



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGIA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLÓGIA CONSERVADORA
ÁREA DE ENDODONCIA**

**“ETIOLOGÍA DE LA NECROSIS PULPAR COMO PREDICTOR DEL ÉXITO
CLÍNICO DE TRATAMIENTO ENDODÓNTICO REGENERATIVO EN DIENTE
PERMANENTE INMADURO”.**

Josefa Ignacia Fritis Delgado

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Montserrat Mercado Vivallos

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Marcela Alcota Rojas

Adscrito a Proyecto PRIODO 2020/13

**Santiago - Chile
2022**



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA
ÁREA DE ENDODONCIA**

“ETIOLOGÍA DE LA NECROSIS PULPAR COMO PREDICTOR DEL ÉXITO CLÍNICO DE TRATAMIENTO ENDODÓNTICO REGENERATIVO EN DIENTE PERMANENTE INMADURO”.

Josefa Ignacia Fritis Delgado

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Montserrat Mercado Vivallos

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Marcela Alcota Rojas

Adscrito a Proyecto PRIODO 2020/13

**Santiago - Chile
2022**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por todo su amor y apoyo, por sus enseñanzas, por motivarme día a día, y por ser mi motor para continuar en este camino.

A mi mamá, Viviana, mi pilar fundamental a lo largo de la carrera y toda mi vida, sin ella absolutamente nada de esto hubiera sido posible, te amo mami.

A mis amigos que conocí en la universidad y se convirtieron en mis compañeros de vida, quienes son los únicos que pueden entender lo difícil que es la carrera y a pesar de todo siempre están ahí para apoyarnos mutuamente. Gracias por tanto, especialmente a Nicolás, Jennifer y Mónica.

A mis amigas de la vida, Micaela y Natalia, por enseñarme lo que es la amistad y por estar conmigo en toda circunstancia.

A mis tutoras de tesis, Dra. Montserrat Mercado y Dra. Marcela Alcota, por su eterna paciencia, comprensión, dedicación y cariño, gracias por incluirme en este lindo proyecto en el área que más me encanta de la odontología.

A docentes y funcionarios de la facultad, y a mis pacientes, que depositaron su confianza y me retribuyeron con mucho cariño y agradecimiento.

Sin todos ustedes no sería quien soy hoy; estoy muy orgullosa de la persona y profesional en la que me he convertido, y me pone muy feliz saber que mis logros son también suyos.

ÍNDICE

1. RESUMEN	8
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1. Etiología de necrosis pulpar	10
2.2. Tratamientos DPI con necrosis pulpar.....	12
2.3. Planteamiento del problema	17
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	19
4. OBJETIVO GENERAL	19
5. METODOLOGÍA	20
5.1. Criterios de selección de estudios	20
5.2. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios	21
5.3. Extracción y análisis de datos.....	23
6. RESULTADOS	27
6.1. Resultados de la búsqueda	27
6.2. Descripción de los estudios	28
6.3. Resultados de las intervenciones	31
6.4. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	36
7. DISCUSIÓN	41
7.1. Procedimiento de endodoncia regenerativa.....	41
7.2. Análisis de los resultados principales	43
7.3. Calidad de la evidencia.....	48
7.4. Limitaciones del estudio.....	51
8. CONCLUSIONES	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS Y APÉNDICES	63

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AAE. Asociación Americana de Endodoncia
Alarg. Alargamiento
AR. Ancho de raíz
BMMSC. Células troncales mesenquimales derivadas de la médula ósea
CAC. Cierre apical completo
Ca(OH)₂. Hidróxido de calcio
CBCT. Tomografía computarizada de haz cónico
CIP. Ciprofloxacino
CLI. Clindamicina
CS. Coágulo sanguíneo
DE. *Dens evaginatus*
DEC. Demeclociclina
DFPC. células progenitoras del folículo dental
DI: *Dens invaginatus*
DPI. Diente permanente inmaduro
DPM. Diente permanente maduro
DPSC. Células troncales de la pulpa dental
ECA. Ensayo clínico aleatorizado
EDTA. Ácido etilendiaminotetraacético
Engr. Engrosamiento
Emtree. Embase subject headings
ENA. Escala numérica análoga
EVA. Escala verbal análoga
ER. Endodoncia regenerativa
FA. Foramen apical
FGF2. Factor de crecimiento de fibroblastos 2
FLD. Flujiometría de laser Doppler
GFs. Factores de crecimiento
H. Hombre
HERS. Vaina epitelial de Hertwig
IADT. Asociación Internacional de Traumatología Dental
INC. Incisivo
M. Mujer
mm. Milímetros
MeSH. Medical subject headings
MTA. Agregado de trióxido mineral
MTZ. Metronidazol
N°. Número
NaOCl. Hipoclorito de sodio
PDGF. Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PM. Premolar

PRF. Plasma rico en fibrina
PRP. Plasma rico en plaquetas
PX. Paciente
RAIC: Calcificación intracanal asociada a revascularización
RC. Resina compuesta
RR: Reabsorción radicular
RRA. Área radiográfica radicular
SCs. Células troncales mesenquimales
SCAPs. Células troncales mesenquimales de la papila apical
SCR. Sistema de canales radiculares
SEE. Sociedad Europea de Endodoncia
SHED. células troncales de dientes deciduos exfoliados humanos
T. Tiempo
TDA. Traumatismo dentoalveolar
TGF- β 1. Factor de crecimiento transformante beta 1
TL. Tamaño de lesión
TMC. Triamcinolona
TPA: Triple pasta antibiótica
TR. Tamaño de raíz
VC. Vasoconstrictor
VEGF. Factor de crecimiento endotelial vascular
VI. Vidrio ionómero

