25</sup>

### *ETIOLOGÍAS Y SU REPERCUSIÓN EN EL DESARROLLO RADICULAR*

El daño pulpar tiene diversas etiologías, siendo más común, traumatismos, caries y variaciones anatómicas en dientes inmaduros.<sup>26</sup>

En presencia de desafíos como la caries dental la pulpa radicular parece verse afectada. Las bacterias y sus subproductos invaden los túbulos dentinarios y los odontoblastos de la pulpa radicular pueden sufrir muerte celular, posiblemente por apoptosis. Este fenómeno puede ser causado por la difusión de los subproductos bacterianos, mediadores proinflamatorios, citoquinas o las especies aeróbicas reactivas a través del tejido conectivo pulpar.

Investigaciones histológicas de la respuesta pulpar a la caries mediana y profunda realizados casi exclusivamente en la dentina afectada y los tejidos adyacentes confinados a la cámara pulpar, se observaron cambios morfológicos. Sin embargo, un estudio reciente identificó que los cambios histopatológicos e histobacteriológicos ocurrieron en la pulpa radicular de dientes inmaduros. Estos cambios se identificaron en áreas que estaban alejadas del sitio de infección en la dentina coronal. Esto explica porque la difusión de toxinas y enzimas bacterianas desde el sitio de la infección, (comunicación entre caries y pulpa) hacia los tejidos apicales. Los tejidos irregulares calcificados, denominados dentina terciaria, están presentes extensamente en las paredes del conducto radicular; y se producen mediante el reclutamiento y la proliferación de células madre progenitoras derivadas de la pulpa que se diferencian en células mineralizadas odontoblásticas productoras de matriz de dentina. Estos tejidos tienen túbulos dentinarios reducidos e irregulares o completamente tubulares, y están separados de la dentina secundaria por una línea oscura.

Otras evidencias sobre la respuesta pulpar y de los tejidos apicales a la caries dental identificaron que en caso de que se genere una pulpitis

irreversible existe reducción en la celularidad de la papila apical y discontinuidad o ausencia de la vaina epitelial radicular de Hertwig. Mientras, que en caso de una necrosis pulpar hay colonización bacteriana (biofilm), no se logra distinguir la papila apical y la HERS está ausente.<sup>27</sup>

Por su parte, los traumatismos en dientes permanentes jóvenes pueden involucrar la pulpa, el ligamento periodontal, el hueso alveolar, la encía y otras estructuras asociadas. En el cual la respuesta pulpar va a comprender un proceso dinámico, donde en algunos casos se rompe la integridad de los tejidos involucrados.

En ese sentido, toda lesión traumática tiene un impacto directo sobre el estado de salud pulpar, creando una serie de respuestas que varían desde la formación de dentina terciaria, revascularización, calcificación de conductos, inflamación crónica, resorción radicular hasta una necrosis e infección subsecuente del sistema de conductos radiculares.

Los rangos de edad que son predominantemente afectados varían de 8 a 10 años. Siendo los incisivos centrales superiores los dientes comúnmente lesionados. En este rango de edad existe un desarrollo radicular incompleto, paredes dentinarias delgadas y ápice abierto, que en caso de progresar a necrosis pulpar trae como consecuencia la infección del sistema de conductos y el cese del desarrollo radicular.<sup>28</sup>

En ambos escenarios (caries o traumatismo) si el proceso inflamatorio se mantiene mediante un estímulo duradero y continuo no tendrá lugar ninguna curación y continuará un proceso inflamatorio activo provocando un diente inmaduro necrótico con ápice abierto y en el peor de las situaciones la pérdida temprana de la unidad dentaria.



En este contexto, cuando los estímulos superan el límite de tolerancia fisiológica puede conducir a la pérdida de vitalidad, el desarrollo de una periodontitis apical, la detención del desarrollo radicular, dando como resultado una proporción corona-raíz alterada, raíces cortas, paredes delgadas, divergentes, un mayor riesgo de fractura y por ende la pérdida de la unidad dentaria a temprana edad.<sup>26,27</sup>

Estudios científicos demostraron que dientes con cambios pulpaes reversibles e irreversibles muestran respuesta de forma similar al de la pulpa radicular. Entre ellas la presencia de tejido parecido al cemento celular, odontoclastos, fibras colágenas, dentina terciaria e infiltrado inflamatorio.

Los ápices abiertos proporcionan una ventaja para la revascularización de la pulpa en comparación con los ápices cerrados en dientes completamente desarrollados; pero las raíces incompletamente desarrolladas se convierten en una desventaja debido a la integridad estructural cuando se produce el cese del desarrollo radicular en casos de necrosis pulpar e infección del sistema de conductos radiculares. Dichas unidades tendrán un peor pronóstico debido a la falta de dentina radicular, con un impacto estético significativo y una implicación psicológica en un niño en crecimiento.<sup>28</sup>

Por consiguiente, la alta incidencia y prevalencia de caries y en menor porcentaje traumatismos dentoalveolares, exige a los profesionales en el área de endodoncia el manejo de técnicas o procedimientos que disminuyan los riesgos y posibles complicaciones que se puedan presentar a partir de estas lesiones.

## *OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL MANEJO DE ÁPICES ABIERTOS*

### *APICOGÉNESIS Y/O APEXOGÉNESIS*

Es muy frecuente presenciar fracturas coronarias producto de traumatismos dentales en edad de recambio, así como, caries profunda que afecta el complejo dentino pulpar, provocando inflamación en diente con ápice inmaduro. Generando exposiciones pulpares pequeñas o grandes, donde es importante, controlar el sangrado excesivo para conservar la vitalidad del diente, y colocar una barrera biocompatible que proteja el complejo pulpo-dentinario, lo mantenga libre de microorganismos y permita la colocación de un material restaurador definitivo.<sup>29,30</sup>

Es ahí, donde se promueve un proceso de apicogénesis, definida como una terapia cuya finalidad es preservar la vitalidad del tejido pulpar, de forma permanente o temporal, para inducir el correcto desarrollo y formación del tercio apical de la raíz dentaria.<sup>4,31,32</sup>

En ese sentido, el objetivo principal del abordaje es promover la reparación tisular y facilitar la formación de dentina reparativa para preservar la vitalidad del diente.<sup>30,29</sup>

Las unidades dentarias con ápices inmaduros y diagnósticos de vitalidad son más celular y poseen una alta vascularización que ayudan al resultado de esta técnica empleada, pudiendo recuperarse de las lesiones.<sup>33</sup>

Dependiendo de la extensión de la inflamación puede estar indicado el recubrimiento pulpar directo (RPD), la pulpotomía superficial o convencional.<sup>33</sup>

En caso de RPD la terapia se basa en cubrir el tejido pulpar sano expuesto con un material biocompatible para promover la reparación pulpar y generar dentina reparativa. La clave para el éxito se ha enfatizado en que debe ser

realizada solo en unidades dentarias (UD) asintomáticas e inmediatamente ser restauradas.

Por su parte, la pulpotomía parcial está indicada en UD permanentes con una exposición menor a 2mm, donde el sangrado se puede controlar entre 1-2 min. Estudios han demostrado que este procedimiento es más exitoso en exposición pulpar por traumatismos a diferencia de exposiciones por consecuencia de caries dental.<sup>34</sup>

En último término, la pulpotomía convencional es un procedimiento que consiste en la remoción total de la pulpa cameral, y de ser necesario extenderse hasta el conducto para llegar al tejido sano.

El sangrado suele controlarse con torundas de algodón bañadas en solución salina o hipoclorito de sodio (NaOCl). La herida pulpar luego se recubre con un material antes de restaurar la corona.

Los materiales de elección son el hidróxido de calcio (Ca (OH)<sub>2</sub>), MTA y más recientemente el Biodentine.

Existen estudios publicados donde comparan los resultados del RPD con Ca (OH)<sub>2</sub> y MTA, obteniendo una mejor capacidad de sellado y formación de puente dentinário con MTA, sin embargo, el Ca (OH)<sub>2</sub> sigue siendo el “gold estándar” por sus beneficios y bajo costo.

Actualmente se encuentran controversias relacionadas con el criterio clínico para aplicar estas terapias, asociadas al estado pulpar al momento del tratamiento, tiempo transcurrido desde el traumatismo, técnicas, materiales óptimos y resultados del procedimiento.<sup>30,35</sup>

El éxito se alcanza no solo por los avances en los materiales odontológicos, el conocimiento biológico y de la fisiología pulpar, sino también por la correcta selección de caso.

Adicionalmente, comprende un verdadero desafío determinar el estado del tejido pulpar en la profundidad del conducto radicular y es difícil predecir su capacidad de supervivencia. Por lo que es obligatorio realizar el control clínico y radiológico y, si no hay signos de formación continua radicular ni formación de una barrera cálcica en respuesta a la terapéutica, puede considerarse la apicoformación o procedimiento regenerativo endodóntico.<sup>31</sup>

#### APICIFORMACIÓN Y/O APEXIFICACIÓN

Procedimiento en el que el diente es inducido para formar una barrera calcificada en el extremo radicular. Esta barrera forma una matriz contra la que puede compactarse el material restaurador o de obturación del conducto radicular con el control de su longitud.

Tradicionalmente las unidades dentarias necróticas con ápice inmaduro han sido abordadas mediante esta técnica, ya sea a través de alternativa convencional a largo plazo con  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , cuyo propósito es inducir a la formación de un tejido o barrera calcificada a nivel apical, o mediante la aplicación de agregado trióxido mineral (MTA). En el primer caso, el procedimiento consistió en limpiar y obturar el conducto con  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , que se sustituía cada tres meses, y se inspeccionaba clínicamente (con la ayuda de gutapercha o una punta de papel o por inspección visual por microscopio) y radiológicamente para visualizar la formación de la barrera.<sup>31</sup>

La duración del tratamiento suele variar de 6 a 24 meses, ofrece un tasa de éxito aceptable, sin embargo las exigencias de cumplimiento para el paciente y los representantes en acudir a múltiples citas, la naturaleza porosa del

tejido apical formado, la dificultad para lograr un buen sellado, y con el riesgo de debilitamiento del diente, ya que el contacto prolongado con el  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  puede alterar las propiedades físicas, específicamente la dureza de la dentina, hacen que las paredes radiculares se tornen aún más frágiles y susceptibles a la fractura radicular cervical.<sup>36-39</sup>

En el caso de la aplicación de MTA, Torabinejad et al. 1999 plantearon el uso de este material como método alternativo para favorecer la apicoformación, con la intención de evitar los inconvenientes asociados al tratamiento de largo plazo con  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . Consiste en la creación de una barrera rápida y artificial, mediante la colocación y compactación del material, originando un tapón o plug de 4-5mm en la porción apical, y donde es necesario tomar radiografías para confirmar la posición del MTA y la calidad de reparación.<sup>40,44</sup>

Esta técnica ofrece ventajas sobre la apicoformación tradicional, ya que reduce el número de sesiones de tratamiento y favorece a la regeneración de tejidos perirradiculares, en consecuencia, un mejor sellado biológico y adaptación marginal.

Asimismo, el rango de supervivencia de apexificaciones con MTA es mayor que con  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , debido a que apoya la formación de tejidos duros en el área apical del diente inmaduro y necrótico.<sup>6</sup>

Sin embargo, presenta desventajas como la decoloración, difícil manipulación y tiempo de fraguado prolongado. Además, no reduce la susceptibilidad a la fractura ni permite la continuación del desarrollo radicular.<sup>40,42,43</sup>

Es por ello, que en la búsqueda de un material más versátil introducen el Biodentine en el 2009 por la casa Septodont. Es un cemento bioagregado,

bioactivo y biocompatible sustituto de la dentina que viene en capsulas que se mezclan en amalgamador. Presenta un tiempo de fraguado más corto que el MTA (12 minutos) y mejores propiedades mecánicas, haciendo fácil su manipulación. Asimismo, se coloca el material, creando un tapón apical de aproximadamente 5mm.<sup>44,41</sup>

Al exponerse a líquidos tisulares induce a la aposición de hidroxiapatita mediante un mecanismo donde los iones de calcio en conjunto con el grupo Si-OH inducen al cierre apical a través de la deposición de la hidroxiapatita en la superficie de cemento radicular, sin provocar una reacción inflamatoria significativa, confirmada mediante estudios histológicos.

Por su parte, Lee et al. 2014 hace referencia que cuando este material esta contacto con las células madres mesenquimales inducen a la diferenciación osteoblástica. Mientras que otros estudios indican que al haber presencia de cemento a base de silicato de calcio puede inducir a las células madre de la papila apical (SCAP) y a los factores de señalización a la diferenciación celular específica.<sup>45</sup>

Las numerosas ventajas que ofrece Biodentine como, mayor aposición de hidroxiapatita en comparación al MTA, estabilidad del color, baja citotoxicidad, fácil preparación, manipulación y corto tiempo de fraguado, la hacen un material de elección, sin embargo, limitaciones como una baja radiopacidad, similar a la dentina, dificulta su distinción radiográficamente.<sup>41</sup>

A pesar de que estos tratamientos conllevan a la resolución de signos y síntomas de la patología proveen poco o ningún beneficio para devolver las defensas, nocicepción, aumento de grosor de paredes dentinarias y desarrollo radicular normal, aumentado el riesgo a la fractura.<sup>5</sup>

## *DIENTES PERMANENTES NECRÓTICOS CON DESARROLLO RADICULAR INCOMPLETO*

Podría argumentarse que los dientes permanentes maduros pueden sobrevivir toda la vida sin el soporte de una pulpa vital. En el diente permanente inmaduro, el futuro no es tan seguro.<sup>31</sup>

Cuando los dientes permanentes erupcionan están desarrollados en un 60 a 80% con respecto al depósito de dentina y la longitud radicular.<sup>46</sup> La afección y pérdida prematura de una pulpa funcional, como resultado de un traumatismo, caries o anomalías congénitas devengan en una necrosis pulpar.<sup>47</sup>

En otras palabras, el esmalte del diente recién erupcionado no tiene una máxima incorporación de fluoruro. Este elemento unido a las actividades entusiastas del niño y adolescente hacen que el diente sea susceptible al trauma y a la caries dental.<sup>46</sup>

Es así como se detiene el desarrollo radicular. Más específicamente, la detención en la formación de dentina y maduración fisiológica apical produce un diente frágil con afectación de la relación corona/raíz, paredes dentinarias delgadas y frágiles, longitud radicular reducida y una raíz de base amplia, con frecuencia divergente y forma troncocónica dificultando los procedimientos endodónticos convencionales y restauradores.<sup>48</sup>

En consecuencia, las características anatómicas particulares de la unidad dentaria necrótica con ápice inmaduro hacen complicado su manejo clínico resultando difícil la desinfección e instrumentación eficiente de los conductos.<sup>49,50</sup>

Asimismo, el foramen abierto y la ausencia de la constricción apical no proporcionan la defensa anatómica, haciendo difícil mantener el tratamiento

endodóntico dentro de los límites del conducto e imposibilitando la obturación en forma tridimensional.

