

Alternativas en endodoncia regenerativa en dientes inmaduros con pulpa necrótica

Alternatives in regenerative endodontics in immature teeth with necrotic pulp

Mara Paulina García-López, Norma Patricia Figueroa-Fernández, Anna Arely González-Rascón*

Facultad de Odontología Mexicali. Universidad Autónoma de Baja California, México.

* **Autor para correspondencia: gonzaleza1@uabc.edu.mx**

Resumen

Los tratamientos endodónticos tradicionales para dientes inmaduros con pulpa necrótica, a menudo resultan en una integridad estructural comprometida y una mayor susceptibilidad a fracturas debido a la interrupción del crecimiento de la raíz y las paredes radicales delgadas. La terapia endodóntica basada en células consiste en el cultivo de células troncales exógenas para promover la regeneración pulpar, incluyendo la variedad de células, proteínas y estructuras tridimensionales encontradas en una pulpa sana. La aplicación de técnicas innovadoras basadas en principios de ingeniería de tejidos promete mejores resultados clínicos. El objetivo de esta revisión es identificar las aplicaciones de la ingeniería de tejidos en el área de endodoncia regenerativa como un camino hacia la regeneración de tejido pulpar y periapical en dientes permanentes inmaduros. La integración de estos conceptos ha dado lugar a avances significativos en el tratamiento de dientes con ápices abiertos y pulpa necrótica.

Palabras clave: endodoncia regenerativa, pulpa dental, dientes inmaduros permanentes, necrosis, andamios.

Abstract

Traditional endodontic treatments for immature teeth with necrotic pulp often result in compromised structural integrity and increased susceptibility to fracture due to disrupted root growth and thin root walls. Cell-based endodontic therapy involves the cultivation of exogenous stem cells to promote pulp regeneration, which include the variety of cells, proteins and three-dimensional structures found in a healthy pulp. The application of innovative techniques based on tissue engineering principles promise better clinical results. The objective of this review is to identify the applications of tissue engineering in the area of regenerative endodontics as a path towards the regeneration of pulp and periapical tissue in immature permanent teeth. The integration of these concepts has led to significant advances in the treatment of teeth with open apices and necrotic pulp.

Keywords: regenerative endodontics, tissue engineering, dental pulp, immature permanent teeth, necrosis, scaffolds.

Introducción

Al terminar el proceso eruptivo, la formación radicular toma de uno a cuatro años en completarse. Una lesión por caries o traumatismo en el tejido pulpar, puede producir necrosis y como consecuencia el cese del desarrollo radicular y ápices abiertos que podrían resultar en fragilidad dental (Belli *et al.*, 2018).

Los tratamientos clínicos tradicionales para dientes permanentes inmaduros con pulpa necrótica consisten en procedimientos de apicoformación, utilizando materiales como hidróxido de calcio y MTA para crear un tapón apical que induce la formación de una barrera de tejido duro apical (Kim *et al.*, 2018). Aunque se ha informado que la tasa de éxito de la apicoformación está entre el 74 y 100%, puede resultar en morfología radicular anormal, como la formación de tejido calcificado dentro del conducto radicular, y se ha observado que el uso a largo plazo de hidróxido de calcio puede debilitar la dentina e inducir fracturas radiculares (Lin *et al.*, 2017).

La endodoncia regenerativa tiene como objetivo restaurar los complejos dentino-pulpar basándose en los principios de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos. Los principios de la ingeniería de tejidos implican la identificación de células apropiadas, el desarrollo de andamios tridimensionales (3D) y señales morfogénicas inductivas para regenerar tejidos y restaurar la función normal del órgano (Anitua *et al.*, 2018). Los procedimientos regenerativos actuales en clínica involucran la formación de un coágulo sanguíneo logrado mediante sobreinstrumentación de los tejidos periapicales, asumiendo que las células troncales endógenas introducidas en los conductos podrían diferenciarse en células similares a odontoblastos y producir dentina, un procedimiento conocido como terapia sin células (CF-RET). Aunque aparentemente permite la formación completa de la raíz, desde un punto de vista histológico es más un proceso reparativo que regenerativo. La regeneración basada en células (CB-RET) es la incorporación de conceptos modernos de ingeniería de tejidos hacia la regeneración de la pulpa. Esta puede ser una

alternativa prometedora para lograr una verdadera regeneración del complejo pulpa-dentina, pero hasta ahora está en etapa de ensayos clínicos (Lin *et al.*, 2021).