1. RESUMEN

Introducción: La endodoncia regenerativa (ER) consiste en la desinfección del sistema de canales radiculares, seguida de inducción de sangrado apical para producir un coágulo sanguíneo como andamio para los factores de crecimiento y células troncales mesenquimales apicales; y finalmente, una restauración coronal definitiva que selle el acceso. ER permite la resolución de periodontitis apical y continuación del desarrollo radicular, por esto, es el tratamiento de primera elección para el paciente con diente permanente inmaduro (DPI) que ha perdido la vitalidad a causa de trauma dentoalveolar (TDA), caries o anomalías del desarrollo como *dens evaginatus* (DE). El objetivo del presente estudio es analizar el éxito clínico de ER en la continuación de desarrollo radicular y/o engrosamiento de paredes dentinarias, en DPIs con necrosis pulpar causada por caries, DE o TDA.

Metodología: Se realizó búsqueda en las principales bases de datos electrónicas utilizando los términos: DPI, diente permanente joven, necrosis pulpar, ER, revascularización, revitalización, regeneración pulpar. Además de búsqueda manual en los tomos del año 2021 de las principales revistas y actas de congresos sobre endodoncia, traumatología dental y odontopediatría. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorios (ECA) y estudios de cohorte (EC) referentes a ER en DPI no vital, con máximo 10 años de publicación. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizaron las herramientas de Cochrane “Risk of Bias 2” y “Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions” para ECA y EC respectivamente.

Resultados: Se encontraron 570 artículos, se evaluaron diecisiete, doce fueron excluidos y cinco fueron seleccionados, correspondientes a dos ECA y tres EC. En los estudios incluidos se encontraron altas tasas de éxito en resolución de signos y síntomas (81%-100%), cicatrización apical (75%-100%), alargamiento radicular y engrosamiento de paredes dentinarias (+1%-23% en tamaño radicular), y cierre de foramen apical (37%-73%) Los artículos incluidos presentan metodologías y objetivos heterogéneos además de baja calidad de evidencia.

Conclusiones: TDA como etiología de necrosis pulpar en DPI, tendría peor pronóstico terapéutico en continuación de desarrollo radicular y cierre apical tras ER, respecto a cuando la etiología es caries o DE. Se requiere realizar ECAs con protocolos estandarizados y a largo plazo.

2. MARCO TEÓRICO

El término diente permanente inmaduro (DPI), también conocido como diente permanente joven, se utiliza para describir los dientes con formación radicular incompleta (Y. Chen et al., 2019). Clínicamente se observan con erupción parcial y coronas expulsivas; al examen radiográfico se observa el foramen apical abierto, ausencia de línea periodontal apical, rizogénesis incompleta y consecuentemente relación corono-radicular disminuida, además de paredes dentinarias radiculares finas.

El DPI con necrosis pulpar se presenta como un desafío terapéutico para los endodoncistas, ya que al perder propiedades inmunorreguladoras, los DPIs son más susceptibles a la caries y, lo que es más importante, sufren detención en el desarrollo radicular (Chrepa et al., 2020), lo que los hace ser más propensos a fracturas y con escasas posibilidades de rehabilitación definitiva de buen pronóstico, esto debido a sus delgadas y frágiles paredes dentinarias que dificultan un correcto sellado apical.

Los DPI se encuentran en pacientes jóvenes, quienes tienen un mecanismo de defensa inmunológico más fuerte que los pacientes mayores. Además, el ápice abierto permite que la circulación sanguínea de la pulpa lleve de manera efectiva los componentes celulares y moleculares del sistema de defensa inmune innato y adaptativo al espacio del canal. Por lo tanto, se espera que los DPI sean más resistentes a las infecciones cariosas o traumatismos que los dientes permanentes maduros. En consecuencia, puede llevar más tiempo que la pulpa se vuelva totalmente necrótica y que se desarrolle periodontitis apical si los DPI son afectados por una infección cariosa o sufren un trauma (S. G. Kim et al., 2018).

La necrosis pulpar, según el “Glosario de términos endodónticos” de la Asociación Americana de Endodoncia (AAE), es una categoría de diagnóstico clínico que indica la muerte de la pulpa dental, donde la pulpa generalmente no responde a las pruebas pulpares (AAE, 2020). En el DPI puede ser consecuencia de trauma dentoalveolar, caries dental y anomalías del desarrollo.

2.1. Etiología de la necrosis pulpar

2.1.1. Caries

La caries dental es una enfermedad crónica, dinámica, polimicrobiana y multifactorial. El término "caries" se utiliza para el proceso de la enfermedad, y "lesión de caries" sus consecuencias, es decir, el daño tisular causado por el proceso de la enfermedad (Twetman et al., 2013). Es la enfermedad crónica más prevalente en el mundo y afecta del 60% al 90% de los niños en edad escolar y la mayoría de los adultos (Urquhart et al., 2019).