Desfavorablemente, al no existir contención para los materiales de obturación, estos pueden ser extruidos con facilidad, generando reacciones de cuerpo extraño y comprometiendo un adecuado sellado apical, con la consecuente afectación de los tejidos de soporte dental.<sup>51,42,48,52</sup>

Por otro lado, aunque se superen las dificultades mencionadas, las raíces de estos dientes son de paredes delgadas y frágiles. Como resultado, existe una alta predisposición a la fractura durante el tratamiento, ya sea durante el procedimiento de compactación, o durante la función al recibir cargas oclusales, lo que implica la pérdida prematura de la unidad dentaria.<sup>53,54</sup>

Es por ello que se recomienda evitar el tratamiento endodóntico convencional, ya que sus resultados son impredecibles.<sup>55,17</sup> Representando un desafío para el profesional de la odontología, especialmente los endodoncistas y odontopediatras a quienes por lo general le son referidos estos casos.<sup>56,57</sup>

Con respecto a lo antes mencionado, el principal objetivo es proteger la supervivencia de la pulpa a un estado funcional hasta que se complete el desarrollo dental. Sin embargo, si no se cumple en su totalidad, diversas investigaciones han desarrollado técnicas como la apicoformación y más recientemente los procedimientos regenerativos endodónticos.<sup>54,50</sup>

### *INGENIERÍA TISULAR: Una Nueva Opción Terapéutica*

Durante el año 1993 se definió, asimismo, como un campo interdisciplinario que aplica los principios de ingeniería y ciencias de la vida al desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren las funciones tisulares.<sup>61</sup> Sin embargo, en el año 2005 la redefinen como la comprensión



de los principios del crecimiento del tejido y su aplicación para producir tejido de reemplazo funcional para su uso clínico.<sup>59</sup>

Tiene por objeto lograr la restauración funcional de la estructura fisiológica y tisular para la reparación de tejido deteriorado o dañado debido a anomalías congénitas, cáncer, enfermedades infecciosas o traumatismo. Convencionalmente se cree que la ingeniería tisular requiere de tres elementos importantes: señalización para los progenitores / células madre, morfogénesis y andamios de los componentes de la matriz extracelular.<sup>60</sup>

Otros autores hacen referencia de que se basa en la identificación de las células apropiadas, en el desarrollo de andamios conductores y en la comprensión de las señales morfogénicas necesarias para inducir a las células a la regeneración de tejidos u órganos.<sup>61</sup>

### *REGENERACIÓN ENDODÓNTICA (RE)*

Actualmente la RE es una alternativa y uno de los desarrollos más emocionantes en el área de endodoncia. A fin de solventar las principales desventajas de la terapia convencional.<sup>62</sup>

Los principios de la medicina regenerativa se pueden aplicar a la endodoncia con base en la ingeniería tisular. Entendiendo por la misma como un procedimiento cuyo objetivo es regenerar una pulpa funcional que genere nueva demanda dentinaria y que sea capaz de responder a un estímulo nocivo.

En otras palabras, la regeneración endodóntica utiliza el concepto de ingeniería tisular para restaurar los conductos radiculares a un estado

saludable, lo que permite el desarrollo radicular continuo y del tejido circundante.<sup>63</sup>

En este procedimiento se logra reemplazar la pulpa necrótica con andamios y factores de crecimiento que favorecen la curación, y terapias celulares con el objeto de regenerar nueva pulpa y dentina dentro del sistema de conductos radiculares.<sup>64</sup>

Evidencias internacionales como Jadhav y col. 2012 definen la RE como un procedimiento endodóntico diseñado para dientes permanentes jóvenes inmaduros necróticos y con periodontitis apical, con el fin de restablecer la vitalidad, reparación, regeneración de tejidos, desarrollo radicular y cierre apical.<sup>62</sup>

Por su parte, Iwaya y col. 2001 reportan que, durante la RE, la desinfección del sistema de conductos radiculares es el aspecto más importante y que en conjunto con otros elementos favorecen al engrosamiento de paredes dentinarias, continuación del desarrollo radicular y restauración de la vitalidad pulpar. Por lo que es el tratamiento de elección ofreciendo resultados idóneos muy por encima de la apicoformación.<sup>62</sup> Mientras que Méndez y col. 2014 concluyen que los dientes permanentes con formación radicular incompleta ofrecen un reto importante en la práctica de endodoncia, lo que exige un manejo diferente al tratamiento endodóntico convencional; no obstante, el procedimiento es algo impredecible, por lo que se requiere establecer protocolos estandarizados.<sup>64</sup>

Soares y col. 2013 reportan que la RE inducirá el cierre apical en corto tiempo; sin embargo, se necesitan más estudios que caractericen el tipo de tejido desarrollado para comprender el mecanismo de revascularización pulpar; para la aplicación clínica de esta terapia.<sup>66</sup>

En el mismo orden de ideas, Hernández A. 2016 establece que la RE es un tratamiento conservador y clínicamente exitoso, porque se produce la resolución de la periodontitis apical y el silencio clínico.<sup>50</sup> Mientras que Facchin C y col. 2018 enfatizan que durante el procedimiento es necesario realizar una instrumentación mínima, ya que preparar excesivamente las paredes dentinarias, comprometería la integridad de la estructura radicular y además formaría barrillo dentinario dentro los túbulos dificultando la desinfección profunda del sistema de conductos radiculares. Este elemento unido a la creación de una matriz o andamio y un sellado coronal hermético son fundamentos clínicos indispensables en la terapéutica. Dejando en evidencia que es una alternativa en el campo de la endodoncia, que puede preservar un diente funcionalmente en boca.<sup>67</sup>

En este sentido, haciendo un recuento de las evidencias científicas se puede concluir que ello resulta ser uno de los avances más notables en nuestra especialidad, basándose en la utilización del concepto de bioingeniería tisular diseñada para restaurar la anatomía y funciones fisiológicas después del daño dental, tales como nocicepción y competencia inmune en dientes necróticos y con sistema de conductos radiculares infectados. Permitiendo la continuación del desarrollo radicular y tejidos circundantes.<sup>62, 68,69 ,63</sup>

Sin embargo, para que estas funciones se lleven a cabo se reconocen tres componentes necesarios, que son: a) las células madre b) las moléculas de señalización o factores de crecimiento y c) un andamio o soporte físico que pueda apoyar el crecimiento y diferenciación celular.<sup>62, 68,69, 63, 65</sup>

### *TRIADA DE LA INGENIERÍA TISULAR*

Resulta importante conocer el papel que juega cada uno de los componentes que conforma la triada de los procesos regenerativos endodónticos ya que son necesarios e indispensables en esta terapéutica.

### *Células Madre*

Las células madre indiferenciadas cumplen un rol fundamental en la regeneración de los tejidos y en la capacidad de autoreparación del organismo, ya que permiten conformar estructuras biológicas complejas muy alejadas de las generadas por el clínico; como es el caso de tejidos duros presentes en el muñón pulpar y los tejidos periapicales. Adicionalmente, la definen como una célula mesenquimática multipotente de origen postnatal, con propiedades paracrinas, capaz de dividirse continuamente y producir una progenie celular que puede diferenciarse en diversos tipos de células y tejidos, constituyendo lo que se conoce como diferenciación multilinaje.<sup>70</sup>

En ese mismo orden de ideas, las células madre en un principio están indiferenciadas, manteniendo su fenotipo hasta que son expuestas a una señal apropiada que estimula la diferenciación y de esta forma generan su función específica.

Dentro de estas células se ubican las de la pulpa dental (DPSC), la de los dientes primarios exfoliados (SHED), de la papila apical (SCAP), del ligamento periodontal (PDLSC), las del folículo de la pulpa dental (DFSC), la de las glándulas salivales (SGSCs), las del epitelio oral (OESC), las mesenquimales derivadas de la encía (GMSCs), las del germen dentario (TGPCs), las de la médula ósea (BMSC), las derivadas del periostio (PSCs) y las hematopoyéticas (HSCs).<sup>71-74</sup> Fig1.

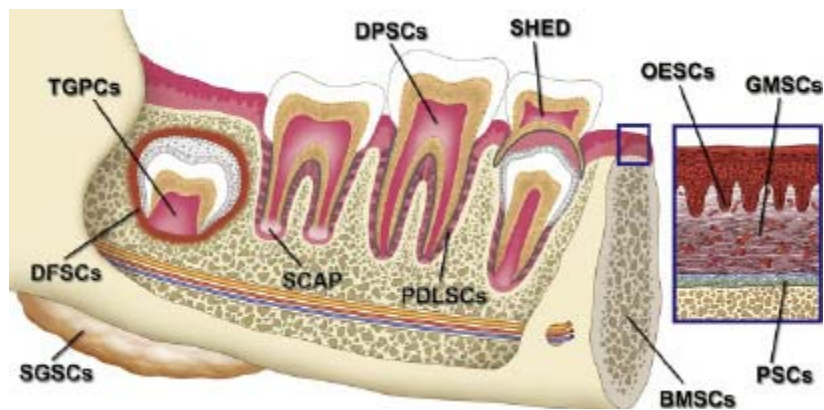


Fig 1. Avances en bioingeniería dental y su aplicación en ortodoncia y ortopedia dentofacial: Una revisión de literatura. Tomado de Caicedo C.<sup>73</sup>

### *Factores de Crecimiento*

También conocidas como proteínas extracelulares o polipéptidos que al unirse a su receptor modulan funciones, mantienen la supervivencia celular y actúan como factores de vida y estímulo a la migración, proliferación, diferenciación y apoptosis, hacia fenotipos angiogénicos, neurogénicos y de mineralización, controlando el ciclo celular.<sup>75,74</sup>

En ella se ubican los factores de crecimiento fibroblástico (FGF), de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), derivado plaquetario (PDGF), angiogenina angiopoyetina-1 (ANG-1), proteína inflamatoria de macrófago-2 (MIP-2), insulínico (IGF), vascular endotelial (VEGF) y de necrosis tumoral (TNF). Entendiendo que estos factores no sólo se encuentran en la papila apical sino también en la matriz extracelular dentinaria (ME).<sup>76,77</sup>

Adicionalmente pueden derivar de células residentes (interacciones paracrinas), y tejidos mineralizados circundantes. La dentina por si sola ha sido reconocida como la mayor fuente de señales morfogenéticas que modulan los procesos de la dentinogénesis reparativa y reaccionaria. Estas

proteínas pueden mobilizarse por la desmineralización dentinaria observada durante la progresión de una caries. Asimismo, el EDTA los puede liberar debido a su acción quelante. El hidróxido de calcio utilizado para el recubrimiento pulpar directo puede liberar estos factores de crecimiento que tienen potencial regenerativo.<sup>78</sup>

### *Andamios*

Se definen como una matriz extracelular que genera la inducción permisiva o soporte estructural a las células involucradas en la regeneración del tejido afectado, a fin de dirigir el crecimiento celular y facilitar la formación de las células y tejidos adyacentes.<sup>79</sup> Por su parte, la Asociación Americana de Endodoncia lo define como una red que proporciona un marco para que las células madre crezcan y ocurra la regeneración pulpar.<sup>7</sup>

En tal sentido, el andamio es la combinación de materiales y biomoléculas con tecnología avanzada y tridimensional. También, se especifica como el soporte, vehículo de entrega o matriz facilitadora de la migración, unión o transporte de células o moléculas bioactivas utilizadas para reemplazar, reparar y regenerar los tejidos.<sup>54</sup> Adicionalmente, trae consigo beneficios como la estimulación para la producción de colágeno, diferenciación celular, angiogénesis, propiedades antibacterianas y antiinflamatorias.<sup>15</sup>

Gathani K y col. 2016 refieren que los andamios son biomateriales sólidos y porosos que pueden unir o localizar selectivamente las células, contener factores de crecimiento y sufrir biodegradación a lo largo del tiempo.<sup>80</sup>

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.<sup>81</sup>

Se clasifican de acuerdo al tipo: en natural como el colágeno, coágulo de sangre, plasma rico en plaquetas, entre otros y en sintético como, por ejemplo, el ácido poliláctico, poliglicólico, membranas elaboradas con biomateriales e hidrogeles y en híbridos o combinación de ambos tipos de matrices.<sup>63,75</sup>

La matriz o andamio debe reunir los siguientes requisitos:

- 1.- ser biocompatible
- 2.- completamente reabsorbible o biorreabsorbible
- 3.- altamente poroso
- 4.- físicamente resistente
- 5.- tener capacidad de reemplazo
- 6.- poseer propiedades mecánicas para soportar la reconstrucción de defectos
- 7.- proporcionar una posición correcta de la ubicación celular
- 8.- promover las interacciones celulares-biomateriales, la adhesión celular y la deposición de ME
- 9.- provocar un grado mínimo de inflamación o toxicidad in vivo.
- 10.- contar con una microarquitectura para la distribución del estrés
- 11.- ser osteoinductor para la diferenciación osteogénica
- 12.- permitir el transporte de nutrientes, gases y factores reguladores, así como, propiedades en su superficie que permitan la supervivencia, proliferación y diferenciación celular
- 13.- debe ser plástica para adaptarse con facilidad a las formas estructurales
- 14.- debe proporcionar un soporte mecánico para mantener un espacio acorde al tejido en formación y permitir una correcta distribución y flujo de células.

La interacción superficial matriz-células debe permitir el crecimiento y mantener la función de las células diferenciadas y del tejido circundante.<sup>75,80,78,82</sup>

En el caso de estar constituida por biomateriales, debe ser fácilmente esterilizable y tener la habilidad para coexistir e interactuar en la presencia de tejidos específicos o sistemas fisiológicos como sangre, fluidos intersticiales, moléculas y células inmunes sin infligir un daño intolerable. Luego de la degradación del sustrato biomaterial, debe quedar, en el lugar, un tejido totalmente normal.<sup>75,79</sup>

No obstante, otros estudios definen los andamios como la combinación de materiales y biomoléculas con tecnología avanzada y tridimensional. También, hacen referencia a que es un soporte, vehículo de entrega o matriz facilitadora de la migración, unión o transporte de células o moléculas bioactivas utilizadas para reemplazar, reparar y regenerar los tejidos.<sup>54</sup>

Resulta importante señalar que los andamios varían ampliamente; Según su estructura y arquitectura, pueden ser fibrosos o esponjosos con un tamaño de poro y porosidad variable.<sup>83</sup> En función a sus propiedades, los andamios pueden tener administración variable de fármacos, comportamiento celular, comportamiento in vivo y propiedades biofísicomecánicas distintas.<sup>71</sup>

Actualmente se han diseñado andamios inteligentes con la incorporación de moléculas bioactivas, nanopartículas y el uso de modificaciones personalizadas de las propiedades físicas y químicas. Las deficiencias típicas de los andamios tradicionales incluían infecciones relacionadas con el material, fallas mecánicas y reacciones inmunológicas adversas con el huésped. Por lo que en estudios recientes se ha propuesto desarrollar construcciones novedosas de andamios inteligentes que instruyen e inducen



efectos en las células para mejorar la eficacia de la regeneración de tejidos.<sup>84,83</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LOS ANDAMIOS

### NATURALES:

#### *Coágulo de Sangre*

Sirve como matriz para la adhesión entre las integrinas de la superficie celular y el coágulo de fibrina que expresa la proteína que contiene la secuencia de ácido aspártico-arginina-glicina.<sup>63</sup> Permitiendo, que se regeneren nuevos tejidos en el conducto radicular (longitud y grosor de las paredes). En lugar de usar el hidróxido de calcio  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  como medicamento intraconducto entre las consultas para desinfectar e inducir la formación de una barrera apical.<sup>5</sup> Adicionalmente, la matriz es un reservorio rico en factores de crecimiento que juega un rol importante en la diferenciación celular y en la promoción de regeneración tisular.<sup>10,85</sup>

Sin embargo, la formación del coágulo de sangre intraconducto no siempre es predecible debido a que el sangrado puede verse reducido entre citas con la colocación de medicación como el  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  ya que puede provocar coagulación periapical necrótica, al no tomar precaución y extender la medicación hacia el tercio apical. A su vez, la formación del coágulo de sangre puede verse comprometida por el vasoconstrictor contenido en el anestésico local por lo que se recomienda al realizar este procedimiento utilizar anestésico local sin vasoconstrictor y permitir que el sangrado alcance un nivel de 3mm por debajo de la unión cemento esmalte dejando pasar un tiempo de 15 minutos para la posterior formación del coágulo de sangre.<sup>62, 86, 84, 87</sup> Fig. 2.



Fig 2. Efficacy of Platelet-rich Plasma as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. Tomado de Bezgin T <sup>84</sup>

En último término, es bien conocido que la concentración de factores de crecimiento para este andamio es limitado y que después de la formación del coagulo los eritrocitos pueden sufrir necrosis y afectar sus propiedades.<sup>62</sup>

#### *Membrana colágena*

Fue introducida en el 2008 para evitar el colapso del agregado trióxido mineral (MTA) y para servir como andamio permitiendo la neoformación de tejido en el espacio pulpar en casos donde no se podía inducir al sangrado. Sin embargo, para citar estudios clínicos no aleatorizados han provisto de evidencia persuasiva de la eficacia de la membrana colágena en la inducción de la maduración radicular.<sup>88</sup>

Ahora bien, el Bio-Gide resulta ser una membrana colágena pura, absorbible, utilizada ampliamente como un andamio en la regeneración de tejido periodontal. Consiste en la extracción de colágeno tipo I y III de cerdos en cuarentena y refinados para eliminar antígenos, no tienen efecto sensibilizante antigénico.

Experimentos han demostrado que puede promover la adherencia, migración, proliferación y diferenciación de células ectomesenquimáticas. Además, posee muchas ventajas como la habilidad de estabilizar el coágulo de sangre, mantener niveles de factores de crecimiento y promover la regeneración tisular. Por lo tanto, su uso en regeneración endodóntica resulta deseable, especialmente en casos donde no se puede inducir un sangrado suficiente en el espacio pulpar. El uso de membrana colágena Bio-Gide no mejora significativamente la tasa de éxito en el tercio apical radicular, pero promueve el desarrollo de las paredes dentinarias en el tercio medio radicular.<sup>88</sup> Fig 3.

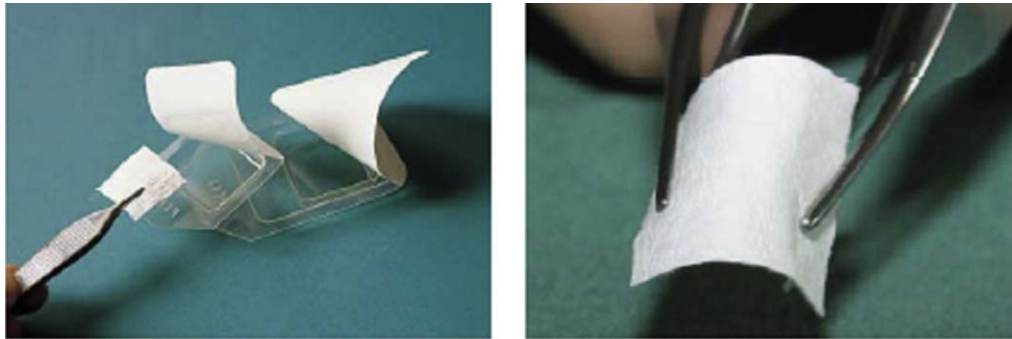


Fig 3. Clinical and Radiographic Assessment of the Efficacy of a Collagen Membrane in Regenerative Endodontics: A Randomized, Controlled Clinical Trial. Tomado de Jiang X<sup>88</sup>

Sin embargo, de acuerdo a ciertos estudios las almohadillas de colágeno han sido sugeridas como andamio en procedimientos de regeneración endodóntica, pero son biológicamente inactivas, no contienen factores de crecimiento y no juegan un rol significativo en la estimulación y proliferación celular.<sup>71</sup>

### *Chitosan*

Constituye un elemento estructural del exoesqueleto de los crustáceos y de la pared celular de los hongos. Muestra actividad antibacterial, aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina y permite la proliferación odontoblástica y fibroblástica. Adicionalmente, no induce una respuesta inflamatoria aguda o crónica. Es biodegradable, permitiendo que el tejido reparado reemplace al biomaterial. Presenta propiedades biomecánicas adecuadas; facilitando la bioactividad adjunto a los tejidos blandos y duros; es osteoinductor, y con potencial angiogénico. El quitosán puede reemplazar los tejidos faltantes, dañados y órganos, promueven la adhesión y la proliferación celular, y aceleran la regeneración de tejidos.<sup>22</sup>

No obstante, presenta desventajas importantes ya que afecta la formación de porosidades en los andamios, influyendo a nivel biológico y mecánico. Y algunas modificaciones químicas de su estructura podrían inducir toxicidad.<sup>79</sup>

#### *Ácido hialurónico*

Glicosaminoglicano que juega un rol importante en el mantenimiento de la organización morfológica mediante la preservación de espacios extracelulares. Esto apoya la osteogénesis y facilita la condrogénesis.

Presenta como ventaja contribuir en la diferenciación de células mesenquimáticas a odontoblastos, en la formación de matriz dentinaria y pulpa dental. Es biocompatible, biodegradable, bioactivo, no inmunogénico, y no trombogénico, juega un papel beneficioso en la reparación y se puede utilizar como un andamio inyectable o también como esponja.

Tiene como inconveniente ser altamente soluble en agua, se degrada rápidamente por enzimas como la hialuronidasa, especialmente cuando no está en forma de hidrogel y carece de integridad mecánica en medios acuosos. Sin embargo, estos inconvenientes pueden superarse mediante enlace cruzado y modificación del ácido hialurónico.<sup>79</sup>

### *Membrana Amniótica*

Es un andamio basado en la placenta. Ha sido ampliamente utilizado en el campo médico debido a su proliferación celular y capacidad de regeneración. Constituye la capa más interna de la placenta y está compuesta de una sola capa epitelial, una gruesa membrana basal y un estroma avascular. Se ha empleado clínicamente para la regeneración tisular guiada en la cirugía endodóntica y actualmente en los PRE.

Chen y col. 2012 han demostrado que modula el entorno para que las células madre de la papila apical muestren diferenciación osteogénica.<sup>89</sup>

Tiene la propiedad de ser biológicamente activo, debido a la presencia de factores de crecimiento, a su vez, posee la capacidad de mejorar la epitelización, es antiinflamatorio y no presenta inmunogenicidad, por el cual consigue eliminar cualquier contaminante potencial.

No obstante, se requieren estudios histológicos adicionales para evaluar la naturaleza del tejido formado para así determinar el éxito histológico.<sup>90</sup>

### *Alginato*

Es un polisacárido natural, tiene una excelente biocompatibilidad, suavidad de gelificación y baja inmunogenicidad. Experimentos en pulpa dental de ratas, células derivadas y células de la DPSC después de haber sido sembradas en andamios de alginato han demostrado resultados prometedores en la formación de células parecidas a los odontoblastos y calcificaciones similares a las de los dientes, es decir hidroxipatita.<sup>91</sup>

De igual forma, induce a la proliferación y diferenciación de preosteoblastos en osteoblastos.<sup>92</sup>

Actualmente, se ha combinado con otras matrices, como el colágeno, para formar hidrogeles, obtener una fácil manipulación y propiedades elásticas apropiadas.<sup>93</sup>

#### *SINTÉTICOS:*

##### *Ácido poliglicólico (PGA)*

Se lo identifica como un polímero sintético conducente para la proliferación celular. A su vez, mejora el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y la diferenciación odontogénica de fibroblastos.

Adicionalmente es no tóxico, biodegradable, y permite la manipulación precisa de la fisicoquímica.

El PGA se ha utilizado como un andamio artificial para trasplante celular, y se degrada a medida que las células excretan matriz extracelular.<sup>94, 84,80</sup>

Presenta como inconveniente la posibilidad de una respuesta inflamatoria por parte del huésped y la disminución del pH debido a la acidificación del medio por la degradación hidrolítica de subproductos.<sup>80</sup>

##### *Ácido Poliláctico (PLA)*

Polímero biodegradable capaz de producir un tejido similar a la arquitectura y población celular del tejido pulpar.

Las propiedades de estos andamios sintéticos pueden ser controladas por medio de la técnica de preparación.<sup>71</sup> A su vez presentan rigidez mecánica, porosidad y microestructura. El PLA es muy fuerte y es aplicado sobre todo en casos donde es importante la resistencia estructural. Sin embargo, presenta la misma desventaja que el ácido poliglicólico.<sup>80</sup>

##### *Policaprolactona (PCL)*

Es un polímero sintético biocompatible utilizado en la regeneración tisular, así como en el campo de la medicina y la odontología. Se prepara a través de la técnica de lixiviación.<sup>13</sup> Estudios como los de Conte y cols. 2018 refieren que provoca la diferenciación odontogénica de las células de la pulpa dental humana (DPSC).<sup>95</sup> También, comprende buenas propiedades mecánicas como una alta resistencia a la fractura. Indicado para la regeneración ósea, vascular, nerviosa, de ligamento y cartilaginosa.<sup>80,95</sup>

Presenta como desventaja su lenta degradación, baja resistencia a la tracción y efecto hidrófobo, limitando funciones celulares por lo que es necesaria la adición de polímeros naturales para lograr una mejor adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular.<sup>96</sup>

#### *Cerámicos bioactivos*

Son cerámicos biocompatibles de fosfato cálcico como la hidroxiapatita, el fosfato beta tricálcico, el fosfato cálcico bifásico y el silicato cálcico. Promueven la regeneración ósea. Son química y estructuralmente similares al hueso nativo, con alta rigidez mecánica y resistencia a la deformación. Sus gránulos tridimensionales proveen un sustrato para las células madre, crecimiento y diferenciación celular. Tiene como desventaja su tiempo de uso debido a su fecha de expiración. Asimismo, las partículas no son uniformes en tamaño y forma y el control de la porosidad, dificultando el modelado y tasa de degradación.<sup>85, 86,81</sup>

#### *Vidrio Bioactivo*

Un grupo de materiales sintéticos de superficie reactiva con una estructura amorfa y alta fuerza mecánica. Han sido sugeridos en procedimientos regenerativos endodónticos aquellos que se los obtienen a base de borato y borosilicato. Su degradación lo convierte en una sustancia similar al ácido

hialurónico capaz de unir tejidos duros y blandos y de liberar iones que contribuyen a la osteogénesis y angiogénesis.<sup>85, 86</sup>

### *HÍBRIDOS:*

#### *Hidrogeles*

Se conocen como redes hidrofílicas, biocompatibles, biodegradables e inyectables a base de polímeros. Presentan características físicas similares a los tejidos blandos, como lo es el de la pulpa dental. Debido a su alto contenido de agua ( $\geq 90\%$ ), provee una matriz húmeda estable y flexible con adecuada porosidad para la difusión de oxígeno, nutrientes, metabolitos y residuos celulares. Son una estructura eficiente por su parecido al ambiente natural que promueve el comportamiento de expresión celular, así como también, por la liberación e incorporación de agentes biológicos importantes para mejorar la revascularización del conducto radicular, la migración de células madre y por ende la regeneración simultánea del complejo dentinopulpar.<sup>97,92,98</sup>

De acuerdo a su composición se pueden clasificar en naturales, sintéticos, híbridos y biomiméticos.<sup>99</sup>

En el caso de ser híbridos al ser mezclado con alginato se ha evidenciado que induce a la adhesión, proliferación y diferenciación osteogénica de los preostoblastos. Esto se debe a sus propiedades mecánicas y similitud a la matriz extracelular.<sup>92</sup>

A diferencia de cuando es mezclado con nanocristales de celulosa (NCsC) mejora la estabilidad ante la degradación enzimática e hidrolítica. Mientras, que cuando se mezclan con concentrados plaquetarios de lisado libera factores de crecimiento pro-angiogénicos y quimiotácticos (PDGF, VEGF).



El comportamiento viscoelástico dinámico, la porosidad y estabilidad del andamio va a depender de la mezcla o incorporación de los componentes, favoreciendo tener un grado de control sobre el hidrogel.<sup>97</sup>

Sin embargo, presenta como desventaja su baja rigidez mecánica y la necesidad de estudios clínicos.<sup>100</sup>

## *NUEVAS TENDENCIAS EN ANDAMIOS DENTRO DE LOS PROCEDIMIENTOS REGENERATIVOS ENDODÓNTICOS (PRE)*

### *Plasma Rico en Plaquetas (PRP)*

Es un volumen de plasma autólogo con alta concentración de plaquetas (1 millón/ml). Una matriz de origen natural utilizada en la regeneración endodóntica gracias a sus características ideales en cuanto al soporte, diferenciación, proliferación celular y adaptación tridimensional al conducto radicular.<sup>62,68</sup> Asimismo, otros estudios la proponen como un andamio potencial debido a que satisface muchos de los requerimientos de una matriz ideal; resulta fácil de preparar, con una consistencia sólida que facilita su colocación<sup>10</sup> y rica en factores de crecimiento como el factor derivado plaquetario, el factor transformante beta, el factor de insulina, el factor de crecimiento endotelial, el factor de crecimiento epidérmico y epitelial. Estos son liberados por medio de la degranulación de los gránulos alfa y juegan un rol importante en los procesos de regulación celular como la mitogénesis, quimiotaxis, diferenciación y metabolismo que, a su vez, estimulan la reparación ósea y de tejidos blandos.<sup>62,86</sup>

No obstante, las desventajas de este procedimiento es tener que extraer sangre de pacientes jóvenes, disponer de un equipo especial de centrifugación y reactivos para preparar el plasma rico en plaquetas, conllevando a que este procedimiento sea costoso.<sup>62</sup>

Actualmente, el PRP es ampliamente utilizado en diversos campos quirúrgicos, incluyendo cirugía de cabeza y cuello, otorrinolaringología, cirugía cardiovascular y cirugía bucal y maxilofacial.<sup>84</sup>

#### *Fibrina rica en plaquetas (FRP)*

Es la segunda generación de concentrado plaquetario adaptado a una preparación simplificada sin procedimiento bioquímico de manejo de sangre. Fue desarrollado por Choukroun et al en el año 2001 para el área de cirugía bucal y maxilofacial. A través de un protocolo de polimerización gradual que incorpora grandes concentraciones de citocinas en la fibrina. Dando como resultado un producto de tres capas:

- 1.-Plasma pobre en plaquetas acelular en la parte superior.
- 2.-Coágulo de sangre con fibrina rica en plaquetas en la parte intermedia.
- 3.- Fracción roja de sangre de células rojas sanguíneas en la base.

Debido a la consistencia sólida de la fibrina, es lentamente destruida por remodelado, similar al coágulo de sangre natural.

Dependiendo del envío continuo y local de una amplia gama de factores de crecimiento como el factor transformante beta, el factor derivado plaquetario y el factor de crecimiento vascular y endotelial en conjunto con una glicoproteína coagulada matricelular (TSP-1) promueven el proceso de regeneración y reparación de tejidos durante un periodo de 7-28 días. Recientemente, la FRP ha sido utilizada como andamio para ingeniería tisular y regeneración de varios tejidos como el perióstico, ligamento periodontal, tejido blando maxilofacial, pulpa dental y tejido del miocardio.<sup>101,</sup>

11,71

Por consiguiente, sus ventajas sobre el plasma rico en plaquetas provienen de su fácil preparación y que no es necesaria la adición de un material anticoagulante que sea resultado de una sustancia natural y autogénica.<sup>71,</sup>

<sup>102</sup> Fig 4.

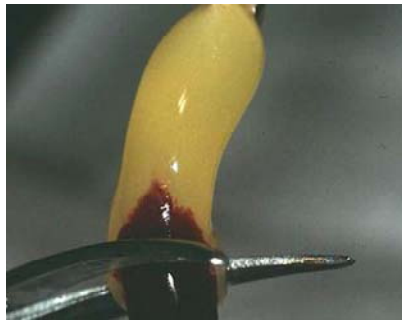


Fig 4. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: echnological concepts and evolution. Tomado de Dohan D<sup>102</sup>

#### *Fibrina Rica en Plaquetas y Leucocitos (L-PRF)*

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.

Su técnica de obtención consiste en la extracción de 10 ml de sangre de la vena antecubital del paciente (aunque en ocasiones nos veremos obligados a canalizar otra vena) y su inmediata centrifugación sin anticoagulantes a 3.000 rpm durante 10 min o a 2.700 rpm durante 12 min.

Algunos autores recomiendan aumentar la velocidad de centrifugación en pacientes anticoagulados hasta 18 min. Cada tubo de extracción sanguínea equivaldrá a una membrana de L-PRF.

El coágulo de L-PRF 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 *in vitro*, promoviendo la proliferación y diferenciación celular.

Asimismo, posee un gran potencial de regeneración natural, acelerando la curación tanto de tejidos blandos como duros. Además, disminuye el edema y el dolor postoperatorio en el paciente, lo que mejora su grado de satisfacción con el tratamiento.<sup>80, 103</sup> Fig 5.

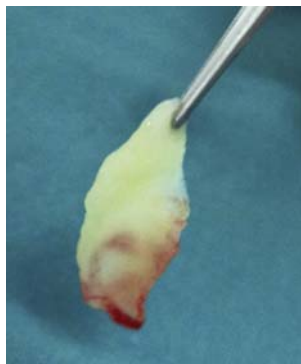


Fig 5. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. Tomado de Orión A<sup>103</sup>

Sin embargo, presenta como limitante el factor tiempo que transcurre desde la obtención de membrana de L-PRF hasta su inserción en el lecho quirúrgico, ya que debe realizarse de forma inmediata porque una vez que la

sangre entra en contacto con las paredes del tubo de ensayo comienza a coagularse, una polimerización difusa que conduce a la obtención de un coagulo sin consistencia. Es por ello que hoy en día se crean las cajas quirúrgicas de L-PRF que pueden retrasar hasta tres horas la inserción de las membranas ya preparadas siempre y cuando permanezcan en el interior de la misma hasta que llegue el momento de su uso.<sup>104</sup>

#### *Fibrina rica en plaquetas avanzadas (A-PRF)*

Considerado como biomateriales autólogos (Choukroun et al., 2001). Representan una generación más reciente de concentrados de plaquetas.<sup>103,</sup>

<sup>105</sup> Fig. 6.



Fig 6. Comparison of two surgical techniques in the treatment of multiple gingival recessions sandwiched with a combination of A-PRF and L-PRF. Tomado de Sameera S.<sup>105</sup>

Se obtiene a través de un nuevo protocolo donde se han modificado los procedimientos de centrifugación para mejorar aún más la regeneración de tejidos. Mientras que la FRP estándar se centrifuga a 2700 rpm durante 12 min, la A-PRF se centrifuga a velocidades más bajas (1500 rpm, 14 min). La modificación del protocolo de centrifugación ha dado como resultado el aumento del número plaquetas y el mejor comportamiento del linaje celular

fagocítico como lo son los monocitos y macrófagos, así como, mayor cantidad de células progenitoras vivas en comparación con la FRP, por lo que el aumento significativo subsiguiente en la liberación total de proteínas puede presentar ventajas adicionales para el uso clínico.<sup>106</sup>

También se evidenció que los protocolos de centrifugación más lento de A-PRF liberaran más factores de crecimiento como PDGF-BB, VEGF y TGF- $\beta$ 1 en comparación con la FRP convencional y puede ser clínicamente beneficiosa para futuros procedimientos regenerativos.<sup>107,106</sup>

El conocimiento de los endodoncistas en los campos de biología pulpar, traumatismos dentales e ingeniería tisular se pueden aplicar para proporcionar tratamiento endodóntico regenerativo con base biológica en dientes permanentes inmaduros necróticos, lo que resulta en una continuación del desarrollo radicular, aumento del grosor de las paredes dentinarias y cierre apical.<sup>64</sup>

No obstante, se requiere investigación adicional para comprender los procesos celulares básicos involucrados en la ingeniería de este tejido incluyendo el tipo de andamio, la combinación ideal de células, la fuente y posterior reclutamiento de células madre, y las moléculas de señalización correctas para inducir las respuestas moleculares requeridas para el desarrollo, maduración y neovascularización del tejido.<sup>63,108</sup>

### *Polímeros Biodegradables*

Las nuevas tecnologías implican la aplicación de materiales para apoyar la proliferación celular y proporcionar señales, como es el caso de los polímeros. Asimismo, basándose en sus características fisicoquímicas, los polímeros biodegradables se clasifican en polímeros hidrolíticamente biodegradables (HBP) y polímeros enzimáticamente biodegradables (EBP)

en función de su susceptibilidad de enlace a la escisión hidrolítica y/o enzimática. Los HBP se caracterizan por una columna vertebral lábil de enlaces químicos que se deterioran después de la adición de agua e incluye poliésteres (PE) como ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliláctico-co-glicólido (PLGA), copolímeros, policaprolactona (PCL), polipropileno fumarato (PPF), polianhídridos (PAN), policarbonatos (PC) y poliuretanos (PUR).

Por su parte, EBP presentan enlaces éter o amida en su cadena y requiere catálisis para sufrir una degradación significativa en condiciones fisiológicas. Estos incluyen poliéteres derivados sintéticamente (PETH), como el polietilenglicol (PEG) y el polipropilenglicol (PGG), proteínas y poliaminoácidos (colágeno, elastina, fibrina) y polisacáridos (alginato, quitosano y derivados de ácido hialurónico), ampliamente utilizados en la regeneración ósea, periodontal y endodóntica.

En ese sentido, los polímeros biodegradables juegan un papel importante, porque: a) no provocan una respuesta inflamatoria; b) poseen un tiempo de degradación que coincide con su función; c) produce productos de degradación no tóxicos que se pueden reabsorber o excretar fácilmente; y e) incluye la permeabilidad y procesabilidad apropiada para la aplicación diseñada.

Adicionalmente, son utilizados para mantener las dimensiones originales del alveolo, preservar altura de la cresta alveolar, inducir a la diferenciación de las DPSC en células similares a odontoblastos y osteoblastos e inhibir la diferenciación de osteoclastos.<sup>95</sup>

Por excelencia, el polímero degradable más investigado ha sido el PLGA utilizado en una amplia gama de aplicaciones médicas, desde, suturas y materiales como microesferas, microcápsulas, nanoesferas o nanofibras para

la administración de quimioterapéuticos, proteínas, vacunas, antibióticos, analgésicos y antiinflamatorios, Sousa y col. en el año 2010 prepararon mediante una técnica de secado por pulverización las microesferas de PLGA para administrar amoxicilina a niveles significativos en el conducto radicular.<sup>109</sup>

Otra aplicación de PLGA se relaciona con el uso de este polímero para crear estructuras similares a dientes que luego se transplantan in vivo.

Además, el PLGA demuestra una gran adhesión celular y buenas propiedades de proliferación, convirtiéndolo en un excelente candidato para la aplicación en ingeniería de tejidos, en particular, en odontología regenerativa.

A pesar de nombrar la policaprolactona (PCL) anteriormente en la investigación es un poliéster semicristalino altamente utilizado. Se obtiene a través de técnica de lixiviación y presenta baja tasa de degradación in vivo (debido a la acción sinérgica de los mecanismos hidrolíticos y enzimáticos), temperatura de fusión de 55-60 °C, temperatura de transición vítrea de -54 °C y alta solubilidad en un rango de solventes orgánicos. Además, tiene una baja resistencia a la tracción (~ 23 MPa), pero una resistencia a la fractura elevada (4700%), convirtiéndolo en un buen biomaterial elástico.

La PCL se utiliza en la producción de implantes compuestos de nano / microesferas adheridas, fibras electrohiladas o redes porosas utilizadas para la regeneración de tejido óseo, vascular, ligamentoso, cartilaginoso y nervioso. Además, la PCL a menudo se mezcla o copolimeriza con otros polímeros como los poliésteres y los poliéteres para acelerar la erosión general del polímero.



En la RE, la PCL provoca la diferenciación odontogénica de las células de la pulpa dental humana (DPSC). Recientemente, Chuenjitkuntaworn y col. fabricaron un andamio de policaprolactona / hidroxiapatita en 3D y estudiaron su capacidad para apoyar el crecimiento celular, la expresión genética y la diferenciación osteogénica de las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea, las células DPSC y las células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo. El andamio apoyó el crecimiento de estos tres tipos de células madre y mejoró la deposición de calcio.<sup>111</sup>

Sin embargo, el desarrollo de estos polímeros requiere de evidencias actuales para mejorar el conocimiento sobre la biología tisular y sus mecanismos moleculares.<sup>95</sup>

Resultados obtenidos en estudios podrían proporcionar una base para diseñar un modelo para la regeneración endodóntica. Por lo tanto, el uso de PCL es una promesa para el futuro de la endodoncia regenerativa.<sup>13</sup>

#### *EVIDENCIAS CIENTÍFICAS QUE REAFIRMAN EL USO DE DIFERENTES ANDAMIOS EN PRE*

Estudios realizados por Bezgin T y col. 2015 que lleva por título "Eficacia del plasma rico en plaquetas como andamio en tratamiento de endodoncia regenerativa", con el objeto de evaluar clínica y radiográficamente el PRP, y a su vez, comparar su uso con el CS como andamios en los PRE. Concluyendo, en esta investigación experimental que el PRP es una fracción autóloga del plasma que contiene elevada concentración plaquetaria así como gran concentración de factores de crecimiento para asistir en la proliferación de células madre para la inducción de la reparación y regeneración tisular. Sin embargo, se demostró que no hay diferencia

significativa en los resultados de esta terapéutica en ambos tipos de andamio.<sup>84</sup>

Paralelamente, Otarola y col. 2016 en su revisión titulada "Fibrina rica en plaquetas (FRP): Una alternativa terapéutica en odontología", tuvo por objeto describir de manera sencilla las principales características de la FRP, su composición, propiedades y aplicación clínica. Asimismo, de forma ordenada describe los biomateriales o matrices y las clasifica de acuerdo a su origen. Refieren a Chokroun como del creador de la FRP, que inicialmente fue utilizado en implantología oral y actualmente, varias investigaciones manifiestan su aplicación en diversas disciplinas de la odontología. Describe el proceso de cicatrización (eventos intra y extracelulares), la evolución de los concentrados plaquetarios, y parte de allí para describir la FRP, el proceso de obtención, la composición y aplicaciones clínicas. Concluyendo, que la FRP pertenece a una segunda generación de concentrados plaquetarios, es un material bioactivo con beneficios regenerativos evidentes. Su obtención es más rápida y fácil en relación con el PRP, sin necesidad de aditivos, haciendo de este concentrado un material más seguro. Además de sus beneficios y bajo costo hace de este biomaterial autógeno, una buena alternativa terapéutica en odontología y que, en combinación con otros biomateriales, puede mejorar las propiedades regeneradoras de estos. Sin embargo, es necesario mayor respaldo científico con relación a sus beneficios.<sup>111</sup>

Chandra A y col. 2016 trabajaron en una revisión titulada "Andamios basados en la endodoncia regenerativa: presente y futuro ", donde se analizaron varios diseños de andamios, clasificación, ventajas y limitaciones junto con los desarrollos recientes. Por otra parte, enfatizan que andamios tridimensionales semejantes a la matriz extracelular están siendo estudiados extensivamente, surgiendo como una opción prometedora para el reemplazo

del diente perdido por una prótesis completamente biológica que pudiese recibir el nombre de Bio-Diente. Con respecto al análisis concluyen que los péptidos autoensamblados, la personalización, incorporación de sustancias antibacterianas, la interacción y los factores de crecimiento entran un gran camino en lo que respecta a la endodoncia regenerativa.<sup>91</sup>

Bottino M y col. 2017 realizan una revisión sistemática de dos partes titulada "Andamios avanzados para la regeneración periodontal y pulpar dentaria", brindando una actualización sobre el progreso relacionado con los biomateriales avanzados para pulpa dental y regeneración periodontal con el fin de proporcionar una mejor comprensión de las estrategias regenerativas descritas. En su investigación concluyen que 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. Adicionalmente, en la revisión se investigó por primera vez un hidrogel de gelatina de metacrilato (GelMA) para la regeneración endodóntica; compuesta de colágeno desnaturalizado y conservación de dominios adhesivos; adecuado para la encapsulación celular y formación de nuevos vasos sanguíneos.<sup>15</sup>

Mientras que, Orión A y col. 2017 ejecutan un estudio titulado "Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos", con el objeto de llevar a cabo una revisión del uso de esta técnica, un paso más evolucionado, con vistas a simplificar el procedimiento, mejorar resultados y minimizar los inconvenientes. 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

blandos y duros durante más de 7 días in vitro, promoviendo la proliferación y diferenciación celular. Demostrando ausencia de reacción inmune, disminución de edema y dolor postoperatorio, lo que mejora el grado de satisfacción con respecto al procedimiento.<sup>103</sup>

Conte R y col. 2018 en un estudio titulado " Polímeros biodegradables en ingeniería y regeneración de tejidos dentales" bajo la modalidad de monografía describió las características fisicoquímicas de estos materiales, los clasificó en función de su sensibilidad a la degradación hidrolítica o enzimática, y su reciente aplicación en odontología restauradora y regenerativa. Concluyendo, que la aplicación de polímeros biodegradables en la práctica dental mejoró ampliamente la respuesta clínica de los pacientes. Esto gracias a su capacidad de descomponerse y ser absorbidos por el cuerpo sin producir productos de degradación dañinos. Además, ofrecen un gran potencial para la entrega controlada de medicamentos, manejo de heridas, restauraciones dentales e ingeniería de tejidos. Sin embargo, el desarrollo posterior de los polímeros biodegradables, especialmente en el campo de la regeneración, requiere un conocimiento más profundo sobre la biología tisular y los mecanismos moleculares del recambio tisular en diferentes períodos de la vida humana y en diferentes enfermedades.<sup>95</sup>

Suresh N y col. 2018 reportan un caso titulado "Procedimiento exitoso de endodoncia regenerativa de un incisivo central permanente no vital que utiliza la membrana amniótica como nuevo andamio" con el objeto de presentar un procedimiento regenerativo de curación progresiva mediante el uso de la membrana amniótica (MA), atribuido a su gruesa membrana basal y a los abundantes factores de crecimiento, así como, la fibronectina, fibras colágenas y otros proteoglicanos presentes en ella, proporcionando importantes señales bioquímicas para la adhesión y proliferación celular.

Dejando en evidencia que al utilizar la MA como andamio, ha promovido la curación de la lesión, el engrosamiento de las paredes dentinarias y el restablecimiento del tejido vital, lo que constituye un éxito desde la perspectiva del paciente y el clínico. Sin embargo, se requieren estudios histológicos adicionales para evaluar el éxito histológico de este material como un andamio en los PRE.<sup>90</sup>

Qin W y col. 2018 emprenden una revisión titulada "Nuevo cemento de fosfato de calcio con recarga de metformina-chitosan para la diferenciación odontogénica de la célula de la pulpa dental humana" refieren que la metformina es un medicamento de primera línea ampliamente aceptado para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Estudios previos demuestran que la metformina puede estimular la diferenciación osteo / odontogénica de células madre pluripotentes inducidas por el hombre, células madre mesenquimales y células de la pulpa dental humana (DPSC). El objetivo del estudio consistió en desarrollar un sistema de administración de fármacos con liberación controlada de metformina para promover la viabilidad celular y la diferenciación odontogénica de las DPSC, que favorecen la regeneración dentinaria. Para este fin se mezcló y calentó al horno el polvo de fosfato tretracálcico y fosfato dicálcico anhidro, una vez, a temperatura ambiente se pulverizaron para formar cemento de fosfato de calcio (CPC) cuyo líquido contenía agua y chitosan. Luego, se disolvieron 10, 30 y 50 µg de metformina en agua y mezclaron con el líquido de chitosan al 15%, sintetizando el andamio CPC-chitosan-metformina. Posteriormente, preparan cinco grupos (1 control, 1 sin liberación de metformina, los demás con liberación de metformina 10,30,50 µg). A partir de terceros molares extraídos se aislaron las DPSC; después de varios análisis y ensayos se concluye que la incorporación de metformina a la matriz mejoró significativamente la diferenciación de las DPSC, sin alterar negativamente la viabilidad y proliferación celular.<sup>112</sup>

Más recientemente, Bordini E y col. 2019 realizan una investigación titulada "Potencial sinérgico de  $1\alpha$ , 25-dihidroxitamina D3 y andamios de quitosan-calcio-aluminato con células madre de la pulpa dental " que tuvo por objeto crear un andamio poroso de quitosan-calcio-aluminato (CH-AICa) en asociación con una dosis bioactiva de  $1\alpha$ , 25VD, para modular la quimiotaxis de las células madre de la pulpa dental (DPSC), permitiendo la viabilidad y migración de estas dentro de su estructura, seguido de la sobreexpresión de un fenotipo de odontoblasto. Para ello se aislaron células DPSC de terceros molares recién extraídos, se desarrolló un andamio poroso a base de CH-AICa y seleccionó la dosis bioactiva de  $1\alpha$ , 25VD para usar en combinación con el andamio, luego, se sembraron las células DPSC. Se evaluaron las propiedades bioactivas, viabilidad y proliferación celular, llegando a la conclusión que la incorporación de una suspensión de aluminato de calcio durante la formulación del andamio de quitosan por separación de fases crea una matriz porosa que induce la migración de DPSC y la diferenciación osteo / odontogénica. Asimismo, la asociación de este andamio con 1 nM  $1\alpha$ , 25VD da como resultado un efecto bioactivo sinérgico, que aumenta el potencial dentinogénico de las DPSC.<sup>113</sup>

Rad y col. 2019 realizaron una investigación titulada "Evaluación del comportamiento de las células madre de la pulpa dental humana en un nuevo nanobiocompuesto" hace referencia a los factores etiológicos predisponentes a la necrosis pulpar y ápice abierto, estableciendo la endodoncia regenerativa como una buena estrategia para la restauración funcional y regeneración tisular. El propósito del presente estudio fue desarrollar y caracterizar el boro (B) con nanopartículas de vidrio bioactivo modificado (BG-NP) que contienen andamios tridimensionales y/o polímeros de acetato de celulosa / pululano oxidado / gelatina (CA / ox-PULL / GEL) con morfología tubular para la regeneración de dentina. Estos se prepararon

mediante separación de fases térmico inducida, métodos de lixiviación porógena y se caracterizaron por análisis de degradación in vitro, medición de capacidad de absorción de agua, análisis de biomineralización in vitro, medición de porosidad y pruebas mecánicas. Adicionalmente, las DPSC se utilizaron como fuente celular y las construcciones sembradas de células se evaluaron para la adhesión, proliferación y potencial de diferenciación odontogénica. Concluyendo, que los polímeros se desarrollaron con éxito en los diferentes métodos de preparación. Asimismo, poseían una estructura tubular alineada con una distribución homogénea de BG-NP y presentaban una biodegradabilidad favorable durante un mes. La alta porosidad era adecuada para la regeneración dentinaria, que también proporcionó la resistencia mecánica requerida. La incorporación de B-BG-NP, promovió el depósito de minerales que contienen fosfato de calcio. Los estudios de cultivo celular con DPSC revelaron efectos positivos de la incorporación de B-BGNP para la unión, proliferación, propagación y diferenciación odontogénica. Mayor expresión de proteínas marcadoras odontoblasticas y cantidades elevadas de deposición mineral.

Finalmente, proponen que el B-BGNP que contienen andamios se sugieren como nuevos biomateriales para la ingeniería del tejido dentinario.<sup>114</sup>

En el mismo año, Kalyan KSD y col. elaboran una investigación titulada "Evaluación preclínica y ensayo clínico de polímero de clorhexidina para terapia en pulpa vital" con el objeto de apreciar la liberación de clorhexidina del andamiaje polimérico, valorar su biocompatibilidad, realizar una evaluación histológica ex vivo y además un ensayo clínico en molares temporarios para determinar la eficacia clínica del andamio como apósito después de una pulpotomía, en comparación con el MTA. La clorhexidina es una biguanida, catiónica, sintética, hidrófoba y lipofílica que a una concentración del 2%, es bactericida y provoca la precipitación de los

contenidos citoplasmáticos, lo que resulta en muerte celular. A través de un proceso de electrospinning se añadió dicha sustancia al polímero de polivinilo y generó el andamio. Concluyendo que hubo biocompatibilidad tanto en estudios in vivo como ex vivo, debido a la formación de tejido conectivo, fibras colágenas y proliferación fibroblástica. Mientras que para el ensayo clínico no se evidenciaron cambios significativos utilizando MTA o polímero de clorhexidina. En tal sentido, es necesario realizar nuevos ensayos, pero en unidades dentarias permanentes para valorar los beneficios del presente estudio.<sup>115</sup>

Todas estas investigaciones han servido como evidencia para el soporte del presente estudio de investigación; porque amplía el conocimiento sobre los diversos andamios en procedimientos regenerativos endodónticos. En este sentido, el futuro de los PRE es muy prometedor debido a los descubrimientos y avances en la tecnología de andamios.



## DISCUSIÓN

Los avances en ingeniería tisular y biotecnología actualmente han hecho realidad la endodoncia regenerativa y han cambiado enormemente el concepto del tratamiento médico logrando restaurar el sistema de conductos radiculares a un estado saludable, lo que permite el desarrollo radicular continuo y del tejido circundante.<sup>99</sup>

No obstante, para que el proceso regenerativo se lleve a cabo se requiere de tres componentes principales: a) las células madre b) las moléculas de señalización o factores de crecimiento y c) un andamio o soporte físico que pueda apoyar el crecimiento y diferenciación celular.

Sharma L 2013 mencionó que muchas variables en los resultados de PRE siguen sin resolverse. De acuerdo con una serie de estudios ha sido tema de discusión su efectividad, los mecanismos de reparación tisular, la verdadera naturaleza del tejido formado dentro de los conductos radiculares y su pronóstico a largo plazo, actualmente aún siguen siendo desconocidos.<sup>99</sup>

No obstante, Devillard R 2015 comentó que el progreso de la ingeniería tisular, la investigación traslacional y esfuerzo clínico son necesarios para comprender la inter-relación de todos estos factores, incluyendo la evaluación del comportamiento, secuencia, el tiempo y la entrega adecuada de cada componente esencial de la triada en las proporciones adecuadas. Es decir, mientras más sea la disponibilidad de evidencia y modificación de las técnicas permitirá la evolución de los PRE. Por esto, el rol del clínico está en ayudar asegurar que los nuevos protocolos propuestos sean prácticos y clínicamente aceptables para el paciente con la finalidad de contribuir a la regeneración pulpar.<sup>93</sup>

De acuerdo con diversas investigaciones, se deduce que los andamiajes biológicos aumentan las posibilidades de éxito en el tratamiento de regeneración endodóntica gracias a sus respectivas propiedades de interacción molecular.<sup>116</sup> Así como también, el hecho de ser matrices autólogas que no acarrear reacciones inmunes y presentan un abanico de posibilidades y ventajas anteriormente descritas.

Visto de esta forma, los andamios son una plataforma sobre la cual las células pueden adherirse, crecer, migrar, unirse y proliferar para el reemplazo estructural y funcional de los tejidos. Para ello, es muy importante que el andamio y la ME se parezcan o asemejen lo más que se pueda. Asimismo, el tipo y selección del andamio junto con sus diversas propiedades que incluye la topología física y química, así como la superficie juega un papel importante en la morfogénesis del diente, prometiendo revolucionar el campo de la endodoncia regenerativa.<sup>91</sup>

Igualmente se afirma que la importancia de los andamios radica en que puede identificarse como un sustrato tridimensional y/o matriz temporal que apoya el crecimiento, desarrollo celular y vascular intraconducto, proporcionando un entorno adecuado para la formación de tejidos.<sup>88,99</sup>

Sin embargo, Duncan H 2018 enfatiza en la necesidad de realizar estudios futuros dirigidos a optimizar la retención de componentes bioactivos de la ME dentinaria, así como, desarrollar andamios funcionales de última generación y plataformas de entrega para la aplicación de los factores de crecimiento dentro de los PRE y del enfoque libre de células (cell homing/cell free).<sup>74</sup>

Por otra parte, Lin Y 2019 concluye que aún existen varios desafíos importantes que enfrenta el uso de andamios en aplicaciones clínicas,

incluyendo: (1) vascularización inadecuada; (2) infección; (3) degradabilidad incierta; y (5) baja rigidez y resistencia.<sup>82</sup>

Los andamios son un elemento clave y sumamente estudiado por lo que ha generado avances en las nuevas tendencias para estos procedimientos. Asimismo, no existe un consenso en relación a la matriz adecuada que debe utilizarse para los PRE. Aunque el coágulo de sangre (CS) es un buen andamio, Banchs y Trope 2004 enfatizan que para una adecuada revascularización es necesario visualizar radiográficamente 1.1mm de amplitud a nivel del ápice radicular.<sup>117</sup> Por su parte, Wigler R et al. 2013 afirman que el CS contiene sólo un 5% de plaquetas como fuente de factores de crecimiento, 94 % de eritrocitos y 1 % de glóbulos blancos.<sup>39</sup> Estudios como los de Nosrat A; Lenzi R et al. en el 2012 plantearon la hipótesis de que el CS podría no ser lo suficientemente estable como andamio para soportar el proceso de regeneración de tejidos en sus fases iniciales.<sup>118, 119</sup> Namour M 2014 alega ser esencial un sistema inmune de calidad, una desinfección profunda y un sellado coronal y apical para que no ocurra una recontaminación.<sup>37</sup> Sin embargo, Alshehadat S et al. 2016 aseveran exhibir limitaciones debido a que la composición del coágulo es variable.<sup>86</sup> Devillard R 2015; Lambrichts I 2017; y Facchin C et al. en el 2018 certifican lo anteriormente expuesto y a su vez testifican ser necesario un diámetro mínimo (1mm) para obtener un flujo sanguíneo suficiente para la migración celular.<sup>93,70,67</sup>

Ding RY 2009; Cehreli ZC 2011; Mc Cabe P 2014 y más recientemente Ulusoy A et al. 2019 ratifican que la inducción al sangrado apical o para lograr un volumen sanguíneo adecuado dentro del espacio del conducto radicular sigue siendo un problema común. Así como también, alegan que la concentración de factores de crecimiento es limitada.<sup>42,120,121,14</sup>

Adicionalmente, Jung IY et al 2008 resaltan la desventaja estética que presenta el CS después de estar en contacto con el MTA y a su vez aseveran que la matriz de colágeno evita el colapso o desalojo del MTA, promoviendo el crecimiento de tejido en el interior del espacio pulpar.<sup>122</sup> Chan G 2008; y Galler KM 2011 contraindican su uso en endodoncia regenerativa por no tener adecuadas propiedades mecánicas, limitando su aplicabilidad en estudios in vivo.<sup>123,124</sup> No obstante, Parenteau-Bareil et al. 2010 apoyan que el colágeno es la proteína más abundante, promueve la adhesión celular y liberación de factores de crecimiento.<sup>125</sup> Petrino JA 2010 y Diogenes A et al. 2013 en discusión afirman que la adición de una matriz de colágeno al CS ayudaría con la colocación óptima de MTA y de esta forma evitar cambios de coloración en la unidad dentaria.<sup>126,127</sup>

Por su parte, Jiang X 2017 asevera que un aumento de grosor de la pared dentinaria en tercio medio radicular, trae como ventaja mayor resistencia a la fractura cervical. No obstante, se refuta el uso de esta matriz por el hecho de que ocurre muy poco desarrollo radicular.<sup>88</sup> Años más tarde, Moyetones L et al. 2018 certifican que el problema estético se debe al contacto de la sangre con la pasta triple antibiótica y el MTA.<sup>116</sup>

Ante estas desventajas inicia una nueva era de concentrados plaquetarios. Torabinejad M et al. 2012 resaltan que PRP presenta una fuente abundante de factores de crecimiento y un recuento plaquetario cinco veces mayor en comparación al CS.<sup>128</sup> Asimismo, Bezgin T et al. 2015 reportan estudios donde el cierre apical completo es de 8.1 meses para PRP y 9 meses para CS e infieren que el incremento del área radicular es de 9,86% para CS y 12,6% para PRP.<sup>84</sup> No obstante, Anantula K et al. 2016 manifiestan que se requiere de dos procesos de centrifugado y la adición de trombina y/o cloruro de calcio.<sup>101</sup>

Clínicamente, la capacidad de PRP para crear tejido vital y coagular en el conducto radicular es relativamente más rápida que el CS, que necesita unos 15 minutos. Además, para los PRE durante el uso de PRP no es necesaria la aplicación de la anestesia local, es fácil de aplicar, tiene mejor consistencia y es más adecuado para la posterior colocación de agregado de MTA y restauración permanente.<sup>86</sup> No obstante, Orión A et al. 2017 confirman que la técnica es engorrosa y lenta.<sup>103</sup>

Actualmente, se han empleado fibrina rica en plaquetas, fibrina rica en plaquetas y leucocitos y fibrina rica en plaquetas avanzadas, alcanzado resultados prometedores en lo que se refiere a la regeneración confiable y predecible del complejo dentino-pulpar.

Dohan D et al. 2006 confirman que la técnica para la obtención de FRP no requiere de anticoagulantes, aditivos y no más de un proceso de centrifugado, permitiendo así, la activación de un mayor número de plaquetas.<sup>102</sup> Por su parte, Gassling V et al. 2010 asociaron el L-PRF con resultados positivos en la reparación y regeneración del tejido óseo.<sup>129</sup> Anantula K 2016 en acuerdo con lo anteriormente expuesto, indican que FRP presenta ventajas sobre el PRP por su fácil preparación, aplicación y bajo costo.<sup>101</sup>

Al mismo tiempo Alshehadat A et al. 2016 establecen que la FRP presenta beneficios como la liberación lenta de los factores de crecimiento durante un período prolongado de 7-14 días.<sup>86</sup> Sin embargo, He X et al. 2016 testifican que no puede inyectarse debido a que es una matriz sólida.<sup>11</sup> Posteriormente, Zhou R 2017 determina que no hay diferencias significativas en la utilización FRP y CS en conjunto o de forma individual.<sup>12</sup>

La L-PRF 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 niveles más altos de factores de crecimiento y proteínas implicadas en la curación de heridas durante más de 7 días in vitro, promoviendo la proliferación y diferenciación celular.<sup>103,80</sup> Años más tarde Kobayashi E; Miron RJ; y Dragonas P confirmaron que la L-PRF mejora la cicatrización de heridas en tejidos blandos al promover la angiogénesis y la proliferación celular.<sup>130-132</sup>

Crisci A et al. 2019 concluye que los neutrófilos, macrófagos y plaquetas presentes en dicha matriz son elementos clave en la curación de heridas y, en combinación con sus factores de crecimiento / citoquinas secretadas, pueden facilitar la regeneración tisular, la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la prevención de infecciones.<sup>133</sup>

Sharma L et al. 2013 ratifican el gran potencial de regeneración natural que tiene A-PRF, acelerando la curación tanto de tejidos blandos como duros. Además, disminuye el edema y el dolor postoperatorio en el paciente, lo que mejora su grado de satisfacción con el tratamiento.<sup>99</sup> Por otra parte, Ghanaati S et al. 2014 aseveran que las células se distribuyen más uniformemente en el coágulo que L-PRF.<sup>134</sup>

Kobayashi E 2016 y Sameera S et al. 2018 definen que el A-PRF se obtiene a través de un nuevo protocolo donde se han modificado los procedimientos de centrifugación para mejorar aún más la regeneración tisular, dando como resultado el aumento del número plaquetas y el mejor comportamiento del linaje celular fagocítico, así como, mayor cantidad de células progenitoras vivas. Asimismo, se evidenció liberación de mayor cantidad de factores de crecimiento como, PDGF-BB, VEGF y TGF- $\beta$ 1 en comparación con la FRP

convencional y puede ser clínicamente beneficiosa para futuros procedimientos regenerativos.<sup>130,105</sup>

Paralelamente Gathani K et al. 2016 afirman que los andamios biocerámicos tienen una fabricación que requiere mucho tiempo, falta de fase orgánica, tamaño y forma de partículas no homogéneas, gran tamaño de grano, difícil control de la porosidad, dificultad de conformación, fragilidad, tasa de degradación lenta y alta densidad por lo que recomiendan utilizarlo en combinación con otro andamio como por ejemplo los que son a base de polímeros.<sup>80</sup>

En ese orden de ideas, polímeros biodegradables como el PGA mejoraron el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y la diferenciación odontogénica de los fibroblastos. Sin embargo, estudios in vivo e in vitro realizados por Aleshadat A et al. 2016 aseveran que el andamio de colágeno (esponja) es superior al PGA para propósitos de ingeniería tisular dental al utilizar DPSC porcina. Mientras, que el vidrio bioactivo (BG) es capaz de apoyar la osteogénesis y pro-angiogénesis. Y su degradación libera iones que contribuyen en la osteogénesis y angiogénesis. Por otra parte, la PCL es un andamio de múltiples aplicaciones, utilizado en varias áreas de la salud, que induce al crecimiento y diferenciación celular sin necesidad de factores de crecimiento.<sup>86</sup> Kim JJ et al. 2014 afirman que la mineralización o hidrogel a base de PCL es muy atractiva para la regeneración del tejido dentinario al inducir el crecimiento y la diferenciación odontogénica de las DPSC.<sup>135</sup> Sin embargo, Keller L et al. 2015 atestiguan que el largo proceso de fabricación, así como la incorporación limitada de nanofibras son el mayor inconveniente del uso de hidrogeles.<sup>136</sup>

Gathani K; Bolaina E 2016; y Conte R en el 2018 también han señalado desventajas de la PCL, entre ellas, lenta degradación, baja resistencia a la

tracción y efecto hidrófobo. Sin embargo, su biocompatibilidad, alta resistencia a la fractura y la adición de polímeros naturales contrarrestan estos inconvenientes y lo convierten en una matriz con un futuro prometedor en ingeniería tisular.<sup>80,100,95</sup>

Zein N et al. 2019 alegan que hidrogeles a base de quitosán tiene una característica policatiónica que les confiere propiedades hemostáticas y antimicrobianas.<sup>137</sup> Igualmente, Zhu N et al. 2019 afirman que al combinar quitosán con otro andamio conduce a la disminución de la inflamación y la inhibición concomitante de *Streptococcus mutans* y el crecimiento de *Lactobacillus casei*.<sup>138</sup>

En ese sentido, Zein N 2019 concluye que los hidrogeles a base de polímeros naturales y sintéticos son materiales apropiados para la regeneración de la pulpa dental, ya que constituyen andamios viscosos, flexibles e inyectables, donde se puede controlar la cantidad y el tamaño de los poros y agregar antibióticos y antioxidantes.<sup>137</sup>

Con respecto a lo antes planteado se puede inferir que los andamios naturales, específicamente concentrados plaquetarios de segunda generación son biocompatibles, no acarrear reacción inmune, tienen propiedades antiinflamatorias, son de bajo costo y con mayor evidencia científica a nivel mundial, promoviendo grandes beneficios biológicos en relación a los PRE, por lo que se recomiendan como primera opción antes del empleo de otro tipo de andamio, brindando un futuro prometedor en la terapéutica regenerativa.



## Conclusiones

1. La endodoncia regenerativa representa un nuevo avance en la endodoncia biológica y clínica. Actualmente, este es el procedimiento de base biológica que está siendo reconocido como la primera opción de tratamiento para dientes inmaduros con necrosis pulpar basada en el éxito de muchos casos publicados en la literatura.
2. La presencia y el papel que juegan los componentes de la triada de la ingeniería tisular son indispensables para que ocurra la regeneración de sustitutos biológicos, específicamente, tejidos u órganos para restaurar anatomía y funciones, donde, debido a un daño se genera la detención del desarrollo fisiológico normal.
3. El futuro en endodoncia regenerativa es muy prometedor debido a los descubrimientos y avances en la tecnología de andamios.
4. Se ha evidenciado que varios andamios son atractivos para los PRE. Los andamios inertes tradicionales que son simplemente portadores de células pasivas se han transformado en matrices sofisticadas e inductivas con comportamiento material controlado.
5. El gold estándar en la endodoncia regenerativa sería desarrollar andamios de última generación que imiten la matriz extracelular, de bajo costo y fácil obtención.
6. El coágulo sanguíneo sigue siendo el andamio de excelencia, ya que fue el primero en emplearse, pero evidencias demuestran que la inducción al sangrado no siempre es predecible, la liberación de

factores de crecimiento es limitada y la composición del coágulo variable, por lo que sugieren nuevas tendencias de matrices.

7. Las nuevas tendencias como PRP, FRP, L-FRP y A-FRP han alcanzado muy buenos resultados, superándose uno a otro en relación a resistencia, liberación de factores de crecimiento, células progenitoras y plaquetas. Así como también en velocidad de reparación.
8. La adición de un andamio secundario a la matriz principal es necesario en ciertos casos con el fin de potenciar y conseguir una mejor adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular.
9. Los concentrados plaquetarios de segunda generación han demostrado ser superiores, ya que la polimerización de la matriz involucra componentes endógenos, haciéndolo más adecuado para almacenar citoquinas y factores de crecimiento para la migración celular.
10. Evidencias sobre andamio de policaprolactona describen alta resistencia a la fractura y actualmente lo consideran una promesa para el futuro de la endodoncia regenerativa. Sin embargo, el desarrollo de estos polímeros requiere de estudios vigentes para mejorar el conocimiento sobre la biología tisular y sus mecanismos moleculares.
11. Los clínicos deben conocer los atributos y funciones de los diferentes andamios para que puedan seleccionar el más adecuado y obtener resultados exitosos.
12. Sigue siendo necesario un andamiaje óptimo con propiedades biomiméticas novedosas para proporcionar un entorno adecuado con

señalización morfogénica apropiada para células madre / progenitoras que se convertirán en una pulpa dental completa y funcional.

13.El progreso de la ingeniería tisular, la investigación traslacional y esfuerzo clínico son necesarios para comprender la inter-relación de los componentes de la triada tisular. Es decir, mientras más sea la disponibilidad de evidencia y modificación de las técnicas, permitirá la evolución de los PRE.

## Recomendaciones

1. Garantizar que los nuevos protocolos propuestos para PRE, sean clínicamente prácticos y aceptables para el paciente.
2. Difundir las ventajas y beneficios de las nuevas tendencias de andamios dentro de los PRE, porque si bien es cierto, sin el soporte o matriz adecuada no hay regeneración.
3. Ensayos clínicos en pacientes con unidades dentarias permanentes tanto vitales como necróticas son necesarias para valorar los resultados y beneficios que trae consigo los polímeros de clorhexidina como apósito cervical en vez de MTA.
4. Ampliar investigaciones que busquen mejorar las propiedades y por ende los resultados que trae consigo la matriz de colágeno, con respecto al desarrollo del tercio apical radicular, y de esta forma ser empleados con mayor frecuencia dentro de PRE.
5. Implementar el uso de pellets plaquetarios como andamio, ya que existe poca evidencia que señala una exposición prolongada de factores de crecimiento y una tasa de cierre apical muy sobre el CS, PRP y FRP.
6. Andamios sintéticos como los polímeros y el vidrio bioactivo son prometedores, sin embargo, son necesarios estudios para mejorar y valorar su desempeño en pro a la RE.
7. Seleccionar las nuevas tendencias de andamios como primera opción porque son autólogos, tienen resistencia, liberación de factores de

crecimiento de forma prolongada, células progenitoras y plaquetas, favorecen la rápida reparación, y además no son costosos.

8. Indagar métodos para disminuir el tiempo y complejidad durante el proceso de fabricación de polímeros e hidrogeles, sin que pierdan sus características y propiedades, de esta manera aminorar costos y puedan ser empleados con mayor frecuencia, estando a la vanguardia con las nuevas tecnologías.
9. Es imperativo futuras investigaciones experimentales, estudios comparativos y reporte de casos que confirmen que el uso de las nuevas tendencias de andamios sean conducentes a generar excelentes beneficios y resultados a los pacientes.
10. Generar andamios eficientes cuyas características físicas sean similares a la pulpa dental y a la ME. Con una alta liberación de factores de crecimiento que contribuyan a generar el soporte estructural ideal para la migración, unión y transporte celular, promoviendo la regeneración pulpar.
11. Como resultado de una extensa revisión se recomienda el uso de FRP, específicamente la segunda generación más reciente y optimizada como los son L-PRF y A-PRF, que gracias a su fácil preparación, sin necesidad de aditivos y modificación en tiempo y rpm durante el proceso de centrifugado, generan la liberación de mayor cantidad de plaquetas, un mejor comportamiento del linaje fagocítico y una mayor liberación de factores de crecimiento, aportando mejores resultados y adicionalmente disminuyendo edema y dolor postoperatorio.

## Referencias Bibliográficas

1. Chaudhari A, Asthana G, Pamar G, Vadher R, Kaur M. Sch. Significant of Apical Third: A Review. *J. App. Med. Sci.* 2014; 2(5):1613-7
2. Castellucci A. *Endodontics*. Italia:il tridente; 2004.
3. Avery JK. *Oral development and histology*. 2<sup>a</sup> ed. USA:Thieme;1994.
4. Canalda C, Brau E. *Endodoncia técnicas clínicas y bases científicas*. 3<sup>a</sup> ed; España: Elsevier Masson; 2014.
5. Coaguila H, Denegri A. Uso de barreras apicales y apexificación en endodoncia *Rev Estomatol Herediana*. 2014; 24 (2):120-6.
6. Dávila L., Barcha D., León E., Simancas M. Manejo estético y endodóncico de dientes con formación radicular incompleta. *Av Odontoestomatol*. 2013; 29 (4): 201-6.
7. *Glossary of endodontic terms*. 9th ed. Chicago: American Association of Endodontists; 2015.
8. Jadhav G, Shab N, Logani A. Revascularization with and without Platelet-rich plasma in nonvital, immature, anterior teeth: A pilot clinical study. *J Endod*. 2012; 38 (12): 1581-7.
9. Ostby N. The role of blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta Odontol Scand*. 1961; 19: 323-53.
10. Martin G, Ricucci D, Gibbs J, Lin L. Histological Findings of Revascularized/Revitalized Immature Permanent Molar with Apical Periodontitis Using Platelet-rich Plasma. *J Endod*. 2013; 39 (1): 138-44.
11. He X, Chen W, Ban G, Wei W, Zhou J, Chen W, Li X. A New Method to Develop Human Dental Pulp Cells and Platelet-rich Fibrin Complex. *J Endod*. 2016; 42 (11):1633–40.
12. Zhou R, Wang Y, Chen Y, Chen S, Lyu H, Cai Z, Huang X. Radiographic, Histologic, and Biomechanical Evaluation of Combined Application of Platelet-rich Fibrin with Blood Clot in Regenerative Endodontics. *J Endod*. 2017; 43: 1-7.

13. Jamal M, Greish Y, Chogle S, Goodis H, Karam S. Growth and differentiation of dental stem cells of apical papilla on polycaprolactone scaffolds. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1077: 31-40.
14. Ulusoy A, Turedi I, Cinem M, Cebreli Z. Evaluation of blood clot, platelet rich plasma, platelet rich fibrin, and platelet pellet as scaffolds in regenerative endodontic treatment: A prospective randomized trial. *J Endod.* 2019; 45(5): 560-6.
15. Bottino M, Pankajakshan D, Nor J. Advanced scaffolds for dental pulp and periodontal regeneration. *Dent Clin North Am.* 2017; 61 (4): 689-711.
16. Xiong J, Gronthos S, Bartold P. Role of the epithelial cell rests of Malassez in the development, maintenance and regeneration of periodontal ligament tissues. *Periodontol 2000.* 2013; 63(1):217-33.
17. Torabinejad M, Walton R. *Endodoncia principios y práctica.* 1ª ed. España:Elsevier; 2010.
18. Ferraris M, Muñoz A. *Histología y Embriología Bucodental.* 2ª Ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2004.
19. Gómez JF, Caviedes J, Díaz LE, Muñoz HR. Gene expression of growth factors with angiogenic potential in human dental pulp from teeth with complete and incomplete root development. *Int Endod J.* 2019; 1-17.
20. Gaviño J, Caviedes J, Manzanares M, Berastegui E, Biedma B, Segura J, López J. Use of platelet-rich plasma in Endodontic procedures in adults: Regeneration or repair? A report of 3 cases with 5 years of follow-up. *J Endod.* 2017; 43 (8): 1294-1301.
21. Yu C, Abbott P. Responses of the pulp, periradicular and soft tissues following trauma to the permanent teeth. *Aust Dent J.* 2016; 61(1): 39-58.
22. Lee LW, Hsiao SH, Lin YH, Chen PY, Lee YL, Hung WC. Outcomes of necrotic immature open-apex central incisors treated by mta apexification using poly ( $\epsilon$ -caprolactone) fiber mesh as an apical barrier. *J Formos Med Assoc.* 2019; 118:362-70.
23. Nolla CM. The Development of the Permanent Teeth. *J Dent Child.* 1960; 27: 254-66.

24. Gupta R, Rajvanshi H, Effendi H, Afridi S, Vuyyuru K, Vijay B, Dhillon M. Dental age estimation by Demirjian's and Nolla's method in adolescents of Western Uttar Pradesh. *J Head Neck Physicians Surg.* 2014; 3(1):50-6.
25. Bolanos MV, Manrique MC, Bolanos MJ, Briones MT. Approaches to chronological age assessment based on dental calcification. *Forensic Sci Int* 2000; 110:97-106.
26. Chugal N, Mallya S, Kahler B, Lin Louis. Endodontic treatment outcomes. *Dent Clin North Am.* 2017; 61 (1): 59-80.
27. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J.* 2018; 51: 1367–88.
28. Ricucci D, Loghin S, Niu Li-na, Tay F. Changes in the radicular pulp-dentine complex in healthy intact teeth and in response to deep caries or restorations: A histological and histobacteriological study. *J Dent.* 2018; 73:76-90.
29. Caprioglio A, Conti V, Caprioglio C, Caprioglio D. A long-term retrospective clinical study on MTA pulpotomies in immature permanent incisors with complicated crown fractures. *Eur J Paediatr Dent.* 2014; 15:29-34.
30. Aguilar P, Linsuwanont P. Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systematic review. *J Endod.* 2011; 37(5):581-7.
31. Hargreaves K, Cohen S. *Vías de la Pulpa.* 10ma ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
32. Goldstein, Stacey; Sedaghat-Zandi, Amir; Greenberg, Mitchell; Friedman, Seymour. Apexification & Apexogenesis. *N Y State Dent J.* 1999; 65(5): 23-5.
33. Shabahang S. Treatment Options: Apexogenesis and Apexification. *J Endod.* 2013; 39:26–9.
34. 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; 39:743-7.



35. Chailertvanitkul P, Paphangkorakit J, Sooksantisakoonchai N, Pumas N, Pairojamornyoot W, Leela-Apiradee N. Randomized control trial comparing calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate for partial pulpotomies in cariously exposed pulps of permanent molars. *Int Endod J*. 2014; 47:835-42.
36. Goldberg F, Alfie D, Roitman M. Evaluation of the incidence of transportation after placement and removal of calcium hydroxide. *J Endod*. 2004; 30: 646-8.
37. Namour M, Theys S. Pulp revascularization of immature permanent teeth: a review of the literature and a proposal of a new clinical protocol. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 1-9.
38. Andreasen J, Farik B, Munskgaard E. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol*. 2002; 18(3):134-7.
39. Wigler R, Kaufman A, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck C. Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod*. 2013; 39(3):319-26.
40. Torabinejad M, Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod*. 1999; 25(3):197-205.
41. Tomson R, Polycarpou N, Tomson P. Contemporary obturation of root canal system. *Br Dent J*. 2014; 216(6): 315-22.
42. Ding RY, Cheung GS-P, Chen J, Yin XZ, Wang QQ, Zhang CF. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *J Endod*. 2009; 35(5):745-9.
43. Hargreaves K, Diogenes A, Teixeira F. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod*. 2013; 39(3): 30-43.
44. Vidal K, Martin G, Lozano O, Salas M, Trigueros J. Apical closure in apexification: A review and case report of apexification treatment of an immature permanent tooth with biodentine. *J Endod*, 2016; 42(5):730-4.
45. Lee BN, Lee KN, Koh JT, et al. Effects of 3 endodontic bioactive cements on osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells. *J Endod* 2014; 40:1217-22.

46. Camp J.H. Terapéutica pulpar de los dientes permanentes jóvenes. Clin. Odontol. Nort. Am. 1984; (4): 639-56.
47. Regis M. Conceptos Actuales en el tratamiento de dientes jóvenes con necrosis pulpar. Argentina: Universidad Nacional de Cuyo; 2017.
48. Soares I, Goldberg F. Endodoncia técnica y fundamentos. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003.
49. Frank A. Therapy for divergent pulpless tooth by continued apical formation. J Am Dent Assoc. 1966; 72(1):87-93.
50. Hernández A. Manejo clínico de los dientes permanentes no vitales con ápice inmaduro. Valencia: Universidad de Carabobo; 2016.
51. Al Ansary MA, Day PF, Duggal MS, Brunton PA. Interventions for treating traumatized necrotic immature permanent anterior teeth: inducing a calcific barrier & root strengthening. Dent Traumatol. 2009;25(4):367-79.
52. De-Deus G, Coutinho-Filho T. The use of white Portland cement as an apical plug in a tooth with a necrotic pulp and wide open apex: a case report. Int Endod J. 2007; 40(8): 653-60.
53. Forghani M, Parisay I, Maghsoudlou A. Apexogenesis and revascularization treatment procedures for two traumatized immature permanent maxillary incisors: a case report. Restor Dent Endod. 2013; 38(3):178-81.
54. Benavides Y. Regeneración pulpar en dientes inmaduros: Universidad Central de Venezuela; 2010.
55. Torabinejad M, Abu-Tahun I. Management of teeth with necrotic pulps and open apices. Endod Topics. 2010; 23(1): 105-30.
56. Trope M, Chivian N, Sigurdsson A. Lesiones traumáticas. En: Cohen S y Burns R. Vías de la pulpa. Editorial Harcourt. 7<sup>a</sup> Edición. Madrid, España; 1999.
57. Huang GTJ. Apexification: The beginning of its end. Int Endod J. 2009; 42:855-66.
58. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science 1993; 260(5110):920-6.

59. MacArthur BD, Oreffo RO. Bridging the gap. *Nature* 2005; 433(7021):19.
60. Hashemi-Benia B, Khoroushib M, Foroughic M, Karbasid S, Khademi A. Tissue engineering: Dentin – pulp complex regeneration approaches (A review). *Tissue cell*. 2017; 49(5):552-64.
61. Ashiry E, Alamoudi N, Bastawy H, El Derwi D, Atta H. Tissue Engineering of Necrotic Dental Pulp of Immature Teeth with Apical Periodontitis in Dogs: Radiographic and Histological Evaluation. *J Clin Pediatr Dent*. 2018; 42(5):373-82.
62. Jadhav G, Shab N, Logani A. Revascularization with and without Platelet-rich plasma in nonvital, immature, anterior teeth: A pilot clinical study. *J Endod*. 2012; 38 (12): 1581-7.
63. Botero T, Norr J. *Tissue Engineering Strategies for Endodontic regeneratiion*. USA:Elsevier; 2015.
64. He L, Kim S, Gong Q, Zhong J, Wang S, Zhou X, Ye L, Ling J, Mao J. Regenerative Endodontics for Adult Patients. *J Endod*. 2017; 43(9):57–64.
65. Méndez V, Madrid K, Amador E, Silva-Herzog D, Rodríguez R. Revascularización en dientes permanentes con ápice inmaduro y necrosis pulpar: Revisión bibliográfica. *Rev ADM* 2014; 71 (3): 110-4.
66. Soares A, Freitas F, Nagata J, Figueiredo B, Zaia A, Ferraz C, Almeida J, De Souza-Filho C. Pulp Revascularization after Root Canal Decontamination with Calcium Hydroxide and 2% Chlorhexidine Gel. *J Endod*. 2013; 39(3):417- 20.
67. Facchin C, D'Anselmo G, Jiménez L. Procedimiento endodóntico regenerativo en diente permanente no vital con ápice inmaduro. Reporte de caso. *Odous científica*. 2018; 19(1):29- 41.
68. Camargo P, Rojas H. Revascularización pulpar mediante la utilización de plasma rico en plaquetas autólogo o en combinación con una matriz colágena, como posibilidades terapéuticas para dientes con ápice abierto, pulpa necrótica y/o patología periapical: revisión narrativa de la literatura. *Acta Odontológica Colombiana*. 2014; 4 (1): 113-29.

69. Chrepa V. Regenerative Endodontic Therapy: A Treatment With Substantial Benefits. AAE. 2016.
70. Lambrichts I, Driesen R, Dillen Y, Gervois P, Ratajczak J, Vangansewinkel T, Wolfs E, Bronckaers A, Hilkens P. Dental Pulp Stem Cells: Their Potential in Reinnervation and Angiogenesis by Using Scaffolds. J Endod. 2017; 43(9):12-6.
71. Bakhtiar H, Mazidi A, Asl S, Ellini M, Moshiri A, Dummer P. The role of stem cell therapy in regeneration of dentine-pulp complex: a systematic review. Prog Biomater. 2018; 7(4):249-68.
72. Vishwakarma A, Sharpe P, Ramalingam S. Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences. 1<sup>a</sup> ed. USA: Elsevier; 2014.
73. Caicedo C, Villareal M. Avances en bioingeniería dental y su aplicación en ortodoncia y ortopedia dentofacial: Una revisión de literatura. Rev Estomatol. 2017; 25 (1): 32-42.
74. Duncan H, Kobayashi Y, Shimizu E. Growth Factors and Cell Homing in Dental Tissue Regeneration. Curr Oral Health Rep. 2018; 5(4):276-85.
75. Fernández J, Maresca B, Fernández E. Apicoformación en dientes permanentes jóvenes. RAAO. 2014; 52 (1): 29-35.
76. Arai F, Hirao A, Ohmura M, Sato H, Matsuoka S, Takubo K. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. Cell. 2004; 118(2):149-61.
77. Wang J, Mukaida N, Zhang Y, Ito T, Nakao S, Matsushima K. Enhanced mobilization of hematopoietic progenitor cells by mouse MIP-2 and granulocyte colony-stimulating factor in mice. J Leukoc Biol. 1997; 62: 503-9.
78. Raju S, Yadav S, Kumar S. Revascularization of immature mandibular premolar with pulpal necrosis - a case report. J Clin Diagn Res. 2014; 8(9):29-31.
79. Tronci G. Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of Gelatin-based Scaffolds. Potsdam: Universidad de Potsdam Alemania; 2010.

80. Gathani K, Raghavendra S. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J*. 2016; 13:379-86.
81. Anitua E, Troya M, Zalduendo M. Progress in the use of dental pulp stem cells in regenerative medicine. *Cytotherapy*, 2018; 20(4):479-98.
82. Lin Y, Huang S, Zou R, Gao X, Ruan J, Weir M, Reynolds M, Qin W, Chang X, Fu H, Xu H. Calcium phosphate cement scaffold with stem cell-co-culture and prevascularization for dental and craniofacial bone tissue engineering. *Dent Mat*. 2019; 35(7):1031-41.
83. Kuang R, Zhang Z, Jin X, Hu J, Shi S, Ni L, Ma PX. Nanofibrous spongy microspheres for the delivery of hypoxia-primed human dental pulp stem cells to regenerate vascularized dental pulp. *Acta Biomater*. 2016; 33:225-34.
84. Bezgin T, Yilmaz A, Celik B, Kolsuz M, Sonmez H. Efficacy of Platelet-rich plasma as a scaffold in regenerative endodontic treatment. *J Endod*. 2015; 41(1):36-44.
85. Zhang K, Wang S, Zhou C, Cheng L, Gao X, Xie X, Sun J, Wang H, Weir M, Reynolds M, Zhang N, Bai, Xu H. Advanced smart biomaterials and constructs for hard tissue engineering and regeneration. *Bone Res* .2018; 6 (31):1-15.
86. Alshehadat S, Thu H, Hamid S, Nurul A, Rani S, Ahmad A. Scaffolds for dental pulp tissue regeneration: A review. *Int Dent Med J Adv Res*. 2016; 2: 1–12.
87. Aksel H, Serper A. Recent considerations in regenerative endodontic treatment approaches. *J. JDS*. 2014; 20: 1-7.
88. Jiang X, Liu H, Peng C. Clinical and Radiographic Assessment of the Efficacy of a Collagen Membrane in Regenerative Endodontics: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Endod*. 2017; 43 (9): 1467-71.
89. Chen, Y.J.; Chung, M.C.; Yao, C.C.; Huang, C.H.; Chang, H.H.; Jeng, J.H.; Young, T.H. The effects of acellular amniotic membrane matrix on osteogenic differentiation and ERK1/2 signaling in human dental apical papilla cells. *Biomaterials*. 2012; 33: 455-63.
90. Suresh N, Arul B, Kowsky D, Natanasabapathy V. Successful Regenerative Endodontic Procedure of a Nonvital Immature Permanent

- Central Incisor Using Amniotic Membrane as a Novel Scaffold. *Dent J.* 2018; 6(3): 1-8.
91. Chandra A, Yadav R, Yadav S. Scaffold based Regenerative Endodontics: Present & future. *Saudi J. Oral. Dent. Res.* 2016; 1(2): 37-41.
  92. 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): 1-15.
  93. Devillard R, Rémy M, Kalisky J, Bourget JM, Kérourédan O, Siadous R, Bareille R, Amédée-Vilamitjana J, Chassande O, Fricain JC. In vitro assessment of a collagen/alginate composite scaffold for regenerative endodontics. *Int Endod J.* 2017; 50(1):48-57.
  94. Buurma B, Gu K, Rutherford RB. Transplantation of human pulpal and gingival fibroblasts attached to synthetic scaffolds. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 282-9.
  95. Conte R, Di Salle A, Riccitiello F, Petillo O, Peluso G, Calarco A. Biodegradable polymers in dental tissue engineering and regeneration. *AIMS Mater Sci.* 2018; 5(6): 1073-101.
  96. Bolaina E. Estudio de la relación estructura-propiedades en andamios electrohilados hechos a base de quitosano y policaprolactona para su posible uso en ingeniería de tejidos de nervio periférico. Yucatán: Centro de Investigación Científica de Yucatán; 2016.
  97. Silva CR, Babo PS, Gulino M, Costa L, Oliveira JM, Silva-Correia J, Domingues RMA, Reis RL, Gomes ME. Injectable and tunable hyaluronic acid hydrogels releasing chemotactic and angiogenic growth factors for endodontic regeneration. *Acta Biomater.* 2018; 77:155-71.
  98. Taghipour YD, Hokmabad VR, Del Bakhshayesh AR, Asadi N, Salehi R, Nasrabadi HT. The application of hydrogels based on natural polymers for tissue engineering. *Curr Med Chem.* 2019; 14: 5303-21.
  99. Ajay Sharma L, Sharma A, Dias GJ. Advances in regeneration of dental pulp – a literature review. *J Investig Clin Dent.* 2013; 6(2):85-98.
  100. Sharma L, Love R. Scaffolds for regeneration of the pulp–dentine complex. 1<sup>a</sup> ed. Winston-Salem: Elsevier; 2019.

101. Anantula K, Annareddy A. Platelet-rich fibrin (PRF) as an autologous biomaterial after an endodontic surgery: Case reports. *J NTR Univ Health Sci.* 2016; 5(1): 49-54.
102. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S., Dohan A, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): 37-44.
103. Orión A, Salgado A, Arriba L. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. *Rev esp cir oral maxilofac.* 2017; 39(2):91-8.
104. Khiste SV, Tari RN. Platelet-rich fibrin as a biofuel for tissue regeneration. *Int Sch Res Notices.* 2013; 1-6.
105. Sameera S, Nagasri M, Kumar P, Indeevar P, Raviraj K, Musalaiah S. Comparison of two surgical techniques in the treatment of multiple gingival recessions sandwiched with a combination of A-PRF and L-PRF. *Saudi Dent J.* 2018; 30(3):183-9.
106. Kobayashi E, Flückiger L, Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Challer B, Miron R. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Invest.* 2016; 20(9):1-8.
107. Steller D, Herbst N, Pries R, Juhl D, Hakim SG. Impact of incubation method on the release of growth factors in Non-Ca<sup>2+</sup> - activated PRP, Ca<sup>2+</sup> - activated PRP, PRF and A-PRF. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018; 47(2):365-72.
108. Simon S, Tomson P, Berdal A. Regenerative Endodontics: Regeneration or Repair?. *J Endod.* 2014; 40:70-5.
109. Sousa FFO, Luzardo-Álvarez A, Pérez-Estévez A, Seoane-Prado R, Blanco-Méndez J. Development of a novel AMX-loaded PLGA/zein microsphere for root canal disinfection. *Biomed Mater.* 2010; 5(5): 1-10.
110. Chuenjitkuntaworn B, Osathanon T, Nowwarote N, Supaphol P, Pavasant P. The efficacy of polycaprolactone/hydroxyapatite scaffold in combination with mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2016; 104(1): 264-71.

111. Otárola W, Núñez C, Vaz L, Kuga M. Fibrina rica en plaquetas (FRP): Una alternativa terapéutica en odontología. *Rev Estomatol Herediana*. 2016; 26(3): 173-8.
112. Qin W, Chen J, Guo J, Ma T, Weir M, Guo D, Shu Y, Lin Z, Schneider A, Xu H. Novel Calcium Phosphate Cement with Metformin-Loaded Chitosan for Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Cells. *Stem Cells Int*. 2018; 1-10.
113. Bordini E, Cassiano F, Silva I, Usberti F, Anovazzi G, Pacheco L, Pansani T, Leite M, Hebling J, Costa C, Soares D. Synergistic potential of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium–aluminum–chitosan scaffolds with dental pulp cells. *Clin Oral Invest*. 2019; 1-12.
114. Rad R, Atila D, Akgün E, Evis Z, Keskin D, Tezcaner A. Evaluation of Human Dental Pulp Stem Cells Behavior on a Novel Nanobiocomposite Scaffold Prepared for Regenerative Endodontics. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019; 100:928-48.
115. Kalyan KSDR, 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.
116. Moyetones L, Zavarce S. Revascularización en dientes permanentes inmaduros. *Estado del Arte. Oral*. 2018; 19(60): 1615-9.
117. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod*. 2004; 30(4):196-200.
118. Nosrat A, Kollahdouzan A, Khatibi A, Verma P, Jamshidi D, Nevins A, Torabinejad M. Clinical, Radiographic, and Histologic Outcome of Regenerative Endodontic Treatment in Human Teeth Using a Novel Collagen-hydroxyapatite Scaffold. *J Endod*. 2019; 45:136-43.
119. Lenzi R, Trope M. Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes. *J Endod*. 2012; 38:411-4.
120. Cehreli ZC, Isbitirin B, Sara S, Erbas G. Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. *J Endod*. 2011; 37(9): 1327–30.



121. Mc Cabe. Revascularization of an immature tooth with apical periodontitis using a single visit protocol: a case report. *Int Endod J.* 2014; 48(5):484-97.
122. Jung IY, Lee SJ, Hargreaves KM. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *J Endod* 2008; 34(7): 876–87.
123. Chan G, Mooney DJ. New materials for tissue engineering: towards greater control over the biological response. *Trends Biotechnol.* 2008; 26(7): 382–92.
124. Galler KM, D'Souza RN, Hartgerink JD, Schmalz G. Scaffolds for dental pulp tissue engineering. *Adv Dent Res.* 2011; 23: 333-9.
125. Parenteau-Bareil R, Gauvin R, Berthod F. Collagen based biomaterials for tissue engineering applications. *Materials.* 2010; 3:1863-87.
126. Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR, McClanahan SB. Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod.* 2010; 36(3): 536-41.
127. Diogenes A, Henry MS, Teixeira F, Hargreaves K. An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Topics.* 2013; 28: 2-23.
128. 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.* 2012; 38:864-8.
129. Gassling V, Douglas T, Warnke PH, Acil Y, Wiltfang J, Becker ST. Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21:543-9.
130. Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016; 20:2353-60.
131. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: a systematic review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017; 2(1):83-99.
132. Dragonas P, T. Katsaros, G. Avila-Ortiz, L. Chambrone, J.H. Schiavo, A. Palaiologou. Effects of leukocyte–platelet-rich fibrin (L-PRF) in different

- intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 48(2):250-62.
133. Crisci A, Manfredi S, Crisci M. The L-PRF Membrane (Fibrin Rich in Platelets and Leukocytes) And Its Derivatives Useful as A Source of Stem Cells in Wound Surgery. *J Stem Cell Rep.* 2019; 101 (1): 1-11.
134. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick CJ, Choukroun J. Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *J Oral Implantol.* 2014; 11(6): 679-89.
135. Kim JJ, Bae WJ, Kim JM, Kim, JJ, Lee EJ, Kim HW, Kim E.C. Mineralized polycaprolactone nanofibrous matrix for odontogenesis of human dental pulp cells. *J. Biomater. Appl.* 2014; 28:1069–78.
136. Keller L, Offner D, Schwinté P, Morand D, Wagner Q, Gros C, Bornert F, Bahi S, Musset AM, Benkirane-Jessel N. Active Nanomaterials to Meet the Challenge of Dental Pulp Regeneration. *Materials (Basel).* 2015; 8(11): 7461–71.
137. Zein N, Harmouch E, Lutz J, De Grado G, Kuchler-Bopp S, Clauss F, Offner D, Hua G, Benkirane-Jessel N, Fioretti F. Polymer-Based Instructive Scaffolds for Endodontic Regeneration. *Materials.* 2019; 12(2347): 1-18.
138. Zhu N, Chatzistavrou X, Ge L, Qin M, Papagerakis P, Wang Y. Biological properties of modified bioactive glass on dental pulp cells. *J. Dent.* 2019; 83: 18-26.

# **ANEXOS**




## CONSTANCIA

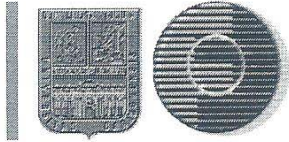
Quien suscribe, Coordinadora de la Unidad de Investigaciones Morfopatológicas (UNIMPA), Prof. Mariela Pérez Domínguez, hago constar que el proyecto de investigación "Nuevas Tendencias de Andamios en los Procedimientos Regenerativos Endodónticos"(Revisión Bibliográfica), enmarcado dentro de la Línea de Investigación Biología humana, Temática Crecimiento y Desarrollo, Subtemática Embriología, Fisiología, Histología y/o Ultraestructura de tejidos sanos y patológicos, presentado por, Diana C. Fernández P. de la Cédula de Identidad V- 17.316.944, se encuentra adscrito a UNIMPA.

Constancia que se emite, a solicitud de la parte interesada a los 10 días del mes de Julio de 2019.

Atentamente,



  
Prof. Mariela Pérez Domínguez  
Coordinadora de la Unidad de Investigaciones Morfopatológicas  
(UNIMPA)



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
COMISIÓN OPERATIVA DE BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD

CERTIFICADO BIOÉTICO

FECHA: 30 /07 / 2019

N° de control COBB: PE - 002 - 2019

TIPO DE TRABAJO: Ascenso ( ) Informe de investigación ( ) Trabajo de grado ( )

**Responsables de la Investigación:**

1.- Diana C. Fernández P. C.I. Nro 17.316.944  
2.- Liliana C. Jimenez A. C.I. Nro 7.047.433  
3.- \_\_\_\_\_ C.I. Nro \_\_\_\_\_

**Título:**

Nuevas Tendencias de Andamios en los Procedimientos Regenerativos Endodónticos (Revisión Bibliográfica)

Las condiciones de aprobación, han sido previamente establecidas para la aplicación de esta investigación.

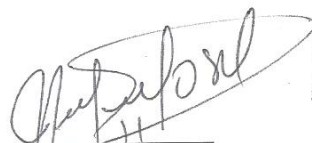
*La aprobación incluye:*


SE CERTIFICA QUE LA INFORMACIÓN CONTENIDA ES VERDADERA, COMO CONSTA EN LOS REGISTROS DE LA COMISIÓN OPERATIVA DE BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA (COBB/FOUC).

SE CERTIFICA QUE LA INVESTIGACIÓN ESTÁ EN TOTAL ACUERDO CON LAS PAUTAS, PROPUESTAS Y REGULACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES ESTABLECIDAS A TAL EFECTO.

EL CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA DE APROBACIÓN INICIAL, LA ETAPA DE SEGUIMIENTO, COMO EL RESGUARDO DE LOS CONSENTIMIENTOS INFORMADOS APLICADOS, SON RESPONSABILIDAD DEL INVESTIGADOR (ES).

**CERTIFICADO BIOÉTICO** EMITIDO POR LA COMISIÓN OPERATIVA DE BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD DE LA FOU, REQUISITO PREVIO A LA PRESENTACIÓN PÚBLICA DE LA INVESTIGACION.

  
\_\_\_\_\_  
Coordinador (a)

Universidad de Carabobo  
Facultad de Odontología  
Comisión  Bioética y  
Biosseguridad

\_\_\_\_\_  
Secretario (a)

\_\_\_\_\_  
Miembro



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**  
**AREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**POSTGRADO DE ENDODONCIA**

**Constancia de aceptación del tutor**

Por medio de la presente hago constar que he leído el proyecto del trabajo especial de grado titulado **“NUEVAS TENDENCIAS DE ANDAMIOS EN LOS PROCEDIMIENTOS REGENERATIVOS ENDODÓNTICOS (Revisión**

**Bibliográfica) ”**, presentado por la odontólogo Diana C. Fernández P., titular de la C.I. V-17.316.944, como requerimiento para optar al título de especialista en Endodoncia.

Acepté asesorar en calidad de tutor de contenido, durante la etapa de desarrollo del trabajo de grado hasta su presentación y evaluación por parte del jurado examinador designado. En la ciudad de Valencia, a los 10 días del mes de Enero del año 2019.

Od. Esp Lijana Jimenez

C.I. 4047433



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**  
**AREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**POSTGRADO DE ENDODONCIA**

**Constancia de Culminación del Tutor**

Por medio de la presente hago constar que he leído el trabajo especial de grado titulado **“NUEVAS TENDENCIAS DE ANDAMIOS EN LOS PROCEDIMIENTOS REGENERATIVOS ENDODÓNTICOS” (Revisión Bibliográfica)**, presentado por la odontóloga Diana C. Fernández P., titular de la C.I. V-17.316.944, como requerimiento para optar al título de especialista en Endodoncia.

Considero que dicho trabajo fue realizado bajo el rigor metodológico y reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a consideración, presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe. En la ciudad de Valencia, a los 02 días del mes de Septiembre del año 2019.

Liliana Jiménez A  
C.I. V-7047433  
Od. Especialista en Endodoncia  
Tutor de Contenido