Pulpa dental y necrosis

La pulpa dental es un tejido conectivo laxo compuesto por una variedad de células pulpares, fibras de colágeno, moléculas de matriz extracelular, nervios y vasos sanguíneos. La pulpa está contenida en el centro de los dientes, y una de sus funciones principales es la formación de dentina durante el desarrollo temprano del diente, dentina secundaria a lo largo de toda la vida útil del diente, y dentina terciaria bajo estímulos patogénicos. La dentina es un tejido duro con túbulos dentinarios que penetran a lo largo de todo el espesor. Estas dos entidades suelen describirse juntas como un complejo dentino-pulpar, debido a su estrecha relación y su linaje compartido. La presencia de diferentes tipos de células, incluyendo células inmunes, fibroblastos, células progenitoras mesenquimales, células vasculares y células nerviosas, establece el microambiente y tiene una matriz extracelular sustancial que no solo proporciona una estructura tridimensional, sino que también afecta el recambio celular (Zhang *et al.*, 2017). Este entorno complejo y dinámico se mantiene en un delicado equilibrio, con los odontoblastos manteniendo los tejidos mineralizados y los otros tipos de células posicionados efectivamente para apoyar la actividad de los odontoblastos (Colombo *et al.*, 2014).

Aunque se considera que tiene muchas funciones fisiológicas especializadas, la pulpa dental también es muy vulnerable a una variedad de injurias, caries y traumatismos (Lambrechts *et al.*, 2017); estas agresiones pueden causar la muerte de células pulpares, como los odontoblastos, distorsionando la distribución del colágeno en la matriz de la pulpa y el microambiente mediado por células. Las células madre mesenquimales odontogénicas (MSC) que residen en la pulpa dental son reclutadas por señales para diferenciarse en odontoblastos, respondiendo a las señales de peligro de los túbulos dentinarios produciendo dentina reparadora en un intento de bloquear

los túbulos infectados, lo que es un tipo de tejido calcificado difundido en el conducto radicular en lugar del tejido conectivo blando original, creando así una barrera entre los microbios invasores y el tejido pulpar (Zhang *et al.*, 2017). Si la lesión persiste, la pulpa dental tiene tendencia a desarrollar pulpitis irreversible o necrosis, donde el microambiente natural de la pulpa dental se ve dañado, y bacterias, tejido necrótico, toxinas y células muertas permanecerán en el conducto radicular, lo que es desfavorable para mantener las propiedades biológicas de las MSC odontogénicas para regenerar la pulpa dental (Huang *et al.*, 2021).

La homeostasis pulpar se basa en componentes celulares, vasculares y neurales confinados en un compartimento rígido. La respuesta inflamatoria de este tejido causa la forma más prevalente de dolor orofacial, el dolor dental. Las células inmunocompetentes que participan en la defensa incluyen macrófagos, células dendríticas y linfocitos. Al mismo tiempo, las células vitales para la organización estructural, como los fibroblastos y los odontoblastos, pueden comunicarse y colaborar con las respuestas inmunitarias (Hargreaves *et al.*, 2012). La función principal de los macrófagos es la fagocitosis, actuando principalmente como células carroñeras que se activan en reconocimiento de señales o antígenos peligrosos, así como células lesionadas o restos celulares. Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos que pueden fagocitar, pero su función principal es activar una respuesta inmune adaptativa al presentar antígeno a los linfocitos T CD4+. Tanto los macrófagos como las células dendríticas expresan receptores de reconocimiento de patógenos, conocidos como PRRs, y pasan por un proceso de maduración celular después de reconocer un antígeno inmunogénico. Este proceso depende de diferentes señales para que las células maduren adecuadamente y, por lo tanto, participen de manera eficiente en la respuesta de defensa, incluida la capacidad de presentar antígenos a otras células para participar en la respuesta y la producción de señales extracelulares que enriquecen el microambiente, reclutando así otros elementos celulares para involucrarse. La

comunicación celular en este microambiente depende de neuropéptidos, factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas. Los neuropéptidos no sólo modulan la vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular, sino que también proporcionan señales a las células de la pulpa sobre el estado del diente, atraen y activan células inmunitarias y promueven la producción de citocinas inflamatorias (Yu & Abbott, 2018). Las citocinas inflamatorias promueven una respuesta defensiva hacia señales de peligro, pero su desregulación puede resultar en inflamación crónica y daño tisular. Otras respuestas inflamatorias incluyen la producción de óxido nítrico (NO), que actúa en horas a días ejerciendo estrés nitrosativo e induce apoptosis, necrosis y daño tisular. Dependiendo de la intensidad del estímulo patogénico de los PRR y la extensión del daño en la pulpa, la reparación puede no ser posible, por lo tanto, la inflamación crónica puede llevar a la necrosis pulpar.

La combinación de estas diferentes señales tiene un impacto en la regulación del metabolismo celular, el crecimiento y la comunicación, por lo tanto, los investigadores han intentado imitar este entorno *in vitro* para estudiar la regeneración pulpar. (Huang *et al.*, 2021) (Smith *et al.*, 2015)

Se han identificado más de 700 especies bacterianas en la cavidad oral, donde las especies varían según el sitio de colonización, la disponibilidad de oxígeno y nutrientes, la competencia y la interacción entre especies bacterianas. (Verma *et al.*, 2018). El acceso al espacio endodóntico puede ocurrir a través de los túbulos dentinarios después de un proceso carioso, después de un trauma dental que lleva a una cavidad abierta, la membrana periodontal o incluso a través del torrente sanguíneo debido a una bacteriemia transitoria (Narayanan & Vaishnavi, 2010). Los aerobios pueden estar presentes en una etapa inicial, pero debido a la presión ambiental del entorno pulpar, los microorganismos dominantes presentes son anaerobios.

La desinfección del conducto radicular

La desinfección en los conductos radiculares es un desafío porque las infecciones polimicrobianas se extienden hasta los túbulos dentinarios en formas tanto planctónicas como de biopelículas (Diogenes A. *et al.*, 2017). El objetivo es lograr una desinfección hasta un nivel umbral que permita que la función inmune del huésped asuma la función antimicrobiana y que las células huésped dirijan la curación biológica y la maduración radicular (Fouad A. *et al.*, 2020). Cuando esto sucede en dientes maduros, la desinfección del conducto radicular se puede lograr con la ayuda de instrumentación mecánica, irrigantes y medicación intraconducto. En dientes inmaduros, las paredes del conducto pueden ser delgadas y frágiles, por lo que la instrumentación mecánica no es una opción para la limpieza de los conductos radiculares infectados. La forma primaria de desinfección en este caso es el uso de soluciones de irrigación y medicamentos intraconducto (Lee AM *et al.*, 2022).

Concentraciones altas de biocidas como el hipoclorito de sodio o la clorhexidina son eficaces desde el punto de vista antimicrobiano, pero se ha encontrado que causan efectos desfavorables en las células troncales y en la pared dentinaria y, por lo tanto, ya no se recomiendan para la terapia endodóntica regenerativa (Fouad A *et al.*, 2020). Los efectos adversos de los medicamentos sobre la viabilidad de las células madre representan un desafío significativo en la desinfección del conducto radicular, particularmente en los procedimientos de endodoncia regenerativa.

Actualmente, la Asociación Americana de Endodoncia (AAE) recomienda el uso de hipoclorito de sodio con irrigación de presión negativa [1.5%-3% NaOCl] y posteriormente irrigación con solución salina o EDTA, con la aguja de irrigación posicionada aproximadamente a 1 mm del extremo radicular, para minimizar la citotoxicidad a las células troncales en los tejidos apicales. Investigaciones recientes en el uso de desinfección asistida por láser en endodoncia regenerativa han resultado en una mejora en la calidad de la

desinfección y un resultado clínico puntual y una cicatrización periapical en dientes permanentes jóvenes necróticos en comparación con el protocolo convencional (Divya *et al.*, 2021).

Los medicamentos intraconductos más comúnmente utilizados en los procedimientos de endodoncia regenerativa son el hidróxido de calcio [Ca(OH)₂] y la pasta antibiótica triple (TAP). El Ca(OH)₂ tiene un pH alto de 12.5–12.8 que crea un ambiente alcalino, que es desfavorable para el crecimiento y la supervivencia de muchos microorganismos, incluidas algunas bacterias comúnmente presentes en los espacios del conducto necrótico. Sin embargo, el Ca(OH)₂ tiene limitaciones para abordar varios microorganismos que están comúnmente presentes en casos de infección endodóntica persistente, como *Enterococcus faecalis* (Alfadda *et al.*, 2021). Esta bacteria puede sobrevivir y persistir en el sistema de conductos radiculares, incluso en presencia de hidróxido de calcio, debido a su capacidad para tolerar condiciones alcalinas.

El hipoclorito de calcio [Ca(OCl)₂] ha sido explorado como irrigante endodóntico y ahora como medicamento intraconducto debido a su capacidad superior para disolver tejidos, estabilidad química y propiedades antimicrobianas, exhibiendo un notable impacto antibacteriano en *E. faecalis* (De Paula, 2018). Los efectos persistentes de Ca(OCl)₂ pueden afectar negativamente a las células troncales de la pulpa dental (DPSCs), pero una irrigación subsecuente utilizando una solución al 10% de ácido ascórbico puede contrarrestar estos efectos (Alfadda *et al.*, 2021).

La pasta antibiótica triple (TAP) es una combinación de minociclina, metronidazol y ciprofloxacino que se introdujo como un medicamento efectivo contra patógenos endodónticos de los dientes permanentes. La potencia debido a su combinación apunta a diferentes tipos de bacterias; actúa contra bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas, que se encuentran comúnmente en las infecciones del conducto radicular. Se ha evaluado la efectividad de la desinfección entre TAP y el hidróxido de calcio, la solución

de triple antibiótico es al menos comparable a la pasta de hidróxido de calcio tradicional. Esto sugiere que puede proporcionar resultados similares o potencialmente mejores en cuanto a la desinfección del conducto radicular. (Arruda *et al.*, 2018). (Dianat *et al.*, 2022)

Tratamiento convencional: apicoformación

El tratamiento estándar para los dientes inmaduros traumatizados es la apicoformación, que se realiza aplicando un vendaje a largo plazo con hidróxido de calcio, y puede reparar una lesión periapical y formar una barrera apical o un ápice en forma de domo. Una vez formada esta barrera, el conducto radicular puede obturarse con gutapercha y posteriormente los dientes pueden ser restaurados. Este procedimiento fue descrito inicialmente en 1966 por Frank AL y está respaldado por los trabajos de otros como Heithersay GS. en 1975, Cvek M. en 1972, Ghose *et al.* 1987, y Dominguez-Reyes *et al.*, 2005 según lo revisado en Keinan *et al.*, 2022. Uno de los factores principales que contribuyen a los fracasos endodónticos en los dientes necróticos inmaduros durante la apicoformación es la filtración apical de los materiales utilizados.

Aunque anteriormente se utilizaron recambios de pastas de hidróxido de calcio, hoy en día los cementos silicatos de calcio como el MTA, o Biodentine (Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, Francia), son comúnmente utilizados para colocar un tapón apical debido a sus superiores propiedades de sellado, una menor solubilidad y una mejor biocompatibilidad de estos materiales (Songtrakul *et al.*, 2020). Sustancias como MTA y Biodentine han abordado con éxito varias limitaciones asociadas con el hidróxido de calcio cuando se usa para la apexificación. El grosor del tapón apical juega un papel crucial en prevenir eficazmente la entrada de microorganismos en la región periapical, asegurando así un sellado adecuado (Puppala *et al.*, 2020).

El MTA, un cemento basado en cemento Portland, ha revolucionado el campo de la apexificación al ofrecer ventajas como una excelente formación de tejido duro, capacidades de sella-

do mejoradas y una biocompatibilidad superior con propiedades antimicrobianas efectivas (Ravindran *et al.*, 2022). Aunque el MTA ha demostrado ser prometedor como material para la apexificación, viene con ciertos inconvenientes, incluyendo problemas como la decoloración dental y una reducción en la resistencia de las paredes de la dentina (Shaik *et al.*, 2021).

Biodentine fue lanzado en 2010 como un cemento bioactivo hecho de silicato de calcio y desarrollado utilizando tecnología similar a la del cemento basado en MTA. Se afirmó que mejoraba ciertas propiedades del MTA, como sus características físicas y facilidad de manejo. Además, Biodentine cuenta con un tiempo de fraguado de aproximadamente 12 minutos, lo que ofrece un marco de tiempo práctico para su uso en un procedimiento de apicoformación de una sola sesión (Tolibah *et al.*, 2022).

Los estudios han revelado que Biodentine mostró resultados equiparables en términos de resolución de lesiones apicales y recuperación clínica en comparación con el MTA (Tolibah *et al.*, 2022). Especialmente, al comparar diferentes grosores, Biodentine demostró una capacidad de sellado apical superior con un grosor de 4 mm en comparación con un grosor de 2 mm (Puppala *et al.*, 2020).

El material de reparación radicular EndoSequence BC (Brasseler, Savannah, GA, EUA) contiene silicatos de calcio, óxido de tantalio, fosfato monobásico de calcio y una pequeña cantidad de agentes de relleno. Las partículas de nanoesferas presentes en el cemento pasan a través de los túbulos dentinarios y reaccionan con la humedad presente en la dentina. La investigación demostró tasas casi idénticas de éxito clínico entre estos materiales, éxito radiográfico y la formación de barreras apicales. Sin embargo, el MTA y el material de reparación radicular EndoSequence fueron notablemente más rápidos en lograr la formación de barreras apicales en comparación con el hidróxido de calcio (Shaik *et al.*, 2021).

Terapia sin células

La CF-RET se basa en el concepto de homing celular de células madre endógenas. La aplicación clínica de materiales de andamiaje específicamente procesados, factores de crecimiento, medicamentos, o su combinación, se ha utilizado para facilitar la regeneración de tejidos. Los materiales derivados del huésped, como coágulos sanguíneos y plasma/fibrina rica en plaquetas, que pueden obtenerse fácilmente del paciente, se utilizan tanto como andamios como fuente de factores de crecimiento (Lin *et al.*, 2021). La técnica de homing celular se basa en los aspectos fisiológicos de la cicatrización normal de heridas del tejido, y podría iniciarse con la creación de sangrado por sobreinstrumentación. Los coágulos sanguíneos siguientes que llenan el espacio pulpar contienen células endógenas y factores de crecimiento necesarios para la ingeniería de tejidos y proporcionan una estructura natural que apoya la actividad celular (Yan H *et al.*, 2022). La tasa de éxito de este tratamiento depende de la capacidad del coágulo sanguíneo para llenar completamente el espacio del conducto radicular desinfectado, y del uso de un biomaterial que previene el microfiltrado de llenado (Zhou C *et al.*, 2022). Aunque los informes clínicos de casos describen buenos resultados con la revascularización pulpar de dientes inmaduros, como signos radiográficos de maduración dental y reducción de síntomas, estudios histológicos han demostrado que la mayoría de los tejidos formados no eran pulpa, sino que incluían tejidos similares a cemento, periodontales y óseos (Eramo S *et al.*, 2017). En tiempos recientes, ha habido un progreso significativo en el desarrollo de andamios inyectables avanzados y personalizados para la ingeniería de tejidos pulpares. Estas innovaciones abarcan materiales compuestos, materiales bioprintados y matrices descelularizadas. (Galler & Widbiller, 2020; Jiang *et al.*, 2021).

Terapia basada en células e Ingeniería de Tejidos

La CB-RET depende de la siembra de células troncales exógenas en el sistema de conductos

radiculares del huésped para lograr la regeneración pulpar. Las células troncales pueden ser aisladas y amplificadas para la regeneración pulpar, luego se siembran en andamios prefabricados con factores de crecimiento añadidos. (Hua-Nien L *et al.*, 2021). Estos andamios sirven como plataformas de interacciones celulares proporcionando señales biológicas y bioquímicas, imitando el microambiente natural de las células y proporcionando el soporte estructural para el crecimiento celular, la formación de tejidos y la regeneración de órganos.

Las células troncales son células no especializadas del cuerpo humano que tienen capacidad clonogénica y de auto-renovación, y pueden diferenciarse en múltiples linajes celulares. Se pueden encontrar en diferentes partes del cuerpo, incluidos los tejidos orales. Las células troncales dentales pueden someterse a procesos de diferenciación como miogénica, condrogénica, adipogénica, neurogénica, osteogénica y odontogénica; siendo esta última un requisito fundamental para la regeneración de los tejidos pulpares (Aydin S *et al.*, 2019). Debido a su capacidad de auto-renovación, diferenciación en múltiples linajes y características de inmunomodulación, la medicina regenerativa tiene como objetivo manipularlas para diferentes objetivos. Hay diferentes fuentes dentales de células troncales que están siendo investigadas con fines regenerativos, donde las DPSC, las Células troncales de Dientes Deciduos Humanos Exfoliados (SHEDs) y las Células troncales de la Papila Apical (SCAP) son los tipos más comunes; pero otras fuentes orales incluyen el Ligamento Periodontal (PDL).

Los andamios son redes tridimensionales que imitan el microambiente natural, proporcionando un marco estructural en el cual las células pueden adherirse, proliferar y organizarse espacialmente (Dissanayaka WL., 2020). Deben crear una interacción favorable entre células para promover la regeneración de tejidos. Por lo general, los andamios deben ser biocompatibles, tener un tamaño y distribución de poros adecuados, propiedades de superficie y pH neutro, carga superficial, ser biodegradables, tener características físico-

mecánicas apropiadas y favorecer la adherencia celular (Mabrouk M *et al.*, 2020).

Debido a su origen, los andamios pueden clasificarse como naturales o sintéticos. Los andamios derivados de recursos naturales ofrecen varias ventajas como buena biocompatibilidad y bioactividad, sus moléculas de señalización ayudan en el reconocimiento y la adherencia celular. Sin embargo, el uso de productos naturales está limitado por la posibilidad de transmisión de patógenos, baja propiedad mecánica y calidad del producto variable. Estas limitaciones han llevado a la investigación en el desarrollo de un biomaterial sintético ideal como sustituto de los derivados naturales (Chang B *et al.*, 2017; Raddall G *et al.*, 2019).

Discusión

Los andamios pueden ser elaborados a partir de tejidos naturales extraídos de fuentes animales o humanas o contruidos con biomateriales sintéticos. Los andamios naturales representan características biológicas que se adaptan mejor al microambiente tisular regular, promoviendo interacciones celulares apropiadas, biocompatibilidad y degradabilidad (Neishabouri *et al.*, 2022). Los andamios de origen natural incluyen al colágeno, quitosano, Plasma Rico en Plaquetas (PRP).

Actualmente, en la práctica clínica el andamio más utilizado es el que se obtiene generando un coágulo (BC) con el sangrado apical por medio de la sobre instrumentación del conducto. Se han realizado estudios comparativos mostrando que PRP, y la fibrina rica en plaquetas pueden lograr resultados clínicos y radiográficos comparables a los del BC sin requerir sangrado apical previo y con una tendencia significativamente reducida a la obliteración del conducto radicular (Ulusoy *et al.*, 2019).

Chang y *et al.*, (2017), revisaron andamios naturales inyectables que proveen una ventaja de adaptabilidad al sistema de conductos. Detalles a considerar en futuros estudios incluyen estudios de proliferación, comunicación celular, y regeneración simultánea de diferentes tejidos.

Los tejidos descelularizados ofrecen diversas ventajas sobre los andamios sintéticos, conservando las características del microambiente natural. Se han reportado hidrogeles de matriz extracelular de origen bovino, porcino y humano para la regeneración pulpar. Alqahtani y colaboradores realizaron estudios con *in vitro* y preliminares *in vivo* pulpa de cerdo descelularizada que muestran que la ECM soporta la infiltración celular junto con la expresión de marcadores vasculares y pulpaes en comparación con los controles (Alqahtani *et al.*, 2018).

En CB-RET, el material biocompatible debe ser capaz de degradarse para dar lugar a la matriz extracelular producida por las células en proliferación. Debido al espacio pulpar radicular irregular, los hidrogeles son una alternativa prometedora debido a su capacidad para adaptarse al contorno del espacio pulpar. Los hidrogeles son redes poliméricas tridimensionales que pueden imitar las propiedades biológicas y mecánicas de la matriz extracelular. Las redes porosas de los hidrogeles son controladas en una variedad de tamaños de poros y figuras que pueden permitir el intercambio de nutrientes y de moléculas de señalización (Oliver-Urrutia *et al.*, 2021). Los andamios naturales pueden retener proteínas de matriz extracelular como colágeno, tienen capacidad de gelificación en contexto fisiológico y generar su autoensamblaje en la cámara pulpar. Esto amplía el alcance de las aplicaciones de la medicina regenerativa en el campo de la endodoncia (Yuan *et al.*, 2023).

Conclusión

La endodoncia regenerativa debe considerarse como el tratamiento de elección en casos de dientes inmaduros con pulpa necrótica porque puede conducir a la formación completa de la raíz, engrosamiento de las paredes del conducto, resolución de los síntomas y cicatrización ósea. Seguir los principios de la ingeniería de tejidos en endodoncia regenerativa permitirá un enfoque más controlado para lograr los objetivos clínicos deseados. Aunque la regeneración pulpar aún no es una realidad clínica,

todas las investigaciones básicas en ingeniería de tejidos pueden ayudar a alcanzar el objetivo y tener un impacto en el tratamiento de enfermedades pulpares y periapicales.

Referencias bibliográficas

Alfadda, S., Alquria, T., Karaismailoglu, E., Aksel, H., & Azim, A. A. (2021). Antibacterial effect and bioactivity of innovative and currently used intracanal medicaments in regenerative endodontics. *Journal of Endodontics*. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.05.005>

Alqahtani, Q., Zaky, S., Patil, A., Beniash, E., Ray, H., & Sfeir, C. (2018). Decellularized Swine Dental Pulp Tissue for Regenerative Root Canal Therapy. *Journal Of Dental Research*, 97(13), 1460-1467. <https://doi.org/10.1177/0022034518785124>

Anitua, E., Troya, M., & Zalduendo, M. (2018). Progress in the use of dental pulpstem cells in regenerative medicine. *Cytotherapy*, 20(4), 479–498. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.12.011>

Arruda, M. E., Neves, M. A., Diogenes, A., Mdala, I., Guilherme, B. P., Siqueira, J. F., & Rôças, I. N. (2018). Infection Control in Teeth with Apical Periodontitis Using a Triple Antibiotic Solution or Calcium Hydroxide with Chlorhexidine: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Endodontics*, 44(10), 1474–1479. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.07.001>

Aydin, S., & Şahin, F. (2019). Stem Cells Derived from Dental Tissues. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 123 – 132 . https://doi.org/10.1007/5584_2018_333

Belli, S., Eraslan, O., & Eskitaşcıoğlu, G. (2018). Effect of Different Treatment Options on Biomechanics of Immature Teeth: A Finite Element Stress Analysis Study. *Journal of endodontics*, 44(3), 475–479. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.08.037>

Chang B, Ahuja N, Ma C, Liu X. Injectable

scaffolds: Preparation and application in dental and craniofacial regeneration. *Mater Sci Eng R Rep*. 2017 Jan;111:1-26. doi:10.1016/j.mser.2016.11.001.PMID: 28649171; PMCID: PMC5478172.

Colombo, J. S., Moore, A. N., Hartgerink, J. D., & D'Souza, R. N. (2014). Scaffolds to control inflammation and facilitate dental pulp regeneration. *Journal of endodontics*, 40(4 Suppl), S6–S12. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.019>

De Paula, K. B. (2018). Calcium hypochlorite solutions — An in vitro evaluation of antimicrobial action and pulp dissolution. *European Endodontic Journal*. <https://doi.org/10.14744/eej.2018.64936>

Dianat, O., Vatankhah, M., Khosravi, K., Zargar, N., Shirvani, A., & Nekoofar, M. (2022). Antibacterial efficacy of antibiotic pastes versus calcium hydroxide intracanal dressing: A systematic review and meta-analysis of ex vivo studies. *Journal of Conservative Dentistry/Journal of Conservative Dentistry*, 25(5), 463. https://doi.org/10.4103/jcd.jcd_183_22

Diogenes, A., & Hargreaves, K. M. (2017). Microbial modulation of stem cells and future directions in regenerative endodontics. *Journal of Endodontics*, 43(9), S95–S101. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.07.012>

Dissanayaka WL, Zhang C. Scaffold-based and Scaffold-free Strategies in Dental Pulp Regeneration. *J Endod*. 2020 Sep;46(9S):S81-S89. doi: 10.1016/j.joen.2020.06.022. PMID: 32950199.

Divya D, Naik SV, Raju OS, Shivani B, Basappa N, Betur AP. Conceptual combination of disinfection in regenerative endodontics: Conventional versus laser-assisted disinfection. *J Conserv Dent*. 2021 May-Jun;24(3):252-259

Eramo, S., Natali, A., Pinna, R., & Milia, E. (2017). Dental pulp regeneration via cell homing. *International Endodontic Journal*, 51(4),405–419.

<https://doi.org/10.1111/iej.12868>

Fouad, A. F., Diogenes, A. R., Torabinejad, M., & Hargreaves, K. M. (2022). Microbiome Changes during Regenerative Endodontic Treatment Using Different Methods of Disinfection. *Journal of Endodontics*, 48(10), 1273–1284. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.07.004>

Galler, K. M., & Widbiller, M. (2020). Cell-Free approaches for dental pulp tissue engineering. *Journal of Endodontics*, 46(9), S143–S149. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.06.034>

Hargreaves, K. M., Goodis, H. E., & Tay, F. R. (2012). *Seltzer and Bender's dental Pulp Quintessence Publishing (IL)*.

Huang, X., Li, Z., Liu, A., Liu, X., Guo, H., Wu, M., Yang, X., Han, B., & Xuan, K. (2021). Microenvironment Influences Odontogenic Mesenchymal Stem Cells Mediated Dental Pulp Regeneration. *Frontiers in physiology*, 12, 656588. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.656588>

Jiang, X., Liu, H., & Peng, C. (2021). Continued root development of immature permanent teeth after regenerative endodontics with or without a collagen membrane: A randomized, controlled clinical trial. *International journal of paediatric dentistry*, 32(2), 284–293. <https://doi.org/10.1111/ipd.12853>

Keinan, D., Asbi, T., Shalish, M., & Slutzky-Goldberg, I. (2022). An Assessment of the Effects of Orthodontic Treatment after Apexification of Traumatized Immature Permanent Teeth: A Retrospective Study. *Journal of endodontics*, 48(1), 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.09.012>

Kim, S. G., Malek, M., Sigurdsson, A., Lin, L. M., & Kahler, B. (2018). Regenerative endodontics: a comprehensive review. *International endodontic journal*, 51(12), 1367–1388. <https://doi.org/10.1111/iej.12954>

Lambrichts, I., Driesen, R. B., Dillen, Y., Ger-

vois, P., Ratajczak, J., Vanganswinkel, T., Wolfs, E., Bronckaers, A., & Hilkens, P. (2017). Dental Pulp Stem Cells: Their Potential in Reinnervation and Angiogenesis by Using Scaffolds. *Journal of endodontics*, 43(9S), S12–S16. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.001>

Lee, H., Liang, C., Liao, L., & Tian, W. (2021). Advances in research on stem Cell-Based pulp regeneration. *Jo'jig Gonghag Gwa Jaesaeng Uihag/Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 18(6), 931–940. <https://doi.org/10.1007/s13770-021-00389-2>

Lin LM, Huang GT, Sigurdsson A, Kahler B. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. *Int Endod J*. 2021 Jun;54(6):887-901. doi: 10.1111/iej.13471. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33389773.

Lin, J., Zeng, Q., Wei, X., Zhao, W., Cui, M., Gu, J., Lu, J., Yang, M., & Ling, J. (2017). Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study. *Journal of endodontics*, 43(11), 1821–1827. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.023>

Mabrouk M, Beherei HH, Das DB. Recent progress in the fabrication techniques of 3D scaffolds for tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020 May;110:110716. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110716>. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32204028.

Narayanan, L., & Vaishnavi, C. (2010). Endodontic microbiology. *Journal of Conservative Dentistry*, 13(4), 233. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.73386>

Neishabouri, A., Khaboushan, A. S., Daghigh, F., Kajbafzadeh, A., & Zolbin, M. M. (2022). Decellularization in Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Evaluation, Modification, and Application Methods. *Frontiers In Bioengineering And Biotechnology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.805299>

- Oliver-Urrutia, C., Ibañez, R. R., Flores-Merino, M. V., Vojtova, L., Salplachta, J., Čelko, L., Kaiser, J., & Montufar, E. B. (2021). Lyophilized Polyvinylpyrrolidone Hydrogel for Culture of Human Oral Mucosa Stem Cells. *Materials*, 14(1), 227. <https://doi.org/10.3390/ma14010227>
- Puppala, R., Kethineni, B., Raghavendra, K. J., Abbas, A., Birapu, U. C., & Reddy, P. (2020). Efficacy of mineral trioxide aggregate and biodentine as apical barriers in immature permanent teeth: a microbiological study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 13(6), 656–662. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1853>
- Raddall G, Mello I, Leung BM. Biomaterials and Scaffold Design Strategies for Regenerative Endodontic Therapy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019 Nov 15;7:317. <https://doi:10.3389/fbioe.2019.00317>. PMID: 31803727; PMCID: PMC6874017.
- Ravindran, V., Jeevanandan, G., Marimuthu, M., Panda, S., Syed, A. A., Vishwanathaiah, S., Khanagar, S., & Maganur, P. C. (2022). Comparison of Mineral Trioxide Aggregate and Biodentine for Open Apex Management in Children with Nonvital Immature Permanent Teeth: A Systematic Review. *European Journal of General Dentistry*, 11(02), 084–093. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750090>
- Shaik, I., Dasari, B., Kolichala, R., Doos, M., Qadri, F., Arokiyasamy, J. L., & Tiwari, R. V. (2021). Comparison of the success rate of mineral trioxide aggregate, endosequence bioceramic root repair material, and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 13(Suppl 1), S43–S47. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_810_20
- Smith, J., Smith, A., Shelton, R., & Cooper, P. (2015). Dental pulp cell behavior in biomimetic environments. *Journal of Dental Research*, 94(11), 1552–1559. <https://doi.org/10.1177/0022034515599767>
- Songtrakul, K., Azarpajouh, T., Malek, M., Sigurdsson, A., Kahler, B., & Lin, L. M. (2020). Modified Apexification Procedure for Immature Permanent Teeth with a Necrotic Pulp/Apical Periodontitis: A Case Series. *Journal of endodontics*, 46(1), 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.10.009>
- Tolibah, Y. A., Kouchaji, C., Lazkani, T., Ahmad, I. A., & Baghdadi, Z. D. (2022). Comparison of MTA versus Biodentine in Apexification Procedure for Nonvital Immature First Permanent Molars: A Randomized Clinical Trial. *Children*, 9(3), 410. <https://doi.org/10.3390/children9030410>
- Ulusoy, A. T., Turedi, I., Cimen, M., & Cehreli, Z. C. (2019). Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial. *Journal Of Endodontics*, 45(5), 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.002>
- Verma, D., Garg, P. K., & Dubey, A. K. (2018). Insights into the human oral microbiome. *Archives of Microbiology*, 200(4), 525–540. <https://doi.org/10.1007/s00203-018-1505-3>
- Yan, H., De Deus, G., Kristoffersen, I. M., Wiig, E., Reseland, J. E., Johnsen, G. F., Silva, E. J. L., & Haugen, H. J. (2023). Regenerative Endodontics by Cell Homing: A Review of Recent Clinical trials. *Journal of Endodontics*, 49(1), 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.09.008>
- Yu, C. Y., & Abbott, P. V. (2018). Pulp microenvironment and mechanisms of pain arising from the dental pulp: From an endodontic perspective. *Australian Endodontic Journal*, 44(2), 82–98. <https://doi.org/10.1111/aej.12257>
- Yuan, S., Yang, X., Wang, X., Chen, J., Tian, W., & Yang, B. (2023). Injectable xenogeneic dental pulp decellularized extracellular matrix hydrogel promotes functional dental pulp regeneration. *International Journal Of Mole-*

cular Sciences, 24(24), 17483. <https://doi.org/10.3390/ijms242417483>

Zhang, X., Li, H., Sun, J., Luo, X., Yang, H., Xie, L., Yang, B., Guo, W., & Tian, W. (2017). Cell-derived micro-environment helps dental pulp stem cells promote dental pulp regeneration. *Cell proliferation*, 50(5), e12361. <https://doi.org/10.1111/cpr.12361>

Zhou, C., Yuan, Z., Xu, H., Wu, L., Xie, C., & Liu, J. (2022). Regenerative endodontic procedures in immature permanent teeth with dental trauma: Current approaches and challenges. *Frontiers in Dental Medicine*, 2. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2021.767226>