Es una enfermedad multifactorial, ya que comienza con cambios microbiológicos dentro de la biopelícula oral, la cual se ve afectada por el flujo y la composición de la saliva, la exposición al flúor, el consumo de azúcares en la dieta y las conductas preventivas como la higiene oral (Selwitz et al., 2007), estos a su vez están influenciados por factores medioambientales y determinantes de salud tales como el nivel socioeconómico, nivel educacional, conocimientos en salud y hábitos de vida (Braveman & Gottlieb, 2014).

El desarrollo de una lesión cariosa implica un proceso biológico dinámico en el que los ácidos producidos por la glucólisis bacteriana de los carbohidratos de la dieta provocan la desmineralización de los tejidos duros dentales (Slayton, 2015). Se puede producir la colonización bacteriana del tejido pulpar, causando inflamación y fibrosis, que al ser prolongada o reiterada, reducen la capacidad de la pulpa para repararse a sí misma y, finalmente, llevará a la desvitalización del diente (Flanagan, 2014).

2.1.2. Anomalías dentales

Las anomalías en el número, tamaño, forma y estructura de los dientes son el resultado de alteraciones durante la primera etapa del desarrollo de los dientes. Hay factores locales y sistémicos que pueden ser responsables de estas alteraciones del desarrollo, dichas influencias pueden comenzar antes o después del nacimiento, por lo que los dientes primarios o permanentes pueden verse afectados (Fekonja, 2017).

Las principales anomalías de forma son *dens invaginatus* (DI) y *dens evaginatus* (DE). El *dens invaginatus* es una anomalía dental del desarrollo en la que hay una invaginación del órgano del esmalte en la papila dental, antes de que se complete la calcificación (Hargreaves et al., 2013). Estas lesiones son clínicamente relevantes ya que las bacterias de la cavidad bucal pueden contaminar y propagarse dentro de estas malformaciones, lo que lleva al desarrollo de caries precoces y, en consecuencia, necrosis pulpar. Aunque estas lesiones generalmente se forman debajo de la fosa palatina o la punta de la cúspide, pueden ser extensas y distorsionar enormemente la anatomía del sistema de canales radiculares, lo que dificulta el tratamiento (Gallacher et al., 2016).

Dens evaginatus, se presenta como una elevación del esmalte en forma de cúspide, conocida como tubérculo, y se encuentra en el surco central o en las cúspides bucales o linguales de los premolares o molares y las superficies palatinas o linguales de los dientes anteriores, y generalmente contienen una extensión de la pulpa rodeada de dentina y esmalte (J. W. Chen et al., 2020). Los dientes posteriores están más expuestos a fuerzas oclusales por lo que los pacientes con DE corren el riesgo de fractura lo que puede provocar exposición pulpar, seguida de infección y necrosis; y en los DPI con desarrollo radicular incompleto con raíces delgadas son propensos a fracturarse.

2.1.3. Trauma dentoalveolar (TDA)

El trauma dentoalveolar (TDA) se caracteriza porque no se rige por un sólo mecanismo etiopatogénico, ni sigue un patrón predecible en cuanto a la intensidad o extensión, es una lesión causada por la transmisión aguda de la energía de un impacto sobre los dientes y/u otros tejidos duros y blandos dentro y alrededor de la cavidad oral (García Ballesta et al., 2003). Por lo general, es repentino, circunstancial, inesperado, accidental y a menudo requiere atención de emergencia. No es una enfermedad, sino una consecuencia de varios factores de riesgo (Lam, 2016). Ocurren con gran frecuencia en preescolares, escolares y adultos jóvenes, lo que representa el 5% de todas las lesiones por las que las personas buscan tratamiento odontológico (Bourguignon et al., 2020).

Según la guía clínica para el manejo de lesiones traumáticas en dentición permanente de la Asociación Internacional de Traumatología Dental (IADT), los TDA se pueden clasificar en fractura, luxación y avulsión. Dentro de las fracturas encontramos infracción de esmalte, fractura de esmalte, fractura de esmalte y dentina; fractura de esmalte, dentina y pulpa, fractura corono-radicular sin y con exposición pulpar, fractura radicular y fractura alveolar. Por otra parte, los tejidos de soporte pueden ser afectados por concusión, subluxación, luxación del tipo extrusiva, lateral o intrusiva (Bourguignon et al., 2020). Finalmente, la avulsión, que es la pérdida total de la relación entre el alvéolo y la raíz dentaria, es una de las lesiones dentales más graves, y el pronóstico depende en gran medida de las acciones tomadas en el lugar del accidente (Andersson et al., 2017).

El TDA es el principal factor etiológico de necrosis pulpar en DPI (Diogenes & Ruparel, 2017). A causa del trauma, se puede cortar total o parcialmente el suministro sanguíneo apical del diente traumatizado mediante el desplazamiento o aplastamiento de los vasos sanguíneos circundantes, si el suministro no se puede restablecer o es inadecuado, se producirá una necrosis pulpar (Flanagan, 2014).

2.2. Tratamientos del DPI con necrosis pulpar

2.2.1. Apexificación

Tradicionalmente se han tratado estos dientes mediante apexificación que, según la AAE, es un método para inducir una barrera calcificada en apical de una raíz con ápice abierto o continuar el desarrollo apical de una raíz formada de manera incompleta en dientes con pulpas necróticas. Aunque estos tratamientos a menudo dan como resultado la resolución de los signos y síntomas de la enfermedad, brindan poco o ningún beneficio en la restauración de las defensas pulpares y la nocicepción normales y, lo que es más importante, el desarrollo continuo de la raíz (Diogenes et al., 2016). Por lo tanto, los DPI permanecen con paredes dentinarias delgadas y frágiles, lo que aumenta la susceptibilidad a las fracturas y reduce las tasas de supervivencia (Jeeruphan et al., 2012).

2.2.2. Endodoncia regenerativa (ER)

Los tratamientos de endodoncia regenerativa, que fueron desarrollados por primera vez por Nygaard Östby en 1961, se definen como procedimientos basados en la biología, diseñados para reemplazar de manera predecible las estructuras perdidas del sistema de canales radiculares (Koç & Del Fabbro, 2020). Östby propuso que a través de la formación de un andamio, en este caso un coágulo de sangre, en el tercio apical de un canal radicular limpio y desinfectado, se podría establecer un suministro vascular para apoyar el crecimiento de tejido nuevo en el canal (Wigler et al., 2013).

La endodoncia regenerativa comprende la desinfección del sistema de canales radiculares con soluciones de irrigación y medicamentos intracanal. Después de un protocolo de desinfección exitoso, se retira la pasta de medicamento intracanal y se induce el sangrado apical para producir un coágulo de sangre como andamio, o la incorporación de andamios exógenos. Finalmente, una restauración coronal sella el acceso al canal de forma definitiva (Koç & Del Fabbro, 2020) (Figura 1).

Existen múltiples protocolos clínicos en ER que varían en función de factores como la concentración y el tipo de irrigación intracanal (hipoclorito de sodio, hidróxido de calcio, clorhexidina, ácido etilendiaminotetraacético), el tipo de medicación entre citas (hidróxido de calcio o pastas bi o tri antibióticas), el material de sellado y la incorporación de material de andamio (colágeno, plasma rico en plaquetas, fibrina rica en plaquetas).

2.2.2.1. Ingeniería tisular

La regeneración pulpar se basa en tres principios básicos de la ingeniería tisular: fuentes apropiadas de células troncales mesenquimales, factores de crecimiento capaces de promover la diferenciación de estas y un medio apropiado para la diferenciación celular (S. G. Kim et al., 2018).

2.2.2.2. Células troncales mesenquimales

Las células troncales mesenquimales tienen la capacidad de división y producción continua de células progenitoras que pueden diferenciarse en muchos

otros tipos de células y tejidos, pueden ser fetales/embrionarios o postnatales/adultas (Sahng G. Kim et al., 2012). Se clasifican en totipotentes, pluripotentes y multipotentes, las totipotentes son embrionarias y pueden generar cualquier tipo de célula, órgano o tejido del cuerpo; las pluripotentes tienen la capacidad de convertirse en células especializadas de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), mientras que las células multipotentes solo se diferencian en células especializadas del tejido de origen (Zakrzewski et al., 2019).

Un requisito importante para la regeneración de los tejidos pulpares es obtener células troncales que puedan diferenciarse en odontoblastos (Goodis et al., 2012). Cinco tipos de células troncales mesenquimales posnatales tienen la capacidad de diferenciarse en células similares a odontoblastos que incluyen: células troncales de dientes deciduos exfoliados humanos (SHED), células troncales de la pulpa dental (DPSC), células troncales de la papila apical (SCAP), células troncales mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMMSC) y células progenitoras del folículo dental (DFPC) (Estrela et al., 2011).

La papila apical es un reservorio denso de células troncales mesenquimales indiferenciadas con gran capacidad de diferenciación proliferativa y odontogénica. Están reguladas por la vaina de la raíz epitelial de Hertwig (HERS) a través de una serie de interacciones epiteliales-mesenquimales complejas que dictan el desarrollo y la forma de la raíz (Hargreaves et al., 2013). HERS tiene un papel en el desarrollo y la forma de las raíces, pero la función exacta de las células es poco conocida. Pueden estar involucradas en regular la diferenciación de los odontoblastos o cementoblastos con la formación de dentina y cemento. Es muy sensible y, una vez destruida, se detiene el desarrollo normal de la raíz. En un diente permanente inmaduro, esto deja un ápice radicular abierto, paredes radiculares delgadas y débiles y un ligamento periodontal discontinuo (Friedlander et al., 2009).

La proximidad de SCAP a los ápices de los dientes y al espacio del canal radicular hace que esta rica fuente de células madre esté fácilmente disponible para la terapéutica de ER, además su ubicación apical permite que reciban circulación

sanguínea colateral, lo que les permite sobrevivir durante la infección y necrosis pulpar. En comparación con otras células troncales dentales, las SCAP son capaces de sobrevivir a infecciones como la periodontitis apical y los abscesos, y tienen una capacidad superior para diferenciarse en células formadoras de dentina. Se ha observado que SCAP tiene una actividad de telomerasa elevada, una mayor capacidad para sobrevivir a la infección, una tasa más alta de duplicación de la población y un comportamiento migratorio superior dentro del espacio del canal. Por tanto, las SCAP sirven como candidatos idóneos para la regeneración del complejo pulpa-dentina (Raddall et al., 2019).

2.2.2.3. Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son polipéptidos producidos por células inmuno-inflamatorias y tisulares unidos a la matriz extracelular. Regulan muchos aspectos de la función celular, incluida la supervivencia, proliferación, migración y diferenciación. Los factores de crecimiento determinan el destino de las células madre y, a menudo, se inmovilizan en un andamio para ayudar a promover la regeneración de tejidos en la ingeniería de tejidos (S. G. Kim et al., 2018).

Se ha demostrado que múltiples moléculas biológicas están incrustadas en la matriz de dentina y pueden liberarse cuando ocurre la desmineralización (Kerstin M. Galler et al., 2015). Estas moléculas de matriz de dentina incluyen factores de crecimiento, proteínas no colágenas y glucosaminoglicanos. Durante ER, el agente acondicionador de dentina se utiliza para liberar las moléculas biológicas atrapadas en la matriz de dentina antes de que se provoque el sangrado apical. Estas moléculas biológicas pueden dirigir el comportamiento de las células movilizadas hacia los conductos radiculares hacia la regeneración pulpar. Entre los factores de crecimiento liberados de la matriz de dentina, se encuentran el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1), factores de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2) y factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) que mejoran la migración celular; el PDGF y los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que controlan la angiogénesis; TGF- β 1, FGF2, VEGF y factores de crecimiento similares a la insulina que estimulan la proliferación celular; las proteínas morfogenéticas óseas y el FGF2

que promueven la dentinogénesis (Sahng G. Kim, 2017).

2.2.2.4. Andamios

Los andamios proporcionan estructuras tridimensionales permitiendo que las células madre proliferen y se diferencien en los odontoblastos deseados. La mayoría de los protocolos de ER se basan en la inducción de sangrado en el canal radicular con el propósito de proporcionar un coágulo de sangre como andamio, introduciendo factores de crecimiento derivados de plaquetas y células madre mesenquimales en el espacio del canal (Lovelace et al., 2011; Nazzal & Duggal, 2017). El plasma rico en plaquetas y la fibrina rica en plaquetas también se han utilizado como andamiaje, ya que son ricos en factores de crecimiento, que podrían ayudar a mejorar la regeneración del complejo pulpa-dentina.

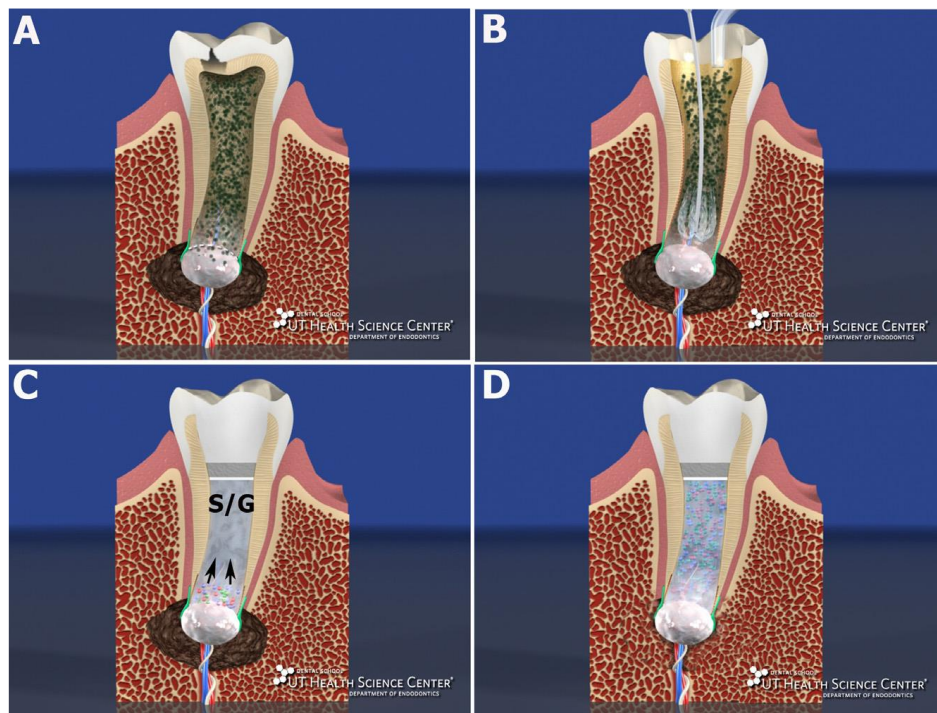


Figura 1. Dibujo esquemático que ilustra la ingeniería tisular utilizando un andamio autólogo. Un premolar inmaduro con pulpa necrótica y lesión apical (A) se desinfecta (B), seguido de la colocación de un andamio biodegradable (S) que contiene factores de crecimiento y factores quimiotácticos (G) para permitir la proliferación y migración progresiva de las células troncales mesenquimales apicales hacia el espacio del canal radicular (C), lo que permite suministro vascular y la organización del tejido en el espacio del canal radicular (D) (Diogenes et al., 2013).

2.2.3. Criterios de éxito en endodoncia regenerativa

Las consideraciones clínicas de la AAE para los procedimientos de ER definen el éxito mediante tres medidas:

- a. Objetivo primario (esencial): eliminación de los síntomas y evidencia de cicatrización ósea.
- b. Objetivo secundario (deseable): aumento en grosor de la pared radicular y / o mayor longitud de la raíz.
- c. Objetivo terciario: respuesta positiva a las pruebas de vitalidad (American Association of Endodontists, 2016).

La resolución de la infección y los signos y síntomas de inflamación que conducen a periodontitis apical, y la restauración de la función perdida sigue siendo el objetivo principal de cualquier tratamiento endodóntico. Las terapias endodónticas tradicionales (procedimientos no regenerativos) logran este objetivo al promover la desinfección seguida de un sellado hermético a los fluidos del sistema de canales radiculares y una restauración coronal de alta calidad. El resultado clínico de las terapias endodónticas tradicionalmente se ha evaluado sobre la base de la ausencia de signos y síntomas de enfermedad, como dolor, aumento de volumen o tractos sinusales, y criterios radiográficos como ausencia de lesión apical o reabsorción radicular. ER, a diferencia de apexificación, promueve el desarrollo continuo de las raíces y el restablecimiento de las funciones pulpares como la nocicepción y la competencia inmunológica (Diogenes et al., 2016).

2.3. Planteamiento del problema

El éxito de ER en términos de resolución de signos y síntomas se ha reportado consistentemente en la literatura (79-100%), mientras que la continuación de desarrollo radicular y el engrosamiento de las paredes dentinarias de la raíz es controversial (Nazzal & Duggal, 2017). Algunos estudios publicados recientemente sobre el uso de ER en DPI no vitales a consecuencia de traumatismos, han informado resultados menos exitosos en comparación a los DPI no vitales a causa de caries, principalmente en términos de continuación del desarrollo de la raíz (Saoud et al., 2014). Lo anterior sugiere que la ER realizada en dientes inmaduros con necrosis pulpar causada por caries podría tener un mejor resultado clínico con relación al

aumento en el grosor de la pared radicular y / o mayor longitud de la raíz que cuando la necrosis es causada por traumatismo, esto asociado principalmente al daño que se produce a HERS tras un trauma. Sin embargo, la literatura es controversial, dado que no se han realizado ensayos clínicos aleatorios que comparen ambas etiologías, además de que la mayoría de los estudios entregan resultados terapéuticos independiente del motivo de la necrosis pulpar.

Se requiere mayor evidencia sobre el impacto clínico de la diferencia entre la necrosis pulpar causada por caries versus trauma, en el éxito terapéutico de la endodoncia regenerativa del diente permanente inmaduro.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Qué tan efectivo es el tratamiento endodóntico regenerativo en pacientes con dientes permanentes inmaduros con necrosis pulpar causada por caries, DE y trauma, en la continuación de desarrollo radicular y/o engrosamiento de paredes dentinarias?

4. OBJETIVO GENERAL.

Analizar el éxito clínico del tratamiento endodóntico regenerativo en la continuación de desarrollo radicular y/o engrosamiento de paredes dentinarias, en dientes permanentes inmaduros con necrosis pulpar causada por caries, DE o por trauma.

5. METODOLOGÍA

5.1. Criterios de selección de estudios

La revisión sistemática se encuentra adscrita al proyecto PRIODO 2020/13 y se realizó en base al Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0 (Centro Cochrane Iberoamericano, 2012).

5.1.1. Tipo de estudio

Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte prospectivo y retrospectivo. Con máximo 10 años de publicados, en idioma inglés o español y que cumplan con criterios de inclusión-exclusión, eliminando los duplicados.

5.1.2. Tipo de participantes

Pacientes de cualquier edad, con al menos un diente permanente inmaduro no vital con indicación de tratamiento endodóntico regenerativo.

5.1.3. Tipo de intervenciones

- a) Intervención activa: tratamiento endodóntico regenerativo en DPI no vital a causa de trauma.
- b) Control: tratamiento de ER en DPI no vital a causa de caries o DE.

5.1.4. Tipo de medidas de desenlace

- a) Principales:
 - i. Eliminación de los síntomas, dolor e inflamación informadas por los participantes, medidas y calibradas en una escala continua, como la escala visual, verbal o numérica análoga (EVA/ENA), o mediante el uso de resultados binarios o dicotómicos (Vicente Herrero et al., 2018).
 - ii. Cicatrización ósea de lesiones apicales, aumento en grosor de la pared radicular y / o mayor longitud de la raíz, y cierre de foramen apical medido en exámenes radiográficos convencionales o Tomografía Computarizada Cone Beam (CBCT) pre y post-operatorias.

b) Secundario:

- i. Retorno a neurogénesis, evaluado por respuesta positiva a las pruebas de sensibilidad y/o vitalidad pulpar
- ii. Cambios en coloración del diente
- iii. Calcificación del canal radicular
- iv. Reabsorción radicular (RR) interna y/o externa
- v. Reacciones adversas a materiales.

5.2. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

5.2.1. Búsqueda electrónica

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura electrónica, por dos investigadores (M. M, y J. F.) de forma independiente hasta el 15 de septiembre de 2021 en las bases de datos MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, ScienceDirect, LILACS, OpenGrey y SciELO.

La búsqueda se ejecutó utilizando los términos MeSH (Medical Subject Headings), Decs (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase subject headings) en conjunto con términos booleanos “AND y “OR”. Las palabras claves utilizadas fueron: diente permanente inmaduro, diente permanente joven, necrosis pulpar, endodoncia regenerativa, revascularización, revitalización, regeneración pulpar (Tabla 1).

Inicialmente se habían incluido los términos: caries, trauma, trauma dentoalveolar, diente traumatizado, desarrollo radicular, formación radicular y rizogénesis con el fin de realizar una búsqueda más exhaustiva, pero estos limitaron extremadamente los resultados, además de orientarlos a tratamientos de urgencia y no a ER, por lo que se tuvo que ejecutar la búsqueda de forma más amplia.

Tabla 1. Resumen de algoritmo de búsqueda por cada base de datos y número de artículos encontrados al día 15 de septiembre de 2021.

Base de datos	Matriz de búsqueda	N° artículos
MEDLINE	(((((immature permanent teeth) OR (young permanent teeth)) OR (Dentition, permanent[Mesh])) OR (incomplete root development)) AND ((pulp necrosis OR dental pulp necrosis[MeSH Terms]) OR (necrotic pulp) OR (Tooth, nonvital[MeSH Terms]))) AND (((((regenerative endodontics[MeSH Terms]) OR (revitalisation endodontic treatment)) OR (revitalization endodontic treatment)) OR (regenerative endodontic therapy)) OR (pulp regeneration)) OR (pulp revascularization))	238
CENTRAL (Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados)	((([MeSH descriptor: [Dentition, Permanent] explode all trees) OR (immature permanent teeth) OR (young permanent teeth) OR (incomplete root development)) AND (([MeSH descriptor: [Dental Pulp Necrosis] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Tooth, Nonvital] explode all trees) OR (pulp necrosis) OR (necrotic pulp)) AND (([MeSH descriptor: [Regenerative Endodontics] explode all trees) OR (revitalisation endodontic treatment) OR (revitalization endodontic treatment) OR (regenerative endodontic therapy) OR (pulp regeneration))	31
Embase	(immature AND permanent AND teeth OR 'secondary dentition' OR 'root development' OR 'permanent tooth') AND ('tooth pulp disease' OR 'tooth periapical disease') AND ('regenerative endodontics' OR (pulp AND revitalization) OR (pulp AND 'revascularization') OR (pulp AND 'regeneration'))	221
ScienceDirect	((immature permanent teeth) OR (young permanent teeth) OR (Dentition, permanent[Mesh]) AND ((dental pulp necrosis[MeSH Terms]) OR (tooth, nonvital[MeSH Terms])) AND (regenerative endodontics[MeSH Terms]))	70
Scielo	(((((denticion permanente) OR (diente permanente inmaduro) OR (desarrollo radicular incompleto)) AND ((necrosis pulpar) OR (diente necrotico) OR (diente no vital))) AND ((endodoncia regenerativa) OR (revascularizacion pulpar) OR (regeneracion pulpar) OR (revitalizacion pulpar)))	3
LILACS	(diente permanente inmaduro OR dentición permanente OR diente permanente) AND (necrosis pulpar OR diente no vital OR pulpa necrótica) AND (endodoncia regenerativa OR revitalización pulpar OR regeneración pulpar OR revascularización pulpar)	0
OpenGrey	((immature permanent teeth) OR (young permanent teeth) OR (Dentition, permanent) AND ((dental pulp necrosis) OR (tooth, nonvital) AND ((regenerative endodontics) OR (revitalization endodontic treatment) OR (pulp regeneration) OR (pulp revascularization)) keyword:(Dentistry) keyword:(Odontology)	5

5.2.2. Búsqueda manual y artículos no publicados

Se realizó una búsqueda de registros de ensayos clínicos en curso en las siguientes plataformas: i) Registro de Ensayos Clínicos Randomizados de Cochrane CENTRAL, ii) US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov, y iii) World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform.

De la misma manera, se evaluaron los tomos del último año (2021) en las siguientes revistas científicas: i) Journal of Endodontics; ii) International Endodontic Journal, iii) Journal of Dentistry, iv) Pediatric Dentistry Journal; v) Journal of Clinical Pediatric Dentistry; vi) International Journal of Pediatric Dentistry; vii) Dental Traumatology; viii) Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics y en ix) Revista Canal Abierto. Se revisaron actas de congresos de las siguientes organizaciones: i) International Association for Dental Research (IADR), ii) International Association for Dental Traumatology (IADT), iii) European Society of Endodontology (ESE) y en iv) International Federation of Endodontic Associations (IFEA).

Finalmente se realizó una búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los estudios preseleccionados.

5.3. Extracción y análisis de datos

5.3.1. Selección de estudios

Dos investigadores (M. M y J. F) evaluaron de forma independiente el título, resumen y palabras clave de los artículos encontrados en la búsqueda electrónica, según criterios de inclusión y exclusión; luego cada uno analizó el texto completo de los artículos preseleccionados para obtener los artículos definitivos. Cuando se presentaron discrepancias, un tercer investigador (M. A) se incorporó a la discusión para tomar una decisión definitiva.

5.3.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte prospectivo y estudios de cohorte retrospectivo referentes a endodoncia regenerativa en diente permanente inmaduro no vital. Estos estudios evaluaron el éxito clínico del tratamiento en términos de resolución de síntomas y alargamiento radicular o engrosamiento de paredes dentinarias posterior al tratamiento, medido a través de radiografías convencionales o TCCB, con un seguimiento mínimo de 6 meses.

5.3.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios transversales, series de casos, informes de casos, estudios sin referencia a diente permanente inmaduro no vital, aquellos que no involucren endodoncia regenerativa, estudios en animales, in vivo o in vitro.

5.3.2. Extracción y gestión de datos

Un investigador (J.F) descargó el total de referencias desde las bases de datos, las que fueron exportadas al gestor de citas EndNote, en donde se agruparon por buscador y además se eliminaron los duplicados. Luego se transfirió el total de referencias a un documento Excel, tabulándolas según autor, año y título del artículo, en diferentes hojas según: total de artículos encontrados, número de artículos sin duplicados, artículos leídos en texto completo y seleccionados finales. Los artículos encontrados en la búsqueda manual fueron agregados a la planilla. El total de referencias fueron examinadas por los revisores para su preselección.

Los artículos preseleccionados se exportaron a otro documento Excel donde se clasificaron según autor, título, tipo de estudio, país, año de publicación, tiempo de seguimiento, tamaño de muestra, edad de participantes, sexo de participantes, causa de necrosis pulpar, tipo de diente afectado, protocolo de irrigación, medicación intracanal, andamio utilizado; también se tabularon los posibles desenlaces principales y secundarios, y su forma de medición.

5.3.3. Evaluación del riesgo de sesgo

En esta revisión se evaluó el riesgo de sesgo tanto de desenlaces primarios como secundarios y la naturaleza de nuestro efecto de interés fue evaluando el efecto de adherirse a la intervención (el efecto por protocolo). Se realizaron diferentes evaluaciones para ECA y para estudios de cohorte, pero en ambas se utilizaron herramientas que evalúan el riesgo de sesgo dentro de límites especificados y utilizando dominios de sesgo, además de pedir a los revisores que documenten la información en la que basan los juicios en una planilla excel; proporcionando así, una forma sistemática de organizar y presentar la evidencia disponible.

La calidad metodológica de los ECA seleccionados fue analizada mediante la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo para ensayos clínicos aleatorios RoB 2, del inglés "*Risk of Bias 2*" (Centro Cochrane Iberoamericano, 2012). Primero se deben evaluar las consideraciones preliminares de cada estudio (Anexo 2). Luego se deben evaluar cinco dominios de cada artículo: i) sesgo que surge del proceso de asignación al azar, ii) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (por protocolo), iii) sesgo debido a datos de resultados incompletos, iv) sesgo en la medición del resultado y v) sesgo debido a notificación selectiva de los resultados, respondiendo "Sí", "Probablemente sí", "Probablemente no", "No" o "No hay información" preguntas de señalización de cada dominio (Anexo 3). Según el algoritmo de respuestas de las preguntas de señalización, se realiza un juicio de riesgo de sesgo por dominio y también un juicio de riesgo de sesgo general donde el desenlace podría ser de "bajo riesgo de sesgo", "algunas preocupaciones" o "alto riesgo de sesgo" (Anexo 4) (J. P. Higgins et al., 2019; J. A. C. Sterne et al., 2019).

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios de cohorte se utilizó ROBINS-I, del inglés "*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*" también basada en RoB de Cochrane. Esta herramienta presenta consideraciones generales y el total de dominios evaluados son siete: i) sesgo por confusión y ii) sesgo en la selección de participantes en el estudio, iii) sesgo en la clasificación de las intervenciones, iv) sesgo debido a desviaciones de las

intervenciones previstas, v) sesgo debido a la falta de datos, vi) sesgo en la medición de los resultados, vii) sesgo en la selección del resultado informado (Anexo 5), respondiendo “Sí”, “Probablemente sí”, “Probablemente no”, “No” o “No hay información” a las preguntas de señalización de cada dominio. En el caso de los estudios de cohorte el desenlace podría ser “bajo riesgo de sesgo”, “moderado riesgo de sesgo”, “riesgo grave de sesgo”, “riesgo crítico de sesgo” o “no hay información” (Anexo 6) (J. A. Sterne et al., 2016).

5.3.4. Síntesis de los datos

Se realizó un flujograma del proceso de búsqueda con el número de artículos encontrados, preseleccionados y seleccionados. Para graficar la calidad metodológica se utilizó la herramienta ROBVIS de Cochrane, que es una aplicación web diseñada para visualizar las evaluaciones de riesgo de sesgo realizadas en una revisión sistemática, creando gráficos con los juicios a nivel de dominio para cada resultado individual y general.

Se realizó una síntesis narrativa sistemática con información presentada en texto y tablas de resumen que explican las características y hallazgos de los estudios incluidos. Se realizó una tabla con las características de los participantes, donde se incluyó número de pacientes, número de dientes tratados, edad, sexo, estado de salud general de los participantes, causa de necrosis pulpar y tipo de diente afectado. También se realizó otra que describe el protocolo de ER aplicado en cada estudio, especificando el protocolo de irrigación, tipo de anestesia utilizada, medicación intracanal, material sellador, andamio y tiempo de seguimiento. El mismo método fue utilizado para evaluar el resultado de las intervenciones, donde se evaluó la diferencia de estos según la etiología de necrosis pulpar y se indicó el tiempo de seguimiento. En ambas tablas se tabuló nombrando ya sea los desenlaces primