



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE
TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN
DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA.

T E S I N A

DE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ANDREA GARCÍA GARCÍA

TUTOR: Esp. GABRIEL MARTÍNEZ ORTEGA Vo.Bo.

MÉXICO, Cd. Mx.

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AGRADECIMIENTOS

A mi madre, la Dra. Aurora Guadalupe García Sánchez por brindarme su amor incondicional, hoy aprovecho para darle gracias a Dios por otorgarme una madre como tú. Te amo.

Mi profundo agradecimiento al Doctor Gabriel Martínez Ortega por su dedicación y compromiso, quien con su conocimiento guió el desarrollo de este trabajo.

A Julio Gregorio por brindarme todo su apoyo incondicional y motivación.

A mis amigas Andrea, Pau y Karla, gracias por pertenecer a mi vida, por hacerme sonreír, por estar ahí en los buenos momentos y malos momentos.

Y por último a la UNAM, por ser mi segunda casa y hacerme sentir orgullosa de ser universitaria.



ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Capítulo I Embriología Dentaria	5
2.1 Odontogenesis; desarrollo embrionario del complejo dentinopulpar.....	7
2.1.1 Estadio de brote o yema.....	7
2.1.2 Estadio de casquete.....	8
2.1.3 Estadio de campana.	10
2.1.4 Formación de la corona.....	13
2.1.5 Formación de la raíz.....	15
2.2 Tabla de Carmen Nolla.....	17
3. Capítulo II Pulpa	18
3.1 Composición.....	20
3.2 Estructura.....	20
3.3 Poblaciones Celulares.....	22
3.3.1 Odontoblastos.....	22
3.3.2 Fibroblastos.....	23
3.3.3 Macrófagos o histiocitos.....	24
3.3.4 Células dendríticas.....	24
3.3.5 Linfocitos.....	24
3.3.6 Células mesenquimatosas.....	25
3.3.7 Mastocitos.....	26
3.4 Componentes extracelulares.....	26
3.4.1 Fibras Pulpares.....	26
3.4.2 Sustancia Fundamental.....	27
3.5 Vascularización.....	27
3.6 Inervación.....	28
3.7 Funciones.....	29
4. Capítulo III Patología en dientes con ápice inmaduro	30
4.1 Necrosis Pulpar.....	30



**REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**



4.1.1 Tipos.....	31
4.1.2 Diagnóstico.....	32
5. Capítulo IV Regeneración Pulpar.....	33
5.1 Endodoncia Regenerativa.....	33
5.2 Mecanismo de acción; Células madre; la base de la regeneración.....	34
5.2.1 Clasificación.....	35
5.2.2 Células madre de origen dental.....	39
5.3 Andamios.....	44
5.4 Factores de Crecimiento.....	46
5.5 Aspectos básicos a considerar.....	50
5.5.1 Desinfección del conducto radicular.....	50
5.5.2 Contención de un material biocompatible.....	55
5.6 Consideraciones de una terapia regenerativa.....	56
5.6.1 Indicaciones.....	54
5.6.2 Protocolos de trabajo.....	55
5.6.3 Resultados.....	64
7. Conclusiones.....	65



1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los dientes con ápice inmaduro en pacientes jóvenes supone un verdadero reto para el endodoncista. Durante la etapa de desarrollo radicular cualquier agresión al tejido pulpar ya sea por caries o algún traumatismo puede provocar el cese del desarrollo de la raíz, lo que resulta en un diente con ápice abierto, una proporción corona-raíz desfavorable, paredes dentinarias delgadas y, consecuentemente, un mayor riesgo de fractura. En estas circunstancias, la etapa de desarrollo radicular es el principal factor a considerar en la planificación del tratamiento.

En una necrosis pulpar, la etapa de desarrollo radicular determina la mejor opción terapéutica. Si el ápice está completamente formado, se realizará el tratamiento de endodoncia convencional; y si el ápice está abierto las opciones de tratamiento son la apicoformación con silicatos (MTA®/Biodentine®) y la regeneración pulpar.

El presente trabajo aborda una revisión bibliográfica sobre los principios básicos que se emplean en la regeneración pulpar, como las fuentes apropiadas de células madre (siendo la principal fuente los tejidos periapicales), los factores de crecimiento capaces de promover la diferenciación de las células madre (el coágulo de sangre intraconducto) y un medio apropiado para la diferenciación celular; A si como una evaluación de los principales protocolos para realizar dicho procedimiento. El tratamiento ideal para los dientes con necrosis pulpar y ápice abierto sería la regeneración pulpar, la cual favorecería la inducción del cierre apical.



Imagen 1. Radiografía periapical de diente permanente joven. Tomada de Bordoni et al. Odontología Pediátrica: la salud bucal del niño y el adolescente en el mundo actual. 1ra edición, editorial Médica Panamericana SA, Buenos Aires, 2010.)

2. CAPÍTULO I. EMBRIOLOGIA DENTARIA

Los tejidos que conforman tanto los dientes temporales como los permanentes se forman por un proceso continuo y complejo denominado odontogénesis, la ciencia que se encarga del estudio de este proceso se denomina Embriología Dentaria. En este proceso intervienen fundamentalmente los tejidos embrionarios del mesodermo y ectodermo, separados ambos por una capa basal de origen epitelial, junto con la contribución de la cresta neural.

La pulpa forma parte del complejo dentinopulpar, que tiene su origen embriológico en la papila dental (tejido ectomesenquimático derivado de la cresta neural). Es un tejido conectivo que se localiza en el interior de los dientes y está delimitado por la dentina, un tejido duro, calcificado y en continua formación, que condiciona la progresiva disminución del volumen de la pulpa. La pulpa y la dentina son dos tejidos de características histológicas distintas, pero debido a su mismo origen embriológico e implicaciones estructurales se consideran una unidad funcional. (1,2,3)

Los dientes se desarrollan a partir de brotes epiteliales que normalmente, empiezan a formarse en la porción anterior de los maxilares y luego



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



avanzan en dirección posterior. Poseen una forma determinada de acuerdo con el diente al que darán origen y tienen una ubicación precisa en los maxilares, pero todos poseen un plan de desarrollo común que se realiza en forma gradual y paulatina. Las dos capas germinativas que participan en la formación de los dientes son: el epitelio ectodérmico, que origina el esmalte, y el ectomesénquima que forma los tejidos restantes (complejo dentinopulpar, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar). (4)

En la odontogénesis, el papel inductor desencadenante es ejercido por el ectomesénquima o mesénquima cefálica, denominado así porque son células derivadas de la cresta neural que han migrado hacia la región cefálica, éste ectomesénquima ejerce su acción inductora sobre el epitelio bucal de (origen ectodérmico) que reviste al estomodeo o cavidad bucal primitiva. (5,6)

La acción inductora del mesénquima ejercida por diversos factores químicos en las distintas fases del desarrollo dentario y la interrelación, a su vez, entre el epitelio y las diferentes estructuras de origen ectomesenquimático (que surge como consecuencia de la odontogénesis), conducen hacia una interdependencia tisular o interacción epitelio-mesénquima, mecanismo que constituye la base del proceso de formación de los dientes. (1,2)

Cerca de la cuarta semana del desarrollo embrionario, aparecen unas zonas de mayor actividad y engrosamiento en las células internas del epitelio oral (ectodermo) que darán origen a la lámina dental. A partir de este momento, comienza a incorporarse en su estructura el mesodermo y procesos de proliferación e histodiferenciación que conducirán al desarrollo de los gérmenes dentarios. El origen, por tanto, de los diferentes tejidos dentarios, está tanto en el mesodermo y cresta neural (dando lugar a la papila dental y consecuentemente a los odontoblastos,



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



cementoblastos y fibroblastos) como en el ectodermo (que llevará a la formación del órgano del esmalte y ameloblastos. (1,3)

La odontogénesis se inicia en la sexta semana de vida intrauterina y se lleva a cabo básicamente en dos fases que son:

- A. Morfogénesis o morfodiferenciación, en esta fase ocurre el proceso de formación del patrón que constituirá la corona del diente y luego la formación del patrón que constituirá la raíz dentaria.
- B. Histogénesis o citodiferenciación, en esta fase ocurre el proceso de formación de los tejidos dentarios: el esmalte, la dentina y la pulpa a partir de los patrones de la corona y la raíz dentaria. (2,6)

Ambas fases se dan de forma continua y en algún punto se llevan a cabo al mismo tiempo, de ellas el proceso de formación del patrón de la corona dentaria es uno de los procesos más importantes y complejos de la odontogénesis razón por la cual será motivo de estudio durante esta actividad práctica. (2,6,7,8)

2.1 ODONTOGENESIS; DESARROLLO EMBRIONARIO DEL COMPLEJO DENTINOPULPAR.

2.1.1 ESTADIO BROTE O YEMA.

Se caracteriza por la aparición de una notable actividad mitótica de la lámina dentaria que origina un engrosamiento de extremo más profundo del brote dental. Alrededor de estas proliferaciones ectodérmicas, las células mesenquimatosas adyacentes, procedentes de la cresta neural, sufren un proceso de condensación, bien por un aumento en la proliferación celular o bien porque disminuye la producción de sustancia extracelular, constituyendo la futura papila dental.

En este estadio de brote o también conocido como de proliferación, las células epiteliales al no haber iniciado la histodiferenciación muestran poco cambio respecto a su función. (6,7)



Imagen 2. Estadio de brote o yema al microscopio. Tomada de Gómez M Ca.
Histología bucodental y embriología. 2da Edición. Argentina: Ed Médica
Panamericana: 2009. 210-234 p.

2.1.2 ESTADIO DE CASQUETE

Los brotes dentales aumentan de tamaño debido a la continua proliferación de las células y permiten una invaginación del ectomesénquima que constituye la papila dental, futura pulpa dental, dando al germen dentario en desarrollo una morfología de casco, la densidad celular se incrementa en las zonas adyacentes, lo que se conoce como condensación del ectomesénquima. (1,3)

En esta fase temprana pueden comenzar a identificarse los elementos formativos del diente. El sobrecrecimiento epitelial, que tiene un cierto parecido con un sombrero o casquete, situado sobre un balón de ectomesénquima condensado, se denominará órgano del esmalte y dará lugar al esmalte.



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



El balón de células ectomesenquimatosas condensadas ó papila dental, formará la dentina y la pulpa. A su vez el ectomesénquima condensado que limita la papila y encapsula el órgano del esmalte, conocido como folículo dental o saco, será el origen de los tejidos de soporte del diente. (1,2)

Se pueden distinguir tres capas no diferenciadas completamente en el órgano del esmalte:

- ❖ Epitelio dental externo: constituido por la capa externa del órgano del esmalte. Las células periféricas son cúbicas, están en contacto con el folículo en desarrollo y revisten la convexidad del “casquete”.
- ❖ Retículo estrellado: o también denominado “gelatina del órgano del esmalte”. Las células que se encuentran en la porción central del órgano del esmalte, entre el epitelio dental externo e interno, comienzan a separarse por el aumento del líquido intercelular y adoptan una forma reticular ramificada. Son células polimórficas y están incluidas en una matriz fluida o líquido mucoide rico en albúmina, que confiere al retículo estrellado una consistencia elástica que más tarde protege a las delicadas células formadoras de esmalte.
- ❖ Epitelio dental interno: es la capa más interna que rodea la papila dental. Las células de la concavidad del “casquete” son cilíndricas y bajas, pero a medida que se diferencian aumentan de altura. Posteriormente, se transforman en ameloblastos, células encargadas de secretar el esmalte. Por ello, a este epitelio también se le denomina preameloblástico. (1,2,3)

El órgano del esmalte, la papila dental y el folículo dental constituyen el órgano dental o germen dentario. Tendrán lugar importantes cambios durante el desarrollo, que comenzarán de una forma tardía en el estadio de casquete y continuarán en la transición de casquete a campana. Durante estos cambios se produce la histodiferenciación, que conlleva a que una masa de células epiteliales similares se transforma en componentes diferenciados tanto morfológica como fisiológicamente. (1,11, 12)

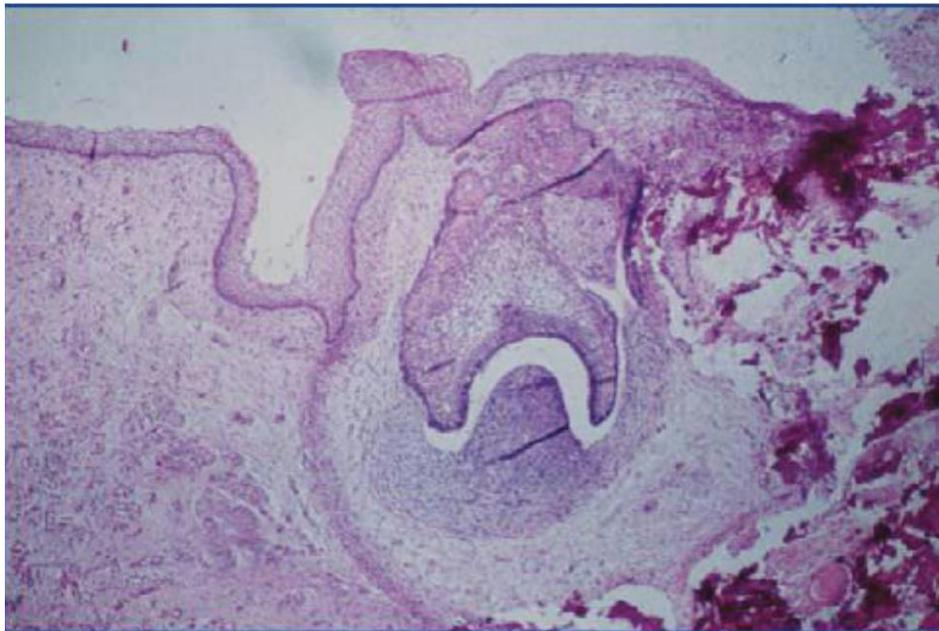


Imagen 3. Odontogénesis fase de casquete. Tomada de Canalda Sahli C, Brau AguadÃ© E, editores. Endodoncia + StudentConsult en espaÃ±ol : TÃ©cnicas clÃnicas y bases cientÃficas. Elsevier; 2014.

2.1.3 ESTADIO DE CAMPANA

El germen dentario prolifera y adopta una forma con una concavidad central. En esta fase o estadio de campana se establecen los procesos de histo y morfodiferenciación de todos los elementos estructurales; la corona dental toma su forma final (periodo de morfodiferenciación) y las células encargadas de la síntesis del esmalte y la dentina se diferencian. (1,3)



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



En el epitelio periférico se pueden distinguir dos áreas;

- ❖ Epitelio interno del órgano del esmalte: relacionado con la papila dental.
- ❖ Epitelio externo del esmalte: relacionado con el saco o folículo dentario.

El epitelio interno del órgano del esmalte está separado de la capa de células mesenquimatosas indiferenciadas de la papila dental por una membrana basal dental constituida por una lámina de colágeno tipo IV y una matriz extracelular, correspondiendo a una zona acelular. (3)

Desde un punto de vista celular, se observan cambios en las distintas capas del órgano del esmalte tanto morfológica como histológicamente:

A) Epitelio dental externo: a este nivel, las células inicialmente cuboides se van aplanando, tomando el aspecto de un epitelio plano simple, estableciéndose una transición entre la cresta o la futura cúspide hasta el asa cervical, como ocurre en las otras capas el órgano del esmalte. Al finalizar el periodo de campana, la superficie del epitelio externo del esmalte se pliega. Entre los pliegues, el mesénquima adyacente al saco dentario forma papilas que contienen asas capilares y proporciona la irrigación nutritiva que el órgano del esmalte necesita, ya que éste es avascular. (3,7)

B) Retículo estrellado: sus células que inicialmente eran polimórficas van adoptando un aspecto estrellado. Esto se debe al depósito extracelular de una sustancia mucoide rica en mucopolisacáridos hidrófilos que alejan las células una de otra, mientras mantienen su unión por los desmosomas. De esta forma, aumenta el espacio en el órgano del esmalte, lo que permitirá el desarrollo de la corona dentaria. (1,7,8,13)



C) Estrato intermedio: se aprecian células polimórficas, dispuestas por capas, con gran similitud con las células del retículo estrellado, ya que éstas también están unidas por desmosomas. Por ello, algunos autores (7,14), piensan que las células del estrato intermedio serían un aporte fundamental de células para el retículo estrellado, constituyendo ambas capas una unidad funcional en la formación del esmalte dental. La presencia de esta estructura en el órgano del esmalte es esencial para realizar el diagnóstico diferencial con la etapa anterior de casquete, ya que en ésta no se diferencia este estrato.

D) Epitelio dental interno: para permitir el crecimiento global del germen dentario, sus células se hallan en división permanente. La zona de epitelio en su porción más cercana al retículo estrellado se compone de células columnares bajas, preameloblastos, que, al diferenciarse hacia ameloblastos, o células secretoras del esmalte, cambian su forma, alargándose y cesando en su actividad mitótica debido a factores que residen en el ectomesénquima de la papila dental. (1, 6)

Las células del ectomesénquima de la papila dental próximas al epitelio dental (preodontoblastos), se diferencian en odontoblastos, responsables de la producción de dentina. La diferenciación de odontoblastos se inicia con la diferenciación previa de los preameloblastos del epitelio dental interno. En primer lugar, la lámina dental rompe un cierto número de islas de células epiteliales, separando el diente en desarrollo del epitelio oral. En segundo lugar, el epitelio dental interno completa su plegamiento, permitiendo distinguir la forma de la futura corona del diente. (7, 8)

El cese de la actividad mitótica en las células del epitelio dental interno determinará la forma del diente. Cuando el germen dental crece durante la transición de fase de casquete a campana, la división celular se da en todo el epitelio dental interno.

Al continuar el desarrollo la división se detiene en una zona concreta ya que las células están comenzando a diferenciarse y asumir su función productora de esmalte. (2,7)

El punto inicial en el que las células del epitelio dental interno comienzan a diferenciarse representa la zona donde se desarrollará la cúspide, será el centro de crecimiento. Debido a que el epitelio dental interno queda constreñido entre el lazo cervical y la punta de la cúspide, éste se abomba dando lugar al contorno cuspídeo. (1, 14)

La diferenciación celular del epitelio dental interno y de la papila es seguida por el depósito de esmalte y dentina. La aparición de una segunda zona de diferenciación celular en el epitelio dental interno lleva al desarrollo de una segunda cúspide, una tercera zona a una tercera cúspide y así sucesivamente hasta que queda definido el patrón cuspídeo completamente. (9)

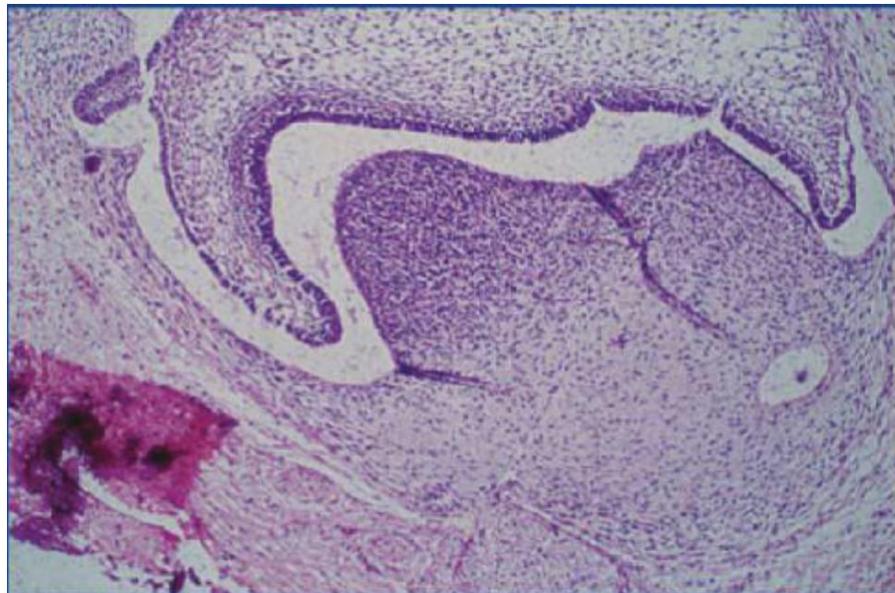


Imagen 4. Odontogénesis: fase de campana, donde se observa el inicio de desarrollo de dos cúspides. Tomada de Canalda Sahli C, Brau AguadÃ© E, editors. Endodoncia + StudentConsult en español : Técnicas clínicas y bases científicas. Elsevier; 2014.

2.1.4 FORMACIÓN DE LA CORONA

El siguiente paso en el desarrollo del diente es la diferenciación de ameloblastos y odontoblastos y la formación de los dos tejidos duros principales del diente, el esmalte y la dentina. Tras el estadio de campana, y hasta que la corona del diente alcanza su tamaño completo, sólo se dividen las células del margen cervical del esmalte.

En las zonas que darán lugar a las futuras puntas cuspídeas, donde aparecerá la primera capa de dentina, cesa la actividad mitótica y las células del epitelio dental interno se elongan y revierte su polaridad, quedando sus núcleos enfrentados a la papila dental.

Los cambios morfológicos en las células del epitelio dental interno se corresponden con cambios en las células adyacentes de la papila dental. Las células ectomesenquimales indiferenciadas aumentan su tamaño, diferenciándose en odontoblastos. Esta diferenciación está intrínsecamente relacionada con la presencia de células del epitelio dental interno. (3,4)

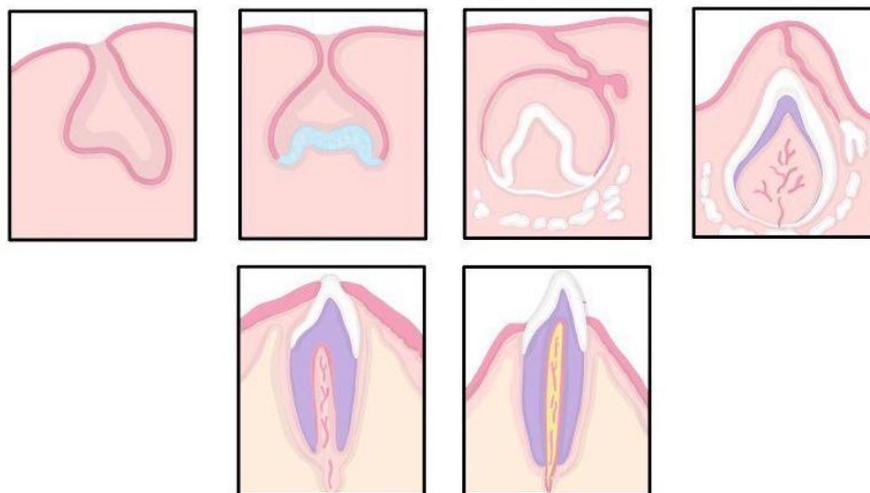


Imagen 5. Formación de la corona. Fuente propia



2.1.5 FORMACIÓN DE LA RAÍZ

El desarrollo de las raíces comienza después de que la formación del esmalte y de la dentina han alcanzado la futura unión cemento-adamantina. La raíz está formada por dentina y cubierta de cemento. Al igual que en la formación de la corona, a este nivel, también es necesaria la presencia de células epiteliales para iniciar la diferenciación de odontoblastos que darán lugar a la dentina radicular. (3)

Las células epiteliales del epitelio dental interno y externo (sin la presencia del retículo estrellado) proliferan a partir del lazo cervical del órgano del esmalte para formar una capa doble de células conocidas como la vaina epitelial radicular de Hertwig, que delimitará la futura pulpa del diente y será la responsable de la formación, número, tamaño y forma de las raíces. (2,3)

Al mismo tiempo que crece la vaina epitelial radicular, a partir de las células mesenquimatosas indiferenciadas del saco dentario se diferencian los osteoblastos, que producen un tejido osteoide, una vez mineralizado, formará el hueso del proceso alveolar, en el que se produce una remodelación continua por procesos de aposición y reabsorción debidos al crecimiento y al cambio de posición del germen dentario. (3)

Cuando la vaina epitelial radicular de Hertwig ha alcanzado su longitud máxima, se dobla hacia dentro circunferencialmente, constituyendo el diafragma epitelial, estructura que establece la longitud del diente y delimita el foramen apical, en este momento debe hablarse de la pulpa dental en vez de la papila dental. En los últimos periodos del desarrollo de la raíz, la proliferación del epitelio en el diafragma se retarda más que la del tejido conectivo de la pulpa. El ancho foramen apical es reducido primero al calibre del orificio diafragmático y más tarde se estrecha aún más por la aposición de dentina y cemento a nivel del ápice. (3,14)

Durante la formación y desarrollo de la vaina epitelial de Hertwig se pueden producir pequeñas interrupciones que originan conductos laterales o accesorios. En caso de dientes multirradiculares, la vaina epitelial radicular de Hertwig forma invaginaciones que dividirán el infundíbulo radicular en 2,3 o más raíces. (2,3)

La raíz dentaria está constituida únicamente por dentina y cemento, ya que el epitelio dental interno de la vaina radicular induce la diferenciación de odontoblastos. Al no existir estrato intermedio, no se diferencian ameloblastos, explicándose así la ausencia de esmalte a este nivel. Cuando estas células han inducido la diferenciación de las células radiculares en odontoblastos y se ha depositado la primera capa de dentina, la vaina epitelial de la raíz pierde su continuidad y su íntima relación con la superficie radicular. Sus restos persisten formando una red epitelial de vainas o conductos cerca de la superficie externa de la raíz. Estos restos epiteliales en el adulto pueden persistir, encontrándose en el ligamento periodontal como restos epiteliales de Malassez y pueden dar lugar a la formación de quistes radiculares. (2,15)

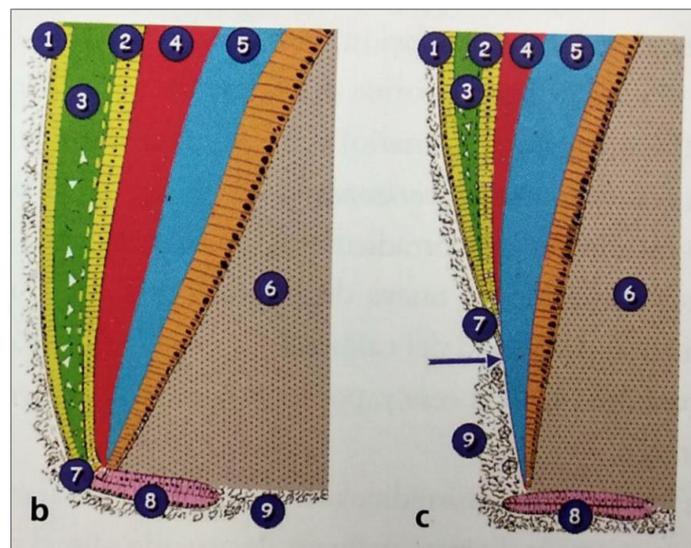


Imagen 6. Desarrollo de la raíz. 1 Epitelio interno. 2. Epitelio interno. 3. Retículo estrellado. 4. Esmalte. 5. Dentina. 6. Papila. 7. Unión. 8 . Lámina de Hertwig. 9. Folículo. Tomada de Gagliani E. Berutti M. Manual de Endodoncia. Milano; AMOLCA; 2017. 3-10, 18, 19, 24, 25.

2.3 TABLA DE CARMEN NOLLA

Uno de los métodos más difundidos para estudiar el desarrollo de los dientes permanentes fue el que propuso Nolla en 1960. Esta investigadora clasificaba el ciclo de desarrollo dentario en 10 estadios que abarcaban desde el inicio de la formación de la cripta hasta el cierre apical. Los datos procedían de radiografías extraorales laterales del cráneo e intraorales, periapicales y oclusales, utilizándose selectivamente las que mejor permitieran visualizar los dientes. En estos casos suele observarse que, actualmente, los autores proponen la utilización de los estadios de Nolla, pero visualizados en las radiografías panorámicas (5,16)

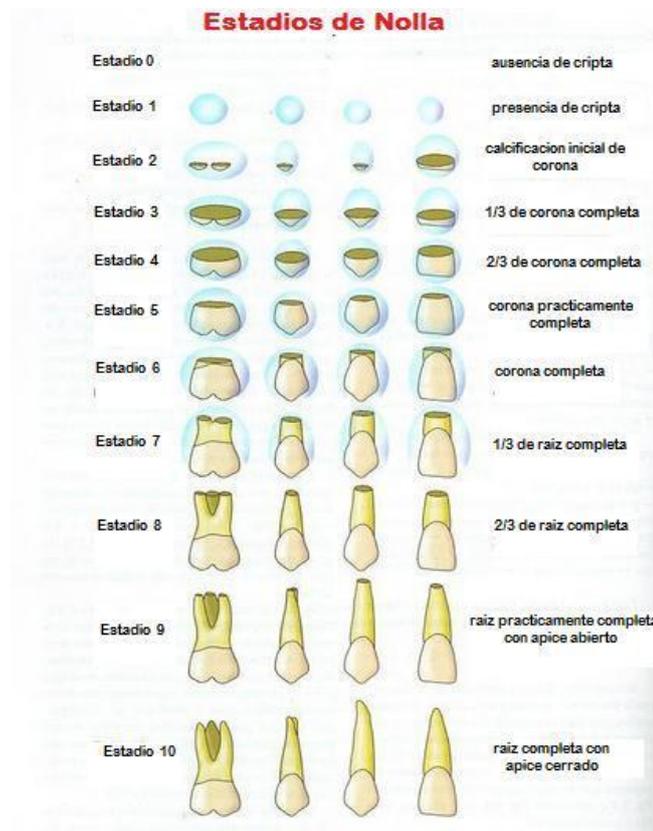


Imagen 7. Tabla de Estadios de Carmen Nolla. (5)



3. CAPÍTULO II PULPA.

La pulpa dental es el tejido conectivo laxo localizado en la porción central de cada órgano dental, y tiene la particularidad de ser el único tejido blando del diente. Consta de una porción coronal y una porción radicular. Desde el punto de vista estructural, la pulpa dental es un tejido ricamente vascularizado e innervado. Los fibroblastos son las células predominantes que viven en una matriz extracelular de glucosaminoglicanos y fibras de colágeno. En su periferia está la zona odontogénica, en la cual se ubican los odontoblastos, que son células especializadas en sintetizar diferentes tipos de dentina, son el segundo tipo de células predominantes, la zona acelular y zona rica en células, Adyacente a la zona rica en células hay una capa de nervios parietal. Los odontoblastos forman dentina durante toda la vida, lo que provoca con el tiempo un menor crecimiento de la pulpa. (4,9)

Las dos formas del tejido pulpar son coronal y radicular. La pulpa coronal ocupa la corona del diente, es mucho más grande que la pulpa radicular y tiene una estructura diferente de la del tejido radicular. En general, la pulpa coronal sigue el contorno de la superficie externa de la corona. El número de cuernos pulpares corresponde al número de cúspides. En la región cervical la pulpa coronal se une a la pulpa radicular.

Los conductos radiculares se extienden desde la región cervical al ápice de la raíz. La pulpa radicular de los dientes anteriores es única, mientras que los dientes posteriores tienen pulpas radiculares múltiples. La pulpa radicular es cónica y al igual que la pulpa coronal, se hace más pequeña con la edad debido a la continua formación de dentina. El orificio apical puede estrecharse debido al depósito de cemento. (9)

La pulpa reproduce generalmente la morfología externa del diente, y en ella pueden distinguirse varias áreas anatómicas. Desde un punto de vista histológico destacan:

Unión cementodentinaria. Es una zona de transición entre la dentina radicular y el cemento; puede estar situada en el foramen apical, en el conducto radicular o en la constricción apical.

Muñón apical o periápice (espacio indiferenciado de Black o zona de Black) Tiene forma de cono truncado con el vértice hacia el conducto radicular y la base en el hueso alveolar. Está ocupado por un tejido conectivo con una amplia capacidad de respuestas con numerosas células mesenquimatosas capaces de diferenciarse en odontoblastos, cementoclastos, fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos. (5)

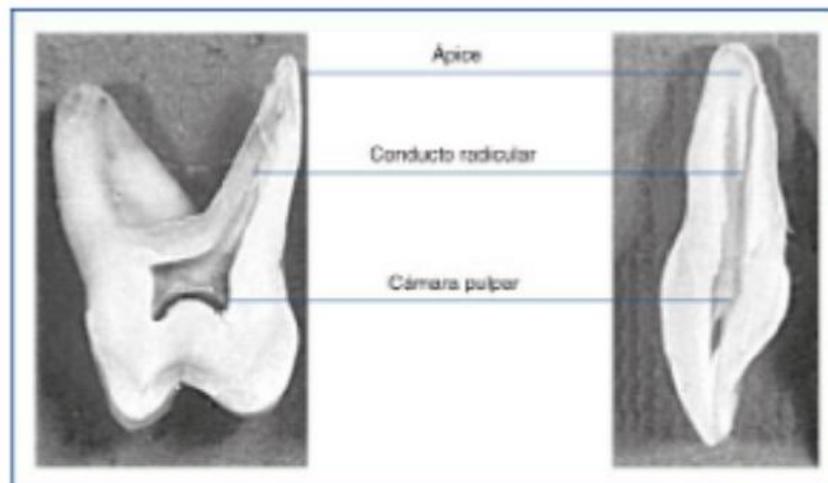


Imagen 8. Partes anatómicas que se distinguen en la cavidad pulpar de un molar (A) y de un diente (B): cámara, conducto radicular y ápice. Tomada de Canalda Sahli C, Brau AguadÃ© E, editors. Endodoncia + StudentConsult en espaÃ±ol : TÃ©cnicas clÃnicas y bases cientÃficas. Elsevier; 2014.



3.1 COMPOSICIÓN.

La pulpa está constituida por un 25% de materia orgánica y un 75% de agua. La materia orgánica está compuesta por células (odontoblastos, fibroblastos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos, células mesenquimatosas), fibras (colágenos, reticulares y de oxitalano) y sustancia fundamental (glucosaminoglicanos, proteoglicanos, colágeno, elastina, interleucina-1, fibronectina). (5)

3.2 ESTRUCTURA

En el tejido pulpar diferenciado se distinguen 4 áreas:

- ❖ Zona odontoblástica: Es el estrato celular más externo de la pulpa sana. Está constituida por una capa de células (los odontoblastos) que se disponen formando una empalizada, en íntima relación con la predentina, matriz de la dentina sin mineralizar. Entre los odontoblastos existe una fina red de fibras precolágenas que se disponen en espiral y forman las fibras de Von Korff. Los odontoblastos representan el cuerpo de la pulpa, mientras que sus prolongaciones se localizan en el interior de los túbulos dentinarios. (5,17)
- ❖ Zona sub odontoblástica, acelular o capa basal de Weil: Es la zona que se localiza por debajo de la capa de odontoblastos. Se observa en la pulpa de la cámara pulpar y no existe en los conductos radiculares. Es una zona estrecha y en ella se distingue el plexo nervioso de Raschkow, el plexo capilar sub odontoblástico y prolongaciones citoplasmáticas de los fibroblastos. El estado funcional de la pulpa determina la presencia o ausencia de esta zona.

- ❖ Zona rica en células: En esta zona se encuentran fibroblastos que producen las fibras de Von Korff, numerosas células ectomesenquimatosas que sostienen la población de odontoblastos por su capacidad de diferenciación y proliferación.
 - ❖ Zona central de la pulpa o pulpa propiamente dicha: Corresponde a la zona central de la pulpa y está constituida por un tejido laxo en el cual se encuentran fundamentalmente células ectomesenquimatosas, macrófagos de localización perivascular y fibroblastos y los principales componentes extracelulares: la sustancia fundamental y el colágeno. Además de la zona rica en células contiene el principal sistema de soporte para la pulpa periférica que incluye grandes vasos y nervios.
- (17)

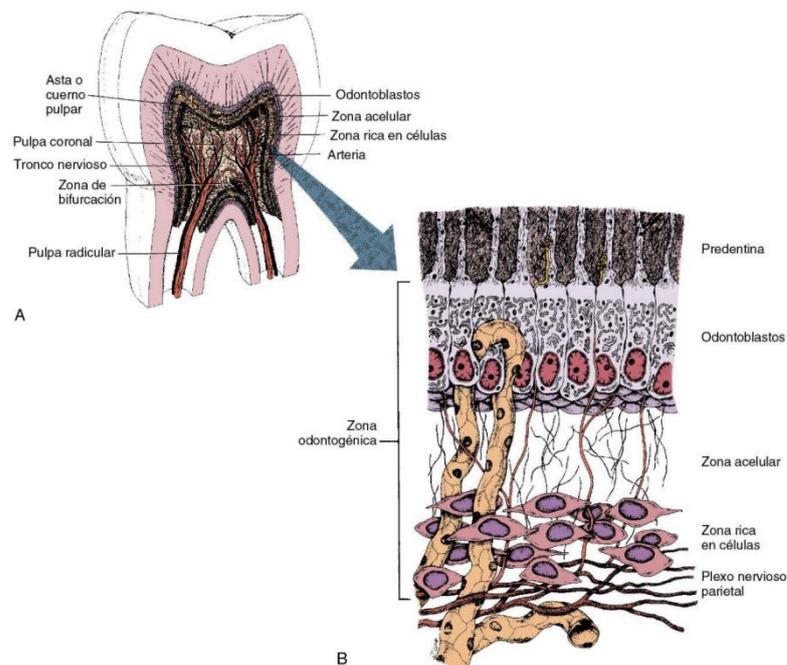


Imagen 9. Esquema del órgano pulpar que muestra la arquitectura pulpar. A, se muestra la compleja organización de la pulpa periférica y la apariencia de troncos nerviosos (oscuro) y vasos sanguíneos (claro) localizados centralmente. B, zona odontogénica de la pulpa. De arriba abajo: predentina, odontoblastos, zonas acelular y rica en células y capa de nervios parietal. Tomada de Bhaskar SN, editor: Orban's oral histology and embryology, 11ª ed., St. Louis, 1991, Mosby.



3.3 POBLACIONES CELULARES

En la pulpa existe una población celular muy heterogénea, que varían en densidad según sus diferentes zonas.

3.3.1 ODONTOBLASTOS

Son células específicas del tejido pulpar; están localizadas en la periferia y adyacentes a la predentina. Los odontoblastos pertenecen tanto a la pulpa como a la dentina porque, si bien su cuerpo se localiza en la periferia pulpar, sus prolongaciones se alojan en los túbulos de la dentina. El odontoblasto tiene como función esencial la formación de las dentinas primaria y secundaria que se producen de manera fisiológica en todas las piezas dentarias y la dentina terciaria que lo hace como respuesta defensiva. Finalmente, el odontoblasto tiene una actividad sensorial para captar estímulos térmicos y biomecánicos mediante receptores vinculados a distintos canales iónicos. Tiene la capacidad de sintetizar colágeno tipo I, así como proteoglicanos, fosfoproteína y fosfatasa alcalina, entre otros elementos. (4 ,5, 17)

El odontoblasto maduro es una célula altamente diferenciada que ha perdido la capacidad de dividirse, esto es una célula posmitótica. Los nuevos odontoblastos que se originan en procesos reparativos de la dentina lo hacen a expensas de las células madre de la pulpa.

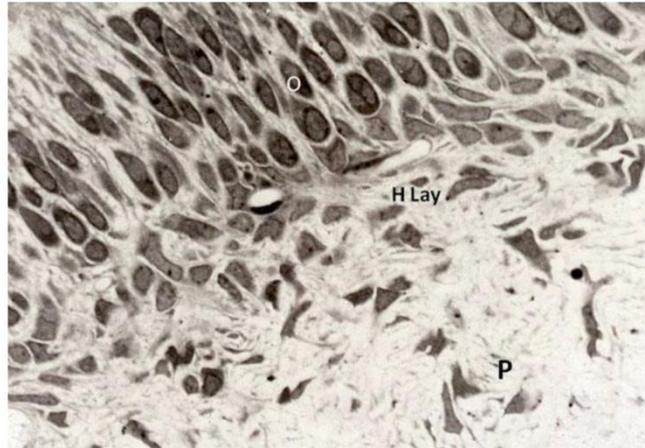


Imagen 10. Microfotografía de la capa más externa (sección superior de la imagen) a la capa más interna, se observan los cuerpos celulares odontoblásticos (O) y la capa de células de Hoehl (H Lay) están localizados en la periferia de la pulpa (P). Tomada de Goldberg, M. **The Dental Pulp**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

3.3.2 FIBROBLASTOS

Son células principales y más abundantes del tejido conectivo pulpar, especialmente en la corona, donde forman la capa denominada rica en células. Los fibroblastos sintetizan colágeno tipo I y III, así como proteoglicanos y GAG. Producen y mantienen las proteínas de matriz de la MEC, puesto que también tienen la capacidad de fagocitar y dirigir el colágeno, los fibroblastos son los encargados de renovar el colágeno de la pulpa.

Muchos fibroblastos de la pulpa se caracterizan por ser relativamente indiferenciados. Muchas células pulpares parecen permanecer relativamente indiferenciadas. (4, 5,14)

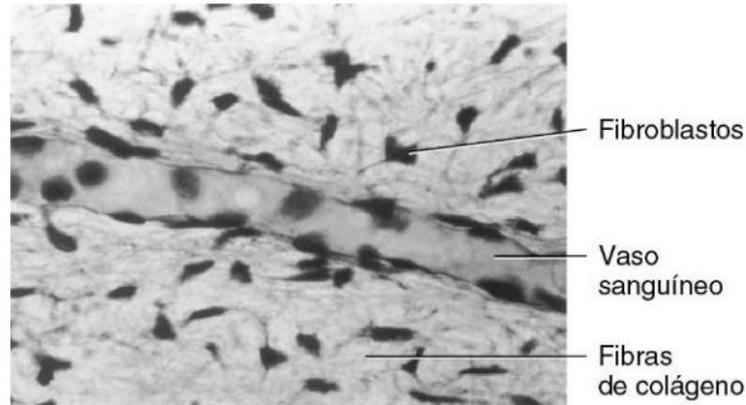


Imagen 11. Fibroblastos, fibras de colágeno y vasos sanguíneos pulpares en pulpa joven. Tomada de Averv JK: Oral development and histology. 3ª ed. Stuttgart. 2002. Thieme Medical.

3.3.3 MACROFAGOS O HISTIOCITOS.

Estas células son los monocitos de la sangre que se localizan en el tejido extravascular. Por su capacidad de fagocitar y por participar en el mecanismo de defensa, pertenecen al sistema fagocito mononuclear y, como todas las células de este sistema tienen su origen en los monocitos. (7)

3.3.4 CÉLULAS DENDRÍTICAS.

Se localizan en la capa de odontoblastos, poseen escasa actividad fagocitaria e intervienen en la respuesta inmunológica de la pulpa, ya que tienen antígenos clase II en la superficie celular. (7)

3.3.5 LINFOCITOS.

En la pulpa normal se localizan linfocitos T, fundamentalmente linfocitos T8 (supresores) constituyeron el subconjunto predominante de linfocitos T presentes en esas pulpas. La presencia de macrófagos, células dendríticas y linfocitos T indican que la pulpa está bien equipada con las células necesarias para iniciar respuesta inmunes. (7)



3.3.6 CÉLULAS MESENQUIMATOSAS.

En el seno la pulpa dental de los dientes permanentes se ha identificado dos tipos de células madre de natural mesenquimal: las denominadas células madre de la pulpa dental propiamente dicha (DPSC) y las células madre de las células madre la papila apical (SCAP).

Las DPSC se caracterizan microscópicamente por su morfología fusiforme semejante a los fibroblastos, si bien pueden también adoptar una morfología variable en distintas fases de su actividad funcional. Se caracterizan por poseer distintos tipos de marcadores que reflejan su posible potencialidad. Entre otros destacan marcadores óseos (fosfatas alcalina, osteocalcina, osteopontina, BMP2, BMP4), marcadores de células madre embrionarias y genes con un alto nivel de expresión, como IGF-2 y el CDK6 que ponen de relieve la alta capacidad proliferativa de estas células. De acuerdo con la mayor o menor expresión de los marcadores, se han identificado varias subpoblaciones de células madre pulgares de este tipo celular: el subtipo inmaduro I-DPSC, que se caracteriza por una mayor expresión de los marcadores embrionarios y los subtipos DPSC1 y DPSC2. Diferentes estudios han demostrado que los nichos de las células madre DPSC se localizan en las regiones perivasculares y perineurales de vasos y nervios existentes en la pulpa y también, en menor medida, en la región subodontoblástica. (1,3)

Las células madre de la papila apical (SCAP) constituyen una variedad que se agrupa en una banda rica en células próximas al formante apical de la pulpa dental. Al ubicarse en dicha localización, las células madre de la papila apical (SCAP) tienen una mayor posibilidad de supervivencia en caso de necrosis pulpar. (1,3,4)

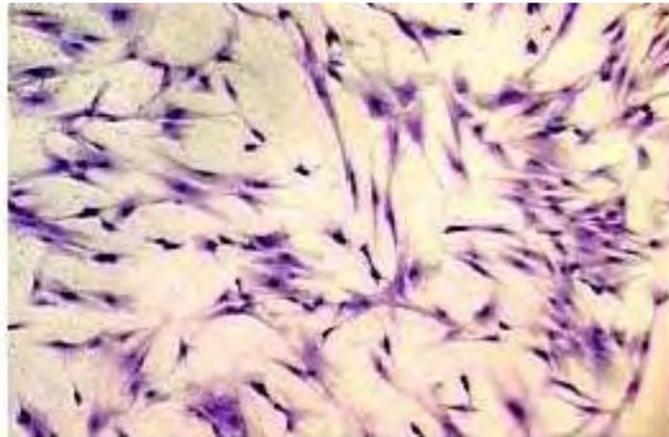


Imagen 12. Morfología de las células mesenquimales. Tomada de Ponce Bravo S, Histología Básica Fundamentos de biología celular y del desarrollo humano. México: Editorial Médica Panamericana, 2016: 236.

3.3.7 MASTOCITOS.

Son células que poseen gránulos con histamina, heparina y un anticoagulante; suelen encontrarse en tejido pulpar con inflamación crónica. (5,17)

3.4 COMPONENTES EXTRACELULARES

Conformando el cuerpo y dando integridad al tejido pulpar encontramos como parte del tejido conectivo: fibras y sustancia fundamental.

3.4.1 FIBRAS PULPARES

Se clasifican histológicamente en fibras reticulares, fibras colágenas y fibras de Von Korff. Esta clasificación se basa en las características morfológicas. Las fibras reticulares se ubican alrededor de los vasos sanguíneos y de los odontoblastos. Las fibras colágenas son sintetizadas por los fibroblastos pulpares. El colágeno tiene una disposición única en la pulpa periférica; esos haces de colágeno se llaman fibras de Von Korff.



Forman una estructura reticular laxa que sirve para sostener otros elementos estructurales de la pulpa, protegen el plexo arterial y la capa odontoblástica de las presiones ejercidas sobre el diente.

3.4.2 SUSTANCIA FUNDAMENTAL

Esta masa de consistencia similar al gel ocupa la mayor parte del órgano pulpar. La sustancia fundamental forma un almohadillado capaz de proteger los componentes celulares y vasculares del diente. La sustancia fundamental o matriz extracelular posee gran contenido de proteínas, que le otorgan soporte a las células, turgencia a los tejidos y actúan como mediadoras en otras interacciones pulpares; contiene también carbohidratos, agua y factores de crecimiento (polipéptidos producidos por células), que inician la proliferación, la migración y la diferenciación de otras células. Participan dando señales en las interacciones epiteliales y mesenquimales de la morfogénesis dental y la diferenciación celular. (1,2)

3.5 VASCULARIZACIÓN

El suministro arterial de la pulpa se origina de las ramas alveolar posterosuperior, infraorbital y alveolar inferior de la arteria maxilar interna. Las arteriolas penetran en la pulpa por el foramen apical y en el centro de la pulpa forman un amplio plexo del que salen vasos de menor calibre hacia la periferia, formando el plexo capilar subodontoblástico. La capa muscular de estas arteriolas es muy delgada con respecto a otras localizaciones.

Las vénulas acompañan a los capilares y poseen una luz más amplia; existen anastomosis directas con las arteriolas sin interposición capilar. También hay vasos linfáticos que se inician en el centro de la pulpa y salen por el foramen apical. (1)



Imagen 13. Inyección vascular en el interior de vasos sanguíneos para mostrar la red de capilares entre los odontoblastos en la zona odontogénica. La dentina, que protege la pulpa, se encuentra en la parte superior de la imagen. Tomada de Averv JK: Oral development and histology. 3ª ed. Stuttgart. 2002. Thieme Medical.

3.6 INERVACIÓN

La pulpa está ricamente inervada, y sus fibras nerviosas pueden penetrar por el foramen apical o por los conductos accesorios. Existen fibras amielínicas, ramas del ganglio cervical superior, que son fibras tipo C, simpáticas, responsables del control del flujo vascular. También hay fibras mielínicas, ramas del trigémino, que son fibras A-Delta, que pierden la capa de mielina y constituyen el plexo subodontoblástico y las ramificaciones en el interior de los túbulos dentinarios, que son las que perciben los movimientos de fluidos en la dentina. En el centro de la pulpa se han descrito, entre otras, fibras mielínicas A- β , responsables del bloqueo de la transmisión del dolor en determinadas circunstancias. (1,3)

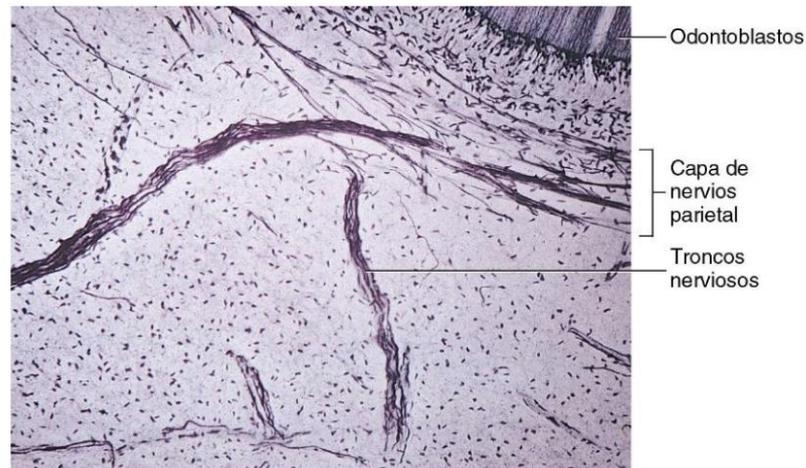


Imagen 14. Nervios mielínicos que se extienden hacia el interior del plexo nervioso parietal en la pulpa periférica. Desde esta área, se extienden entre los odontoblastos para terminar entre ellos o en los túbulos dentinarios. Tomada de Avery JK: Oral development and histology, 3.^a ed., Stuttgart, 2002, Thieme Medical.

3.7 FUNCIONES

- ❖ **Formativa:** Esta función no solo se ha de completar durante el desarrollo embrionario, sino durante toda la vida del diente con la formación de dentina secundaria o en situaciones patológicas de dentina reparativa o terciaria.
- ❖ **Nutritiva.** Corre a cargo de los vasos sanguíneos existentes en la pulpa y que penetran, fundamentalmente, por el foramen apical.
- ❖ **Sensitiva:** Corresponde a los 3 posibles mecanismos de sensibilidad dentinaria que estimulan a las fibras A-Delta y la estimulación de las fibras C de la pulpa.
- ❖ **Protección:** La pulpa realiza la protección mediante la formación de dentina reparativa o terciaria o por las células propias del tejido conectivo que responden ante un proceso, infeccioso o no. (17)



4. CAPÍTULO III PATOLOGÍA EN DIENTES CON ÁPICE INMADURO.

4.1 NECROSIS PULPAR

La necrosis pulpar es el término que significa muerte de la pulpa dental, consiste en el cese de los procesos metabólicos de la pulpa. Se refiere a una condición histológica originada por una pulpitis irreversible no tratada lo cual conduce a la necrosis pulpar de forma progresiva, entre más lenta sea la necrosis, menor la virulencia microbiana y una buena capacidad reactiva del huésped existirá mayor facilidad existirá para el drenaje espontáneo del exudado; avanza hacia la pulpa en sentido centripeto y desde la corona hacia el ápice o bien también se puede desarrollar por una lesión traumática. El tejido conectivo pulpar que cursa con la destrucción del sistema microvascular y linfático, de las células y en última instancia de las fibras nerviosas. (2, 17)

Esta descomposición puede ser aséptica y puede permitir la invasión microbiana por anacoresis o por medio de la membrana periodontal, siendo más común la penetración de las bacterias por la corona dental por un proceso de caries. (2)

Se emplea el término de necrosis cuando la muerte pulpar es rápida y aséptica, y se utiliza el de necrobiosis cuando se produce lentamente como resultado de un proceso degenerativo o atrófico, en el cual queda una parte de la pulpa con vitalidad menguada junto a una porción desvitalizada de la pulpa. Por lo general, es un proceso aséptico. (18,19)

Si la necrosis es seguida de invasión de microorganismos se produce gangrena pulpar, caso en que las bacterias pueden alcanzar la pulpa a

través de la caries o fracturas (vía transdental), por vía linfática, periodontal o por vía hemática en el proceso de anacoresis.

En los procesos degenerativos pulpares, la atrofia pulpar (degeneración atrófica) se produce lentamente con el avance de los años, considerándose fisiológica en la edad senil, aunque también pueden ser secundarias a traumatismos, alteraciones oclusales, caries e inflamaciones pulpares y periodontales. Hay un incremento en la cantidad de fibras colágenas pulpares y una disminución en el número de células. (20)

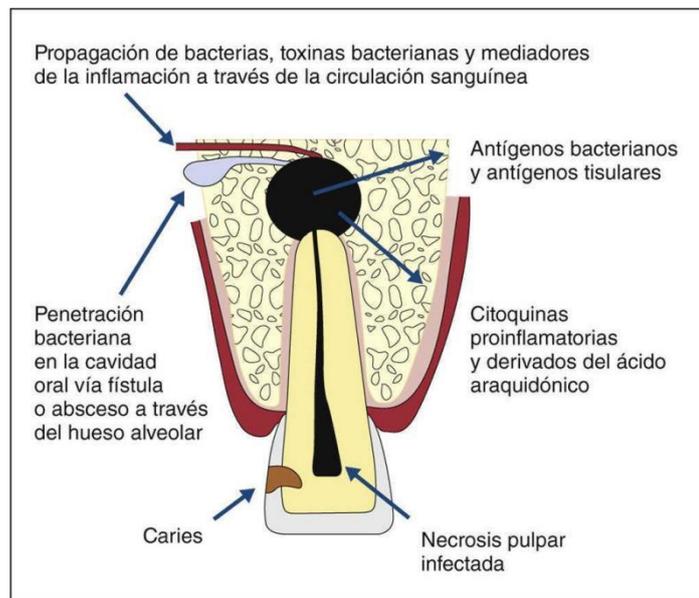


Imagen 15. Posibilidades de propagación de infecciones endodónticas (modificado según Marton35). Tomada de Hülsmann, M., & Schäfer, E. (2012). Endodoncia y salud general: interacciones y consecuencias terapéuticas (I). *Quintessence*, 25(8), 452–459.

4.1.1 TIPOS

- ❖ Por coagulación: La porción soluble del tejido se precipita o se convierte en material sólido. La clasificación es una forma de necrosis por coagulación en la que el tejido se convierte en una masa de aspecto de queso consistente de proteínas coaguladas, grasas y agua. (21)



- ❖ Por licuefacción: Las enzimas proteolíticas convierten el tejido en líquido. Ya que la pulpa está encerrada en paredes rígidas, no tiene circulación sanguínea colateral y sus vénulas y linfáticos se colapsan si la presión tisular aumenta. Así es que la pulpitis irreversible lleva a la necrosis por licuefacción. Cuando el exudado que se produce puede drenar por algún lugar, ya sea la exposición en cavidad oral o por la caries, la pulpa puede permanecer intacta mayor tiempo, pero si la pulpa está inflamada y cerrada se llega más rápido y totalmente a la necrosis pulpar. También puede haber necrosis por isquemia. (21, 22)

4.1.2 DIAGNÓSTICO

El paciente refiere un dolor severo que cesó después. No responde a pruebas térmicas o eléctricas o tallado dental. La radiografía generalmente muestra una cavidad amplia o restauraciones, y aumento en el grosor del ligamento periodontal. Los dientes necróticos son casi siempre asintomáticos, no responden al frío ni a las pruebas eléctricas, pero algunas veces responden al calor, pero esto se le atribuye a la expansión del aire contenido en el conducto. La necrosis pulpar suele ser asintomática, antes de afectar el ligamento periodontal. (22)



5. CAPÍTULO IV. REGENERACIÓN PULPAR

5.1 ENDODONCIA REGENERATIVA

La Asociación Americana de Endodoncia define endodoncia regenerativa como los procedimientos biológicos diseñados para reemplazar fisiológicamente estructuras dañadas del diente, incluyendo la dentina y la raíz, así como las células del complejo dentinopulpar. (4)

Torabinejad y Abu-Tahum por su parte definen la endodoncia regenerativa como los procedimientos biológicos efectuados en diente con el ápice no formado y necrosis pulpar, encaminado a restituir los tejidos dentales dañados, incluyendo la dentina y la estructura radicular, así como las células del complejo dentinopulpar. Su objetivo es eliminar o el tejido pulpar inflamado o necrótico y sustituirlo por tejido pulpar sano. Varios autores denominan a este procedimiento “Revascularización”. (5,15)

Según las consideraciones clínicas de la Asociación Americana de Endodoncia el objetivo principal de la regeneración pulpar es la eliminación de los signos y síntomas clínicos y la resolución de la periodontitis apical, objetivo similar al del tratamiento de conductos. El aumento en el grosor de las paredes del conducto y/o el desarrollo radicular se consideran objetivos secundarios de esta terapia. (3,6)

Los avances científicos de la biología sobre las células madre y los mecanismos moleculares que regulan la autorrenovación y diferenciación celular, posibilitan la aparición de nuevas opciones terapéuticas para diversas enfermedades que, hasta el momento, no tienen tratamientos efectivos. La terapia con células madre (también denominada terapia celular regenerativa o, simplemente, terapia celular), es una de las disciplinas científicas de la medicina regenerativa. Su objetivo



fundamental es la obtención, procesamiento e implantación de células en tejidos total o parcialmente dañados, para reparar, reemplazar o regenerar células, tejidos u órganos y restaurar las funciones dañadas por diversas causas (defectos congénitos, traumas y envejecimiento). (1) En la endodoncia regenerativa existen tres conceptos que integran la endodoncia regenerativa:

- ❖ Revascularización: Describe el restablecimiento del suministro vascular a la pulpa en dientes permanentes inmaduros. Es el aporte sanguíneo. (23)
- ❖ Revitalización: Describe el crecimiento de un tejido que puede o no parecerse al tejido original perdido. (24)
- ❖ Regeneración: Es la sustitución de estructuras dañadas, incluyendo la dentina radicular, así como las células del complejo dentinopulpar. Son los tejidos de igual origen y función. (25)

5.2 MECANISMO DE ACCIÓN; CÉLULAS MADRE; LA BASE DE LA REGENERACIÓN

En la actualidad el tema de las CM ha despertado interés por su potencial terapéutico en enfermedades que hasta el momento no tenían un tratamiento efectivo. Una CM es conocida por los términos stem cells, célula troncal o célula del tronco. Se define como una célula con capacidad de autorreplicarse indefinidamente por división celular (autorrenovación), cuando se encuentra bajo condiciones microambientales adecuadas, puede diferenciarse en otros tipos de células especializadas morfológica y funcionalmente. (26, 27)



Por ello los términos “células progenitoras o células precursoras”, empleados también para su designación, resultan inapropiados, porque presuponen una capacidad de diferenciación restringida al estar comprometida con un linaje celular determinado y dar lugar a células especializadas específicas. (27)

5.2.1 CLASIFICACIÓN

De acuerdo con su estado evolutivo, las CM se clasifican en células madre embrionarias y células madre adultas. (28)

Las células madre embrionarias (CME), tal como su nombre lo indica, son obtenidas a partir de embriones viables, específicamente de la masa interna de células del blastocisto (en los humanos se forma entre tres o cinco días después de que un ovocito es fertilizado por un espermatozoide). (29)

Tienen una alta capacidad pluripotencial, por lo que pueden generar teratomas (tumores). Al mismo tiempo en muchos países, como en México, está legalmente prohibido su uso por los problemas éticos y legales que acarrear por lo que todavía no se les puede usar en terapia celular. En Estados Unidos sí se puede llevar a cabo investigación con este tipo de CM; las fuentes de obtención conocidas son: embriones no utilizados en la fertilización in vitro y se mantienen en conservación, embriones artificiales creados por método de transferencia o clonación terapéutica y líneas de CME ya existentes, obtenidas de cultivos celulares. (30,31)

La célula madre adulta (CMA) es una tipología especializada dentro de la organización celular de un tejido específico del organismo ya formado, restringida en su capacidad de diferenciación; capaz únicamente de generar células del tejido a las que debe recambiar de forma natural.



**REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**



Tradicionalmente, las CMA se ubicaron en esta etapa de la evolución celular. Sin embargo, en los últimos años se ha hecho evidente la potencialidad para diferenciarse en tejidos derivados de cualquiera de las capas embrionarias, señalando como el caso más típico el de las CM hematopoyéticas. (28,32)

A partir de estos hallazgos se ha planteado que cuando su entorno natural, hábitat o nicho es sustituido por otro, cambian su programa de diferenciación de acuerdo con las nuevas señales que reciben. Esta versatilidad le permite formar células especializadas de otros linajes, confiriéndole capacidad de diferenciación pluripotencial, y en este sentido se asemejará a las CME. (28)

Es de crucial importancia comprender el concepto de nicho, acuñado por Scofield en 1978 (33), que lo define como todos los elementos que rodean a la célula troncal cuando se encuentra en su estado nativo, incluyendo las células no troncales que puedan estar en contacto directo con ella, así como la matriz extracelular y las moléculas solubles que se encuentran localmente, los cuales proveen soporte y señales que regulan la autorenovación y diferenciación. Encontramos nichos en las siguientes localizaciones: médula ósea, piel, tejido adiposo, cordón umbilical, folículo piloso, intestino, sistema nervioso y diente. (33,34)

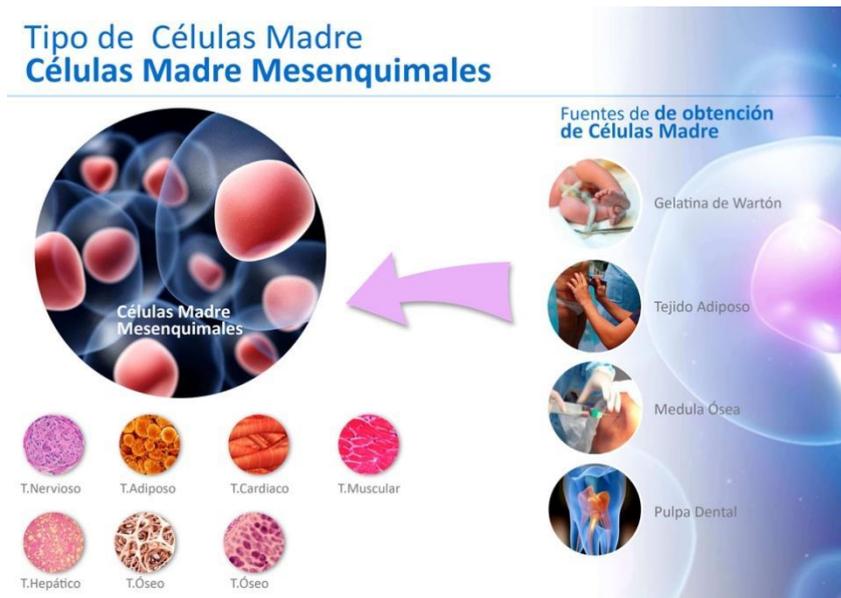


Imagen 16. Tipos de células madre mesenquimales. Tomada de <https://ihematec.com/celulas-madre/>

Otra clasificación que se aplica a las CM se basa en su potencial y capacidad de diferenciación:

1. Totipotenciales. Únicamente el cigoto y las descendientes de las dos primeras divisiones son células totipotenciales ya que tienen la capacidad de formar tanto el embrión como el trofoblasto de la placenta.
2. Pluripotenciales. A los cuatro días las células totipotenciales empiezan a diferenciarse, formando el blastocisto y la masa celular interna. Las células de la masa celular interna son consideradas pluripotenciales y pueden diferenciarse en las tres líneas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), pero pierden la capacidad de formar la placenta.
3. Multipotenciales. Son células capaces de producir un rango limitado de linajes de células diferenciadas de acuerdo con su localización; por ejemplo, las CM del sistema nervioso central tienen el potencial de generar tres tipos celulares: neuronas, oligodendrocitos y astrocitos.

4. Unipotenciales. Son células capaces de generar un solo tipo de célula específica; por ejemplo, las CM en la membrana basal de la epidermis interfolicular, que producen únicamente escamas queratinizadas. (35)

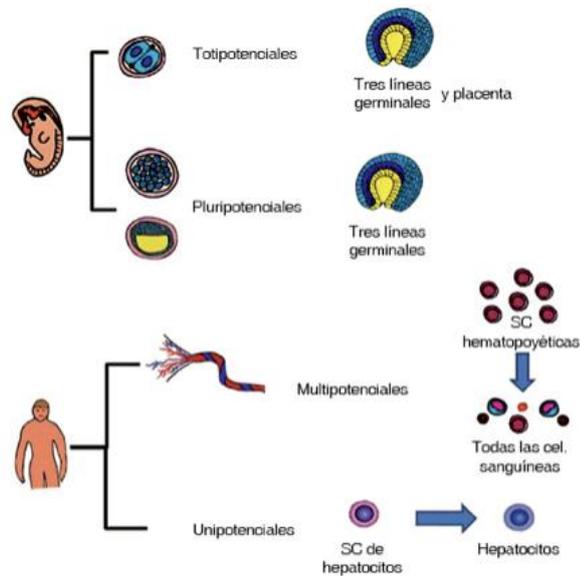


Imagen 17. Las CM se dividen en embrionarias y adultas de acuerdo a su origen. (35)

Otra clasificación es a partir de su origen:

- ❖ Células autólogas: obtenidas del individuo (más prometedoras en endodoncia)
- ❖ Células alogénicas: obtenidas a partir de un individuo de la misma especie.
- ❖ Células xenogénicas: obtenidas de individuos de otra especie.

5.2.2 CÉLULAS MADRE DE ORIGEN DENTAL

CONCEPTO

Células Madre Dentales son células madre que poseen potencial de multidiferenciación y por tanto pertenecen al grupo de células madre adultas, teniendo la capacidad de formar células con carácter óseo/odontogénico, adipogénico y neurogénico. Sin embargo, se puede afirmar que, en comparación con las CM de la médula ósea, las CMD tienen predilección por el desarrollo odontogénico. (36)

Las células madre derivadas de los dientes destacan por su elevado potencial de diferenciación. Estas residen en “nichos” específicos del complejo dental: células madre de la pulpa dental (DPSC), células madre de dientes temporales recientemente exfoliados (SHED), células madre del ligamento periodontal (PDLSC), células madre de la papila apical (SCAP), células madre del folículo periapical (PAFSC). (37,38,39)

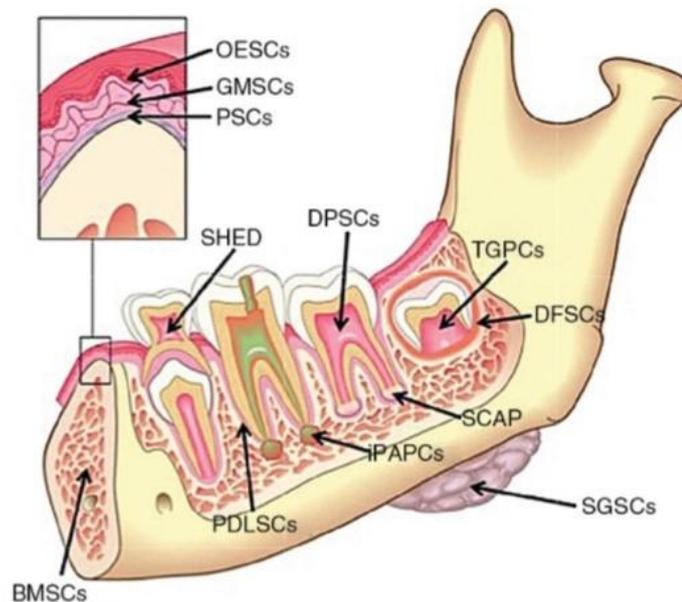


Imagen 18. Esquema de las células madre dentales. Tomada de Diogenes A, Teixeira F HK. An update on clinical regenerative endodontics. Endod Top. 2013;28(1):2–23.

Células madre de la pulpa (Dental Pulp Stem Cells; DPSC).



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



Fueron las primeras células madre dentales que se aislaron por Gronthos en el 2000 (40). Por analogía con las células madre de la médula, se consideró que había una comunidad de células multipotenciales en el tejido pulpar de dientes maduros. En estudios posteriores, se las empezó a relacionar con características endoteliales y vasculares, pero no ha sido hasta años después cuando se aislaron, determinando sus características. (39, 41)

El origen y localización exacta de estas células sigue siendo incierto. La producción de DPSC es muy pequeña (1 por 100 de todas las células) y según aumenta la edad del individuo, la disponibilidad de estas células se ve reducida. Se han estudiado sobre todo las células que provienen de terceros molares y dientes supernumerarios. Cabe destacar que, si son aisladas durante la formación de la corona, las DPSC son más proliferativas que si se aíslan más adelante. (42)

Células madre de la papila apical; SCAP.

Las SCAP se encuentran en los dientes permanentes inmaduros, los cuales, a pesar de haber brotado y alcanzado el plano de oclusión, no presentan su ápice radicular completamente formado. La papila apical hace referencia al tejido blando situado en los ápices del diente permanente que se está formando y está representada por un tejido conectivo denso. Existe una zona muy rica en células entre la papila apical y la pulpa. Esta población celular ha sido considerada la más eficiente en lo que respecta a regeneración tisular y tienen la capacidad de diferenciarse en células odontogénicas funcionales. El potencial neurogénico de las SCAP se debe a que estas derivan de las células de la cresta dental. (36)



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



Las piezas dentarias inmaduras proporcionan una excelente comunicación entre el espacio pulpar y los tejidos periapicales. Las células de la papila apical sobreviven a la infección pulpar y son las responsables de la regeneración y de la maduración del canal radicular (apexogénesis) siempre y cuando la pieza dentaria sea tratada con la técnica correspondiente. (43)

Se ha identificado que las SCAP son las precursoras de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, mientras que las células madre de la pulpa (DPSC) son probablemente las precursoras de los odontoblastos que forman la dentina reparativa. (36)

Resulta oportuno añadir que las células madre de la papila apical se encuentran en el ápice de las raíces de los dientes en desarrollo. Se sugiere que “en desarrollo” los tejidos dentales pueden proporcionar una mejor fuente de células madre inmaduras que los tejidos dentales “desarrollados”. Aunque determinados estudios se basan en muestras obtenidas de pacientes menores de 25 años, cabría destacar que las células madre multipotentes se han extraído de pulpas de adultos de hasta 41 años, por lo que los procedimientos de regeneración son aplicables a pacientes jóvenes y de edad media. (44, 45)

Gucciardino y Miegimolle (46) plantean que la esperanza de vida replicativa de las células madre está limitada por la longitud del ácido desoxirribonucleico (ADN) telomérico y puede mantenerse por la expresión de un bajo nivel de actividad de la telomerasa. Cada vez que hay regeneración, el ADN telomérico se acorta; entonces, el potencial de regeneración y diferenciación depende de la edad del paciente y de la etapa de desarrollo de la raíz.



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



Las SCAP representan un grupo de CMD involucradas en la formación apical durante la rizogénesis, por esto se consideran como una potencial estrategia de terapia celular superior para la regeneración de tejidos, en particular para inducir el cierre apical. Se les identificó como las principales células no diferenciadas que forman parte en el proceso de desarrollo de las raíces y se ha demostrado que poseen una fuerza de proliferación mayor que la de las células troncales de la pulpa dental. Además, tienen una importante función en la producción y secreción de una variedad de factores solubles, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el de crecimiento similar a la insulina (IGF) y el de crecimiento endotelial vascular (VEGF). (41)

Células madre de dientes temporales exfoliados (Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth, SHED).

Se han aislado células de la pulpa remanente de los dientes deciduos exfoliados, denominadas SHED. Los resultados revelaron que ésta, contenía una población de células madre multipotenciales diferentes a las aisladas anteriormente de la pulpa dental de dientes permanentes (DPSC).

Las SHED se consideran una importante fuente de células madre de fácil obtención. Los dientes deciduos y los permanentes tienen importantes diferencias en cuanto a su función, proceso de desarrollo y estructura tisular, y al comparar las SHED con las DPSC, se encontró una mayor velocidad de proliferación y una mayor capacidad de especialización. Un revelador ejemplo es el de la existencia, hasta ahora ignorada, de células epiteliales en la pulpa de estos dientes. Aisladas de manera exitosa por Hyun Nam, Gene Lee en el año 2009, se estudia la posibilidad de que jueguen un papel importante en la composición epitelial para la reparación o regeneración del diente, ya que sus características morfológicas se corresponden con el fenotipo de células madre epiteliales, pudiendo llegar a expresar marcadores epiteliales. (47)



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



También se ha probado el potencial de las SHED para diferenciarse en células angiogénicas, cuya capacidad de inducción se considera fundamental para cualquier tipo de regeneración con tejido conjuntivo. Es necesario el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) para que las SHED se diferencien hacia células endoteliales. (38)

En cuanto a la capacidad osteoinductora, se ha comprobado, en ratones, que las SHED pueden reparar defectos de formación ósea. Así, los dientes deciduos no sólo favorecen la guía eruptiva de los dientes permanentes, también pueden estar involucrados en la inducción ósea durante la erupción del permanente (48)

Células madre del ligamento periodontal (Periodontal Ligament Stem Cells PDLSC).

Varios estudios afirman que el ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse tanto hacia cementoblastos como hacia osteoblastos. La presencia de múltiples tipos de células en el periodonto sugiere que este tejido contiene CM llamadas PDLSC (Periodontal Ligament Stem Cells) que mantienen la homeostasis y la regeneración del tejido periodontal. Los análisis in vivo con PDLSC realizados en ratones inmunocomprometidos, sugirieron la participación de estas células en la regeneración de hueso alveolar al propiciar la formación de una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se asociaron íntimamente al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado. (36)

Una de las más prometedoras investigaciones con PDLSC es la que las vincula a la hipoplasia congénita radicular, una enfermedad caracterizada por ser un desorden evolutivo fisiológico de la raíz que cursa con displasia ectodérmica, movilidad dentaria, atonía masticatoria y exfoliación prematura.



Se sabe que el gen ADAM28 se expresa en el germen dentario, las células de la papila dental y las células del folículo dental, y se supuso que estaría involucrado en el proceso morfogénico tanto de la corona como de la raíz. Se estudió la influencia del gen ADAM28 en la proliferación, apoptosis y diferenciación de las PDLSC en terceros molares impactados. Los resultados obtenidos parecían mostrar que este gen, tiene una regulación efectiva en la proliferación de PDLSC, así como su apoptosis durante la morfogénesis dentaria, lo que podría ser el principio de un tratamiento efectivo, hasta ahora inexistente, de la hipoplasia congénita radicular (49)

Células madre del folículo dental (Dental Follicle Precursor Cells DFPC).

El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea el órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación. Este tejido contiene CM, que son las que acabarán formando el periodonto, constituido por cemento, ligamento, hueso alveolar y encía. Las DFPC han sido aisladas de los folículos dentales de los terceros molares impactados. Son semejantes al resto de células madre de origen dental, pero constituyen colonias clonogénicas en menor número que los demás tipos. (44)

5.3 ANDAMIOS

Los tejidos se organizan como estructura tridimensional, para lograrlo es necesario añadir un armazón para permitir la posición correcta en el espacio de la ubicación de las células, regular la diferenciación, la proliferación o el metabolismo. Las moléculas de la matriz extracelular controlan la diferenciación de las células madre y el andamiaje adecuado podría unirse y localizar selectivamente las células apropiadas, contener factores de crecimiento y, con el tiempo, someterse a la biodegradación. (50)



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



Los andamiajes biológicos son sustancias diseñadas para ser implantadas e incorporadas dentro de un sistema vivo. Estos reemplazan o restauran un tejido vivo. Se clasifican en naturales (Colágeno, glucosaminoglicanos, fibrina, plasma rico en plaquetas) y sintéticos (ácido poliláctico, ácido poliglucólico, hidroxiapatita tricálcica). Para utilizar un andamio biológico, estos deben cumplir ciertos requisitos:

- ❖ Ser biocompatible.
- ❖ No ser tóxico.
- ❖ Ser químicamente estable.
- ❖ Tener resistencia mecánica.
- ❖ Tiempo de fatiga adecuado.
- ❖ Densidad y peso adecuado.
- ❖ Tener diseño impecable.
- ❖ Ser accesible al público.

La matriz extracelular es una red de proteínas nano fibrosas que proporcionan anclaje y una guía biológica para regular el comportamiento celular. En ingeniería de tejidos, el papel del andamio es actuar como una matriz extracelular biomimética, para retener las moléculas bioactivas en su estructura para orquestar la proliferación celular, la migración y la diferenciación de la misma manera que la ECM natural. (51)

Los principales andamios utilizados en regeneración pulpar son los que se describen a continuación:

Coágulo sanguíneo. La inducción de hemorragia para formar un coágulo sanguíneo en el interior del conducto radicular brinda un andamio que ayuda al crecimiento de nuevo tejido en el espacio vacío del conducto. El coágulo sirve como matriz para la migración de células progenitoras desde la papila apical hacia el canal radicular.



Colágeno y plasma rico en plaquetas (PRP) otros potenciales andamios para endodoncia regenerativa han sido propuestos, como es el caso del colágeno y el plasma rico en plaquetas. Un estudio realizado por Rodríguez- Benítez en 2015 concluyó que el uso de una triple pasta antibiótica como desinfectante y PRP como andamio muestra ser útil en procedimientos de regeneración pulpar. Según Zhang en 2014, cuando se lo inyecta en el interior del tejido pulpar la activación del PRP inyectado por el colágeno endógeno dentro del tejido puede proporcionar una liberación más sostenida de factores de crecimiento en un patrón natural.

El principal andamiaje biológico es el propio coágulo sanguíneo de cada paciente rodeado por la dentina del conducto radicular, el cual actuará como un andamio formando una red de fibrina con plaquetas y factores de crecimiento que promueven la regeneración de los tejidos dentro de los conductos. (51, 52)

5.4 FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento tienen como función no solo desencadenar la diferenciación de poblaciones de C.M en células de tipo odontoblastos, sino que también estimulan la proliferación mediante la regulación del ciclo celular iniciando la mitosis, mantienen la supervivencia celular, estimulan la migración, e incluso la apoptosis. La función de los factores de crecimiento está regulada por diferentes mecanismos que controlan la activación genética como:

- ❖ La transcripción y traducción del gen del factor de crecimiento.
- ❖ La modulación de emisión de señal del receptor.
- ❖ El control de la respuesta celular por moléculas con acción opuesta a la respuesta inicial.
- ❖ Control extracelular por la disponibilidad del factor de crecimiento que es atrapado en la matriz extracelular. (53)



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



Los factores de crecimiento son sintetizados por un gran número de células, como mediadores celulares, ante diversos estímulos, como puede ser una lesión. No actúan como enzimas, sino como señales intercelulares de membrana celular. Su mecanismo de acción comienza al unirse al receptor celular específico de segundo mensajero en el que interviene una proteína llamada tirosina quinasa, que se encarga de realizar la transducción de la señal al interior de la célula. (54)

Debido a este mecanismo, la acción de los factores de crecimiento en el lugar continúa, aunque hayan desaparecido los mismos del medio, ya que han activado el sistema de segundos mensajeros o de forma secuencial una escalera de moléculas.

Tipos de factores de crecimiento:

- ❖ Factor de crecimiento derivado de plaquetas: PDGF.
- ❖ Factor de crecimiento transformante beta: TGF-beta, BMPs.
- ❖ Factores de crecimiento de los fibroblastos: FGF Y KGF.
- ❖ Factores de crecimiento epidérmico: EGF y relacionados TGF-alfa.
- ❖ Factores de crecimiento DE HEPATOCITOS: hgf.
- ❖ Factores de crecimiento endotelial vascular: VEGF.
- ❖ Factor de crecimiento insulínico tipo 1: IGF-1.
- ❖ Factor de crecimiento nervioso: NGF.
- ❖ Factor estimulante de colonias granulocitos: G-CSF.
- ❖ Factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos: GM-CSF. (54, 55)

La formación de tejidos duros engloba a los TGF, entre los que destaca la subfamilia TGF beta 1, que se presenta de forma activa en la matriz de la dentina, con una función crucial en la diferenciación de los odontoblastos, la secreción de la matriz dentinaria y, por ende, en el desarrollo del diente y la regeneración de tejidos. (55)



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



Los factores de crecimiento se activan, a su vez, por las llamadas moléculas de señalización, como las citoquinas, los compuestos químicos y las hormonas. Es necesario conocer la simbiosis que surge al englobar neurogénesis, angiogénesis y odontogénesis, con el fin de regenerar el complejo dentinopulpar. Dhillon (55) considera que para controlar los tres procesos es necesario regular la matriz (o microambiente) y saber cuál tipo es el más adecuado.

Las moléculas utilizadas en dichos estudios son:

Matriz dentinaria tratada (TDM) consiste en fragmentos de dentina lavada en agua bidestilada y EDTA y se utiliza para imitar el microambiente odontogénico. TDM humana fue positivo para las moléculas que fueron importantes en el desarrollo de los dientes, como COL-1, DSP, TGF- β 1, DMP-1, biglicano y decorina. Si bien no es una molécula como tal, las proteínas funcionales y los factores que existían en la dentina natural se podían preservar en TDM, proporcionando así el microambiente inductor. La aplicación de TDM a diferentes tipos de células indiferenciadas les provee un microambiente favorable para permitir una diferenciación en odontoblastos como se observa en el estudio de Chen en 2015. (56)

Componentes de la matriz dentinaria (DMC) consiste en la extracción y pulverización de dentina para luego ser sometida a la aplicación de EDTA por 14 días. Recientemente se ha descrito un método más fisiológicamente preciso para inducir la diferenciación odontogénica en cultivos de células C.M implica la suplementación de una mezcla heterogénea de factores de crecimiento, moléculas bioactivas y nucleadores minerales derivados de la matriz de la dentina. (57)

Factor de crecimiento nervioso (NGF) es un factor neurotrófico esencial para el desarrollo, crecimiento, supervivencia, diferenciación y mantenimiento de las neuronas simpáticas y sensoriales, incluidas las de



**REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**



la pulpa dental. Los estudios demuestran que el NGF está involucrado en la curación del tejido óseo mediante la activación de los osteoblastos, la formación de dentina tubular mediante la estimulación de preodontoblastos y la mejora de la proliferación y diferenciación de las PDLSC. (58)

Factor de crecimiento epidérmico (EGF) que potencia la proliferación celular y la diferenciación de células epidérmicas y epiteliales, fibroblastos y células derivadas de hueso y el cartílago durante el crecimiento, la maduración y la cicatrización. Tras un traumatismo dentoalveolar, se especula que el EGF circulante se libera de las plaquetas durante la formación del coágulo sanguíneo, donde media el reclutamiento de las células precursoras de PDLSC y su proliferación. A medida que maduran las células precursoras de PDLSC, el papel del EGF cambia para regular la diferenciación de las células formadoras de tejido duro y sus actividades sintéticas. Furfaro en su estudio realizado en 2014 concluye que el EFG mejora la vascularización pulpar. (58)

Tabla 1. Principales factores de crecimiento en Odontología.

Abreviatura	Factor	Fuente primaria	Actividad	Utilidad
BMP	Proteína morfogenética ósea	Matriz ósea	BMP inducen a la diferenciación osteoblástica y mineralización del hueso	Usadas para sintetizar células madre y secretar matriz mineral
CSF	Factor estimulante de colonias	Amplio rango de células	CFS como las citoquinas que estimulan la proliferación específica de células madre pluripotencial óseas	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
EGF	Factor de crecimiento epidérmico	Glándulas submaxilares	Promueve la proliferación de células mesenquimales y epiteliales	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico	Amplio rango de células	Promueve la proliferación de muchas células	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	Plaquetas, células endoteliales, placenta	Promueve la proliferación del tejido conectivo y células del músculo liso.	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
TGF Beta	Factor de crecimiento transformante beta.	Matriz dentinal, activación de células TH, células T ayudadoras y las células asesinas naturales(NK)	Promotor antiinflamatorio, promueve la reparación, inhibe la proliferación de macrófagos y leucocitos	Esta presente en la matriz de la dentina y ha sido usada para promover la mineralización del tejido pulpar



5.5 ASPECTOS BÁSICOS A CONSIDERAR.

- ❖ Primera etapa: Desinfección del sistema de conductos radiculares
- ❖ Segunda etapa: Creación de un andamio biológico y contención con un material biocompatible.

5.5.1 DESINFECCIÓN DEL CONDUCTO RADICULAR.

Dentro de los procedimientos de regeneración endodóntica se requiere una mínima instrumentación mecánica. Por lo tanto, la desinfección del conducto se da por agentes químicos; utilizando irrigantes y medicación intraconducto para la resolución de esta problemática. Sin embargo, los agentes químicos utilizados en los procedimientos de regeneración deben ser seleccionados no sólo sobre la base de sus propiedades bactericidas o bacteriostáticas, sino también por su capacidad para promover la supervivencia y la capacidad proliferativa de las células madre del paciente. En algunos protocolos se recomienda no utilizar limas endodónticas para limpiar el canal, pues las paredes dentinarias podrían tornarse más frágiles, en vista de lo cual se aconseja acudir a métodos más conservadores con sustancias irrigadoras, entre las que se encuentran: clorhexidina al 2 %, ácido etilendiamino tetracético (EDTA) e hipoclorito de sodio al 1.25%, 2.5% y 5,25 %. (59)

El primer paso en cuanto a la desinfección es la irrigación abundante; la mayoría de los casos publicados sugieren el uso de hipoclorito de sodio (NaOCl) como irrigante principal, la decisión de utilizarlo a concentraciones altas (3%-6%) está dado por los principios de desinfección, sin embargo, se ha investigado que el uso del NaOCl al 6% disminuye significativamente la supervivencia de las SCAP y crea lagunas de resorción en la dentina, mientras que el EDTA al 17% promueve la supervivencia (89% de viabilidad) y la adherencia celular a los túbulos dentinarios.



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



Por esto el uso del NaOCl es recomendable en un porcentaje del 1.5% donde su capacidad desinfectante depende más del volumen de irrigación y con el cual el daño a las SCAP es mínimo.

El cambio en la supervivencia de las células madre no tiene un mecanismo que se pueda explicar claramente, sin embargo, aparentemente ocurre por el contacto indirecto más probable debido a los cambios que el irrigante induce en la composición y/o estructura de la dentina. (60)

También tenemos los agentes quelantes, como el EDTA, estos con capaces de retirar el calcio de la red cristalina del fosfato de calcio inorgánico, es decir, crea una zona de desmineralización superficial en la dentina, igualmente, elimina la capa de “smearlayer” o barillo dentinario, permitiendo que los túbulos dentinarios queden abiertos. De esta forma la irrigación final con EDTA conlleva a la exposición de las fibras de colágeno de la matriz orgánica, lo que facilita la unión celular a través de receptores. El EDTA también puede estimular la liberación de factores de crecimiento incorporados en la matriz de dentina, tales como el TGF- β , la Proteína Morfogenética Ósea 2 (BMP-2) y los factores angiogénicos como el PDGF, VEGF y el Factor de Crecimiento Fibroblástico 2 (FGF2).

Adicional al uso de los irrigantes, usar medicación intraconducto ha sido documentado en los procedimientos de regeneración pulpar. El primer uso de estas pastas antibióticas se hizo varias décadas antes de descrito este procedimiento. (61)

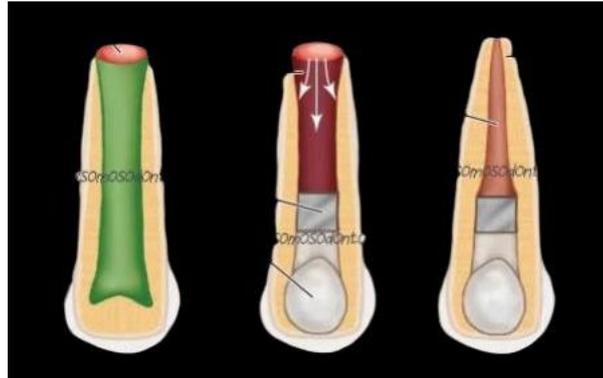


Imagen 19. Regeneración pulpar. Tomada de Rodríguez-Lozano FJ, Insausti CL, Iniesta F, et al. Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):e1062-e1067. Published 2012 Nov 1. doi:10.4317/medoral.17925

La pasta poliantibiótica original, fue descrita por Hoshino (62), quien combinó varias drogas y observó en los resultados obtenidos en pruebas in vitro e in vivo, un aumento en la eficacia mayor cuando se combinaban diferentes antibióticos. Ninguna de las drogas pudo realizar la eliminación completa de las bacterias por si sola. La pasta triantibiótica (TAP) contiene componentes bactericidas, permitiendo crear un ámbito propicio para la exitosa regeneración pulpar y el continuo desarrollo radicular hasta su longitud normal. La pasta está formada por minociclina (algunos autores utilizan la amoxicilina en su lugar) metronidazol y ciprofloxacina, combinados en proporciones iguales con macrogol o propilenglicol a la cual se le atribuye la capacidad de eliminar la carga bacteriana de las capas más profundas de la dentina.

Sato y cols (63) proponen la utilización de los tres antimicrobianos para la esterilización del conducto radicular, ya que la ciprofloxacina aporta su efecto bactericida contra bacterias Gram-negativas y la minociclina posee un efecto bacteriostático sostenido, actuando en conjunto con el metronidazol para la completa desinfección del conducto radicular.



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



Los medicamentos se emplean en proporciones de 0.5 mg cada uno, aplicándolos durante diferentes periodos de tiempo, obteniendo una penetración de 1mm en los conductos radiculares y la completa eliminación bacteriana durante un periodo de 48 horas.

Dentro de las ventajas en la aplicación de la TAP se menciona el corto tiempo de acción que requiere, la poca cantidad de medicamento requerido, su amplio espectro antimicrobiano capaz incluso de eliminar el *Enterococcus faecalis*, su alta capacidad de penetración y su acción sobre bacterias presentes en el ligamento periodontal sin afectar las células humanas. Sin embargo, también existen desventajas como el riesgo de un aumento en la resistencia antibiótica, la disminución de la microdureza y la resistencia a la fractura de las paredes de dentina, debido a la presencia de ácidos en los antimicrobianos adicionados para mantener la estabilidad química, para mantener las características físicas o la compatibilidad fisiológica de éstos, los cuales al estar en contacto durante periodos prolongados de tiempo (según el protocolo de revascularización que se emplee, ya sea 1, 2 o 3 meses) producen un efecto negativo sobre la dentina; las reacciones alérgicas, la posibilidad de que las bacterias permanezcan viables mas no cultivables por la falta de acción de los antimicrobianos de forma tópica y una de las desventajas más importantes con la utilización de esta combinación, es debido a la utilización de minociclina, la cual causa pigmentación de las piezas dentales. Como alternativas o soluciones a algunos de estos problemas, diferentes autores han propuesto el uso de otras combinaciones antimicrobianas reemplazando la minociclina por amoxicilina, cefaclor, ceftriaxona o fosfomicina, entre otros, que han demostrado un efecto similar al de la pasta triantibiótica. Otra propuesta para prevenir la pigmentación dental es la utilización de una pasta de únicamente dos antibióticos (DAP), ciprofloxacina y metronidazol.



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



El hidróxido de calcio ha sido utilizado comúnmente para la terapia convencional de apexificación en órganos dentales con ápices inmaduros y también se utiliza como parte del protocolo de desinfección en casos de regeneración pulpar. El $\text{Ca}(\text{OH})_2$ es aplicado en forma de pasta en el conducto radicular posterior a una copiosa irrigación con hidróxido de calcio en bajas concentraciones (1.5%), y debe permanecer dentro del conducto radicular durante mínimo una semana y máximo un mes; después de este tiempo, se puede proseguir con el tratamiento regenerativo.

Para este protocolo Cehreli y cols (68) proponen el uso de una mezcla de polvo de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ con agua destilada en una proporción 3:1 durante tres semanas. Algunos autores proponen la permanencia del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ hasta tres meses justificando su aplicación durante largos periodos gracias a su poder antibacteriano, la formación de puentes de dentina así como su menor toxicidad celular en comparación con otros agentes antimicrobianos. Yassen y cols reportaron una disminución significativa en la resistencia a la fractura en piezas dentales tratadas con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ durante uno y tres meses en comparación con aquéllas donde la medicación intraconducto únicamente permaneció durante una semana. Nagata y cols. realizaron un estudio donde evaluaron el uso de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ junto con un gel de clorhexidina al 2% en una proporción 1:1, el cual dejan dentro del conducto radicular durante 21 días; esta combinación mostró buenos resultados en la disminución de las lesiones periapicales, además de una menor pigmentación dental en comparación con pasta triantibiótica.

Una de las desventajas en el uso de esta combinación antimicrobiana es la posible toxicidad de la clorhexidina y del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ a las células indiferenciadas de la papila apical por su alto pH, por lo que se recomienda la colocación de la medicación intraconducto únicamente en los tercios coronales y medios.



❖ Segunda etapa.

Creación de un andamio biológico.

Los andamios se utilizan en los procedimientos regenerativos para proporcionar una estructura para el crecimiento de las células y los órganos vasculares, igualmente pueden ser infundidos con una variedad de factores que promueven el crecimiento y la diferenciación celular. El andamio proporciona un microambiente fisicoquímico y biológico tridimensional para la migración celular, la adhesión, crecimiento y diferenciación. Actúa como un portador para los morfógenos en la terapia celular. Por tanto, deben ser eficaces para el transporte de nutrientes, oxígeno y desechos. Debe ser degradado y reemplazado gradualmente favoreciendo la regeneración de los tejidos; además de retener la función de la estructura final de tejido durante el proceso de regeneración.

El andamiaje biológico puede ser:

- ❖ El coágulo de sangre del paciente y la dentina.
- ❖ Plasma rico en plaquetas del propio paciente (extracto autólogo).
- ❖ Sustancias naturales: Matriz de colágeno, ácido hialurónico.
- ❖ Sustancias sintéticas: Ácido poliláctico, fosfato tricálcico, hidroxiapatita.

5.5.2 CONTENCIÓN CON UN MATERIAL BIOCOMPATIBLE.

El andamio biológico debe ser contenido por algún material biocompatible y al mismo tiempo permitir y estimular la formación de tejidos dentarios. Actualmente los más utilizados son el MTA® (Trióxido de Mineral Agregado) y el Biodentine®. (65)



Imagen 20. MTA® (Trióxido de Mineral Agregado) y el Biodentine® Tomada de Alvarado, M. L. E., Martínez, F. L., & Lozano, A. S. (2016). MTA vs. Biodentine. *Revista Mexicana de Estomatología*, 3(2), 166–169.

5.6 CONSIDERACIONES PARA UNA TERAPIA REGENERATIVA

5.6.1 INDICACIONES

La terapia regenerativa está indicada en dientes con pulpa necrótica, ápice inmaduro o abierto, es indispensable que el diente no necesite un endoposte para la restauración final, que padres y pacientes tengan una actitud cooperadora, por el número de sesiones requeridas para realizar este tratamiento, que el paciente no presente alergias a medicamentos utilizados en la terapia y que los pacientes sean ASA 1 y ASA 2. (66)

5.6.2 PROTOCOLOS DE TRABAJO

Se han establecido diferentes protocolos para realizar el tratamiento regenerativo en endodoncia con ligeras variantes entre ellos, difiriendo principalmente en el uso de irrigantes y la medicación intraconducto que se emplea.

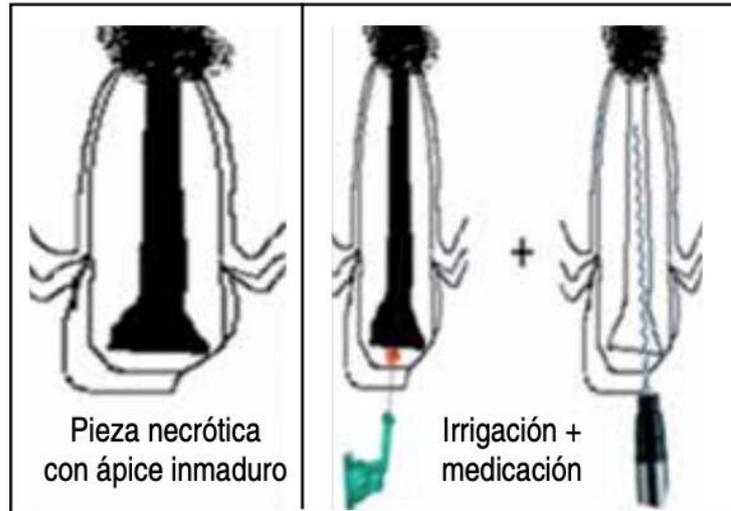


Imagen 21 y 22. Fases de tratamiento de revascularización. 1. Diagnóstico. 2. Desinfección.
Tomada de Obando SMA, Muralles AJM, Silva-Herzog FD, et al. Medicación intraconducto
utilizada para revascularización de dientes necróticos y formación radicular incompleta. Rev ADM.
2015;72(3):124-128.

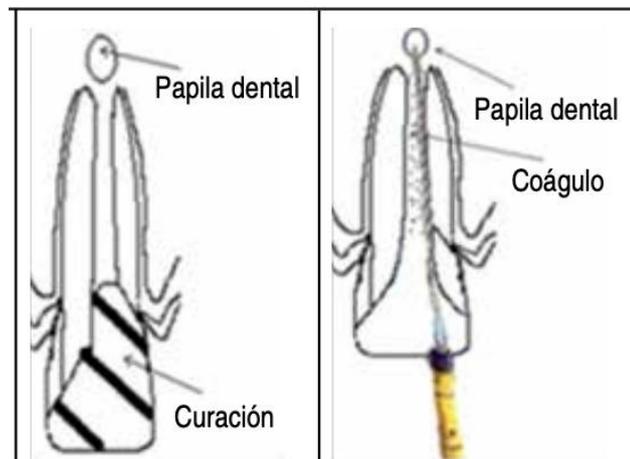


Imagen 23 y 24. Fases de tratamiento de revascularización. 1. Sello coronal. 2. Inducción del
coágulo. Tomada de Obando SMA, Muralles AJM, Silva-Herzog FD, et al. Medicación
intraconducto utilizada para revascularización de dientes necróticos y formación radicular
incompleta. Rev ADM. 2015;72(3):124-128.



Imagen 25. Fases de tratamiento de revascularización. 1. Sello coronal y seguimiento. Tomada de Obando SMA, Muralles AJM, Silva-Herzog FD, et al. Medicación intraconducto utilizada para revascularización de dientes necróticos y formación radicular incompleta. Rev ADM. 2015;72(3):124-128.

Banch y Trope proponen en el año 2004 un protocolo basado en 12 pasos:

1. Anestesia, aislamiento del campo operatorio y se realiza acceso endodóntico.
2. Irrigación con 20 ml de hipoclorito de sodio al 5.25 %, 20 ml con solución salina y 10 ml de clorhexidina 0.12%. Es importante destacar que el uso del hipoclorito de sodio en altas concentraciones (3 al 6%), puede provocar un ambiente hostil para la supervivencia de las SCAPs.
3. Secado del canal con puntas de papel absorbente.
4. Preparación y colocación de pasta triple antibiótica (PTA), compuesta por metronidazol, ciprofloxacina y minociclina, si no se sustituye este último fármaco es indispensable colocar un sellador dentinario antes de aplicar la PTA; la cual debe ser preparada con una consistencia cremosa como la descrita por Hoshino y aplicada en el interior del conducto por medio de un léntulo, a una profundidad de 8 mm dentro de este.
5. Sellado de la cavidad con Cavit® o IRM reforzado.
6. Reconsulta a los 26 días. Hoshino afirman que esa pasta logra estabilizar el conducto infectado en 24 horas; sin embargo, entre los inconvenientes de usar esta medicación figura la producción de



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



pigmentaciones en el tejido dentario, atribuidas a la minociclina que contiene este compuesto.

Segunda Consulta.

7. Anestesia y aislamiento del campo operatorio con dique de goma. Remoción de la PTA, con irrigación de 10ml de hipoclorito de sodio al 5,25 %.
8. Provocar o inducir sangrado de los tejidos periapicales mediante instrumentos de pequeño calibre para causar un sangrado interradicular, con la consiguiente formación del coágulo sanguíneo.
9. Estabilización del sangrado a 3 mm por debajo de la unión amelocementaria, esperando cerca de 15 minutos para la formación del coágulo a ese nivel con MTA® y sellado temporal.
10. Reconsulta después de 2 semanas.
11. Sustitución del sellado por una resina compuesta.
12. Exámenes clínico y radiográfico.

Para evitar que el MTA® pigmente la dentina, es mejor colocarlo en dirección apical a la zona estética, aunque esto disminuye el potencial de revitalización en la porción coronaria del conducto y del engrosamiento de las paredes en la región cervical. Ahora bien, esa pigmentación se elimina mediante una recromia con perborato de sodio, que reduce los inconvenientes provocados por dichas pigmentaciones.⁷ En los últimos años se han venido dando a conocer nuevos métodos y medicamentos biocerámicos en terapia pulpar.

Entre ellos se encuentra el Biodentine®, que es un nuevo cemento de silicato de calcio con propiedades de biocompatibilidad y bioactividad que, en contacto directo con el tejido pulpar, induce el desarrollo de dentina reparativa y logra el mantenimiento de la vitalidad y función del tejido. La ventaja principal de este nuevo material, en comparación con el MTA® es que no pigmenta la pieza dentaria. (67)



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



El segundo protocolo está basado en el uso de hidróxido de calcio para obtener la regeneración pulpar.

1. Anestesia, aislamiento del campo operatorio para realizar el acceso endodóntico
2. Irrigación con 20 ml de hipoclorito de sodio al 2.5%.
3. Secado del conducto con puntas de papel absorbente.
4. Colocación de pasta de hidróxido de calcio con solución salina durante 2 a 4 semanas.
5. Sellado de la cavidad.
6. Remoción de la pasta de hidróxido de calcio con irrigación de 10 ml de hipoclorito de sodio al 2,5 %.
7. Inducción de sangrado intraconducto mediante instrumentos de pequeño calibre para causar un sangrado intraconducto, con la consiguiente formación del coágulo sanguíneo.
8. Estabilización del sangrado a 3 mm por debajo de la unión amelocementaria, esperando cerca de 15 minutos para la formación del coágulo a ese nivel con MTA® y sellado temporal.
9. Reconsulta después de 2 semanas.
10. Sustitución del sellado por una resina compuesta.
11. Exámenes clínico y radiográfico.

Bose (68) plantea que el uso del hidróxido de calcio influye en los procesos de regeneración del complejo dentinopulpar, pues en una investigación se confirmó que cuando lo aplicaron en la mitad coronal de la raíz, el porcentaje medio de incremento de espesor de las paredes dentinarias fue de 53.8%.

En 2012, Jadhav publicó un estudio piloto donde se utilizó plasma rico en plaquetas (PRP).

1. Acceso endodóntico.
2. Irrigación con 2 ml de hipoclorito de sodio al 2.5 %.
3. Secado del canal con puntas de papel absorbente.



**REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**



4. Colocación de PTA con una lima de calibre 40.
5. Restauración coronaria con óxido de zinc reforzado (IRM).
6. Retorno del paciente, solo cuando esté asintomático. El PRP se prepara con 8 ml de sangre extraídos por punción venosa y vertidos en tubos de vidrio esterilizados de 10 ml, junto con un anticoagulante (citrato de dextrosa). El frasco debe ser centrifugado a 2400 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos para separar el PRP de su unión con el plasma pobre en plaquetas. La capa más superficial de ambos se introduce en otro tubo de ensayo y centrifuga nuevamente, pero a 3600 rpm durante 15 minutos. Al término de ese ciclo, cuando ya el PRP se ha precipitado en la parte inferior del tubo de vidrio, se mezcla con 1 ml de cloruro de calcio a 10 % para activar las plaquetas y neutralizar la acidez del citrato de dextrosa.
7. Anestesia infiltrativa sin vasoconstrictor y aislamiento del campo operatorio.
8. Remoción de la PTA con hipoclorito de sodio al 2.5%.
9. Producción del sangrado intrarradicular con un instrumento de pequeño calibre para lacerar los tejidos periapicales.
10. Introducción del PRP en una esponja embebida de colágeno estéril.
11. Sellado con ionómero de vidrio.
12. Exámenes clínico y radiográfico.

Varios autores refieren que la única dificultad observada con este protocolo es la remoción de sangre venosa en pacientes jóvenes; pero esa desventaja resulta insignificante cuando se compara con los beneficios que reporta en quienes se ejecuta.

Los miembros de la Asociación Americana de Endodoncia (AAE), quienes divulgaron en su sitio web un protocolo de consenso, formado a partir de los datos obtenidos de innumerables muestras de revascularización en



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR; REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



dientes con rizogénesis incompleta, emitieron las siguientes recomendaciones:

Seleccionar los casos (dientes necróticos con ápice inmaduro o abierto, contar con radiografía preoperatoria para verificar el estadio de desarrollo radicular y el estado del periápice. Es indispensable que el diente no necesite pernos para su restauración final y pacientes y padres que cooperen durante el tratamiento por el número de sesiones que se pueda llevar.

Disponer de historia clínica y consentimiento informado.

PRIMERA SESIÓN.

- ❖ Enjuague con clorhexidina al 0.12%, sin diluir por 1 min.
- ❖ Anestesia local, aislamiento del campo operatorio con dique de goma.
- ❖ Preparación de la cavidad de acceso cameral.
- ❖ Determinación de la longitud de trabajo.
- ❖ Abundante irrigación con hipoclorito de sodio (20 ml, por 5 min) en bajas concentraciones 1.5%; utilizando un sistema de irrigación que minimiza la posibilidad de extrusión del irrigante en el espacio periapical (por ejemplo, empleando la aguja con extremo cerrado y ventilaciones laterales o EndoVac®). Posteriormente se irriga con solución salina (20 ml, por 5 min) y EDTA (20 ml, por 5 min), con aguja de irrigación colocada aproximadamente a 2mm antes de la, para minimizar la citotoxicidad a las células madre en los tejidos apicales.
- ❖ Secado del conducto con puntas de papel.
- ❖ Colocación de la PTA o hidróxido de calcio.
- ❖ Sellado con Cavit® o IRM reforzado.
- ❖ Programar sesión en 3 a 4 semanas (el tiempo va a depender de la sintomatología que refiere el paciente).



SEGUNDA CITA.

Evaluamos la respuesta a la primera consulta; el paciente no debe de tener sintomatología y debe estar sin presencia de fístula o absceso. Si hay signos o síntomas de infección persistente es necesario repetir el procedimiento de la primera cita.

- ❖ Anestesia con mepivacaína al 3% (sin vasoconstrictor para que no impida el desarrollo del coágulo sanguíneo).
- ❖ Aislamiento absoluto del campo operatorio.
- ❖ Abundante irrigación con hipoclorito de sodio al 1.5% (20 ml, por 5 min), posteriormente se irriga con solución salina (20 ml, por 5 min) y EDTA (20 ml, por 5 min).
- ❖ Secado con puntas de papel absorbente
- ❖ Provocación de sangrado por sobreinstrumentación; se introduce una lima tipo K de menor calibre (15), precurvada, 2mm más allá del foramen apical con el objetivo de llenar el conducto en su totalidad de sangre de 2 a 4mm.
- ❖ Se cohibe el sangrado a 3mm por debajo de la unión amelocementaria, para darle espacio a la matriz reabsorbible.
- ❖ Una alternativa a la creación de un coágulo de sangre es el uso de plasma rico en plaquetas (PRP), fibrina rica en plaquetas (PRF) o matriz de fibrina autóloga (AFM).
- ❖ Se coloca una contención reabsorbible; puede ser *CollaPlug*, *Collacote* sobre el coágulo de sangre.
- ❖ Colocación de MTA® o Biodentine® a 3-4 mm, y reforzamos con ionómero.



Seguimiento a 2 semanas y evaluamos;

- ❖ Ausencia de dolor e inflamación. Sustitución del sellado (MTA® o Biodentine®) por una resina compuesta. (66)

5.6.3 RESULTADOS

A pesar de las variaciones en las alternativas terapéuticas, muchos protocolos resultan favorables en la resolución de la patología apical y el aumento de la longitud y grosor radicular. El seguimiento del caso clínico debe de ser cada 6, 12, 24 meses, y en este debemos observar lo siguiente; el paciente no debe referir sintomatología (dolor), inflamación de los tejidos blandos o sinusitis (a menudo se observa entre la primera y la segunda cita). Resolución de la radiotransparencia apical (a menudo observada 6-12 meses después del tratamiento). Aumento del grosor de las paredes de la raíz (esto generalmente se observa antes del aparente aumento en la longitud de la raíz y, a menudo, ocurre de 12 a 24 meses después del tratamiento). Aumento de la longitud de la raíz. Respuesta positiva a la prueba de vitalidad pulpar. Seguimiento anual recomendado después de los primeros 2 años. (44, 66).



5.7 CONCLUSIONES

La regeneración de tejidos dentarios es un tratamiento con bases biológicas que logra un completo desarrollo radicular y por ende un cierre apical. Ya que reemplaza estructuras o tejidos enfermos o ausentes incluyendo las células del complejo dentinopulpar, restableciendo así, las funciones fisiológicas del órgano dental, logrando un engrosamiento de las paredes dentinarias, elongación radicular y un cierre apical.

Hay tres factores indispensables que guían este proceso; las células madre (presentes en la papila dental principalmente), ya que pueden diferenciarse y concluir el desarrollo radicular, los factores de crecimiento que tienen la función de inducir la proliferación y diferenciación celular y por último pero no menos importante tener un adecuado andamio para promover la migración, el crecimiento y la diferenciación celular.

Los fundamentos teóricos de los últimos cinco años sobre las diferentes terapias regenerativas en los órganos dentales permanentes jóvenes, han demostrado una excelente respuesta, existiendo en la actualidad diferentes protocolos de trabajo difiriendo entre ellos los irrigantes y medicación intraconducto empleada.

Las terapias endodónticas, basadas en la regeneración celular son hoy en día los procedimientos de primera elección en el tratamiento de órganos dentales inmaduros con necrosis pulpar.

Se ha evidenciado el éxito de la desinfección y la desaparición de la radiolucidez apical como de los signos y síntomas clínicos producto de la necrosis pulpar debido a la técnica de irrigación y medicación intraconducto establecidos en el protocolo de trabajo.



REFERENCIAS

1. Gómez de Ferraris ME, Campos A. Embriología dentaria. En: Histología y embriología bucodental. 2º ed. Madrid: Panamericana; 2002. p. 86-107.
2. Mörj IA, Pindborg JJ. Odontogénesis. En: Histología del diente humano. 1era ed. Barcelona: Labor; 1973.
3. Cohen S, & Hargreaves KM. Vías de la pulpa. 9ª ed. Madrid: Elsevier Mosby; 2008.
4. American Association of Endodontists. Glossary of Endodontic Terms, 8th ed. Chicago: American Association of Endodontists 2012.
5. Farhad AR, Shokrane A, Shekarchizade N. Regeneration or replacement? A case report and review of literature. Dent Traumatol 2016.
6. Thesleff I, Vaahtokari A, Vainio S. Molecular changes during determination and differentiation of the dental mesenchymal cell lineage. J Biol Buccale.
7. Bhaskar SN. Histología y embriología bucal de Orban. 11ºed. México: Editorial Prado; 2000.
8. Ten Cate AR. Desarrollo del diente y sus tejidos de sostén. En: Histología Oral. 2º ed. Buenos Aires: Panamericana; 1986.
9. Chiego, Daniel J. Principios de Histología Y Embriología Bucal : Con Orientación Clínica. Barcelona Elsevier España, 2014.
10. Canalda Sahli, Carlos, Brau Aguadé, Esteban. ENDODONCIA. Técnicas clínicas y bases científicas. 2 Ed. Masson. Barcelona 2001.
11. Mendoza A. Desarrollo y erupción dentaria. En: Boj JR. Odontopediatría. 2º ed. Barcelona: Masson; 2005.
12. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. Regen Med [Internet]. 2008; 3(1):1-5. Disponible en:



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



http://regmedvienna.es/images/Fuer-Experten_Literatur/A-brief-definition-of-regenerative-medicine.pdf.

13. Lumsden AG. Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ. *Development* 1988.

14. Nanci A. Development of the tooth and its supporting tissues. En Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure and function. 7^{ed}. St Louis, Missouri: Mosby; 2007. P. 79-111.

15. Torabinejad M, Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod* 1999.

16. Nolla CM. Development of the permanent teeth. *J Dent Child* 1960; 27: 254-66.

17. Endodoncia : técnicas clínicas y bases científicas / Barcelona, España : Elsevier Masson, 2014.

18. Mandragón J. Endodoncia. 1ra ed. Interamericana Mc Graw-Hill. México).

19. Craig J. Microbiologic aspects of Endodontic infeccions. *J Endodon*).

20. Lasala A. Endodoncia. Madrid: Ed. Masson-Salvat Odontología; 1992.

21. Gossman LI. Práctica endodóntica. Buenos Aires: Mundi S.A.I.C. Y F. editores 1981; p. 110-121.

22. Walton, Richard E. Torabinejad Mahmoud. Endodoncia principios y práctica. McGraw Hill Interamericana 2da Ed. 1997.

23. Trope M, et al. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2010; 36:56–63.

24. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod* 2007; 33:377–90.



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



25. Wigler R, Kaufman A, Lin S, Steinbock N, Molina H, and Torneck C. Revascularization: A Treatment for Permanent Teeth with Necrotic Pulp and Incomplete Root Development. *J Endod* 2013;39:319–326.
26. Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology* [Internet]. 2003 [citado 5 Abr 2016];1:398-418. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2003/1/398.full.pdf>.
27. Miranda M, Vázquez G, Sánchez V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Perinatol Reprod Hum* [Internet]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/prh/v27n3/v27n3a9.pdf>.
28. Hernández P, Dorticós E. Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892004000300001.
29. Prósper F, Gavira J, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. Ago 2006 ,29 Supl <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29s2/original17.pdf>.
30. Prósper F, Gavira J, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J, et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. *Anales Sis San Navarra* <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29s2/original17.pdf>.
31. Neale T. Stem Cells Appear Effective for Type 1 Diabetes. *MedPageToday*, April 14, 2009 Hernández P, Dorticós E. Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. Dic 2004. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300001.
32. Brazzini Arméstar A. Células Madre Adultas Autólogas. Aplicaciones y experiencias clínicas. Lima: Amolca; 2015.



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



33. Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(1):204.
34. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res* 2003; 18(4):696-704.
35. Alison MR, Islam S. Attributes of adult stem cells. *J Pathol.* 2009; 217: 144-60.
36. Huang GTJ, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal Stem Cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in Regenerative Medicine. *J Dent Res* 2009; 88(9):792-806.
37. Morales Navarro D. Regeneración ósea guiada en estomatología. *Revista Cubana de Estomatología.* 2016;51(2):67-83. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347507201600100008.
38. Cea-Sanhueza M, Sánchez-Sanhueza G. Células madre mesenquimales orales: Estado del arte en Odontología. *Av Odontoestomatol.* 2016; 32(2):97-105. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852016000200004.
39. Guadarrama Plata O, Guadarrama Quiroz LJ, Robles Bermeo NL. Aplicaciones odontológicas de las células madre pulpares de dientes temporales y permanentes. *ADM.* 2018. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2018/od183c.pdf>.
40. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Gehron Robey P, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97:13625-13630.
41. Cortés Gaitán AJ, Cortés Velosa T, Duque Rodríguez AE, Rodríguez Sáenz A, Munévar Niño JC. Células troncales mesenquimales de la papila apical y su papel prometedor en la biología radicular. *Revista Mexicana de*



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



Estomatología. 2016. Disponible en:
<https://www.remexesto.com/index.php/remexesto/article/view/72/119>.

42. Karaöz E, Nur Dofan B, Aksoy A, Gacar G, Akyüz S, Ayhan S et al. Isolation and in Vitro characterisation of dental pulp stem cells from natal teeth. *Histochem Cell Biol.* 2010; 133:95-112.

43. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S et al. Characterization of Apical Papilla and its Residing Stem Cells from Human Immature Permanent Teeth –A Pilot Study. *J Endod.* 2008; 34(2):166-171.

44. Diogenes A, Simon S, Law AS. Endodoncia regenerativa. En: Hargreaves KM, Berman LH. Cohen. *Vías de la pulpa.* 11 ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 447-73.

45. Wang Y, Zhu X, Zhang C. Pulp revascularization on permanent teeth with open apices in a middle-aged patient. *J Endod.* 2015;41(9):1571-75.

[Links]

46. Gucciardino F, Miegimolle M. Revascularización con pasta tri-antibiótica. *Revisión bibliográfica. Cient. Dent.* 2015 [citado 24/10/2020];12(1):15-20. Disponible en:
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-140794?lang=es>

[Links]

47. Nam H, Lee G. Identification of novel epithelial stem cell-like cells in human deciduous dental pulp. *Biochem Biophys Res Común.* 2009; 386:135-139.

48. Miura M, Gronthos S, Zhao Mingrui, Lu B, Fisher LW, Gehron Robey P et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:5807-5812.

49. Zhao Z, Wang Y, Wang D, Liu H. The Regulatory Role of A Disintegrin and Metalloproteinase 28 on the Biologic Property of Human Periodontal Ligament Stem Cells. *J Periodontol.* 2010; 81:934-944.



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



50. George T, Huang J: Dental Pulp And Dentin Tissue Engineering And Regeneration: Advancement And Challenge. *Frontiers In Bioscience*. 2011; 788:800.
51. Conde M, Chisini A, Demarco F. Stem cell-based pulp tissue engineering: variables enrolled in translation from the bench to the bedside, a systematic review of literature. *International Endodontic Journal*. 2016; 49 (1): 543-550.
52. Zhang DCX, Bao X, Chen M. Histologic comparison between platelet-rich plasma and blood clot in regenerative endodontic treatment: an animal study. *Journal of Endodontics*. 2014; 40 (9): 1388-1393.
53. Canalda C. Tratamiento del diente con ápice inmaduro. En: Canalda C, Brau E. *Endodoncia: técnicas clínicas y bases científicas*. 4 ed. Madrid: Elsevier; 2019.
54. Vicente Suero F. Bases biológicas de la endodoncia regenerativa: revisión de la literatura. *Maxillaris*. 2018. Disponible en: <https://www.maxillaris.com/foro-20180508-Bases-biologicas-de-la-endodoncia-regenerativa-revision-de-la-literatura.aspx> [Links].
55. Dhillon H, Kaushik M, Sharma R. Regenerative endodontics-Creating new horizons. *Journal of Biomedical*. 2015. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/26699211>.
56. Chen G, Sun Q, Xie L, Jiang Z, Feng L. Comparison of the odontogenic differentiation potential of dental follicle, dental papilla, and cranial neural crest cells. *Journal of Endodontics*. 2015; 3 (3): 1-9.
57. Davies O, Cooper P, Shelton M, Smith A, Scheven B. A comparison of the in vitro mineralisation and dentinogenic potential of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue, bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Metab*. 2015.
58. Furfaro F, Ang E, Lareu R, Murray K, Goonewardene M. A histological and micro-CT investigation in to the effect of NGF and EGF on the



**REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**



periodontal, alveolar bone, root and pulpal healing of replanted molars in a rat model - a pilot study. *Progress in Orthodontics*. 2014.

59. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol*. 2001; 17(4):185-7.

60. Torabinejad M, Higa RK, McKendry DJ, Pitt Ford TR. Dye leakage of four root endfilling materials: effects of blood contamination. *J Endod*. 1994; 20(4):159-63.

61. George T, Huang J: Dental pulp and dentin tissue engineering and regeneration: advancement and challenge. *Frontiers in Bioscienc*. 2011. 788:800.

62. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, Iwaku M. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J*. 1996; 29(2):125-30.

63. Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int Endod J*. 1996; 29: 118-124.

64. Yassen G, Vail M, Chu T, Platt JA. The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine. *Int Endod J*. 2013; 46: 688-695.

65. Villat C, Tran V.X, Pradelle-Plasse, Ponthiaux P, Wenger F et al. Impedance Methodology: A New Way To Characterize The Setting Reaction Of Dental Cements. *J. Dent Mat*. 2010: Volume 26.

66. American Association of Endodontists. Regenerative endodontics: considerations for regenerative procedures. Disponible en: <http://www.aae.org/regeneration/>.



REGENERACIÓN PULPAR, UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA EL CIERRE APICAL EN DIENTES CON NECROSIS PULPAR;
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



67. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol. J Endod. 2004;30(4):196-200.
68. Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K.A Retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. J Endod. 2009;35:1343-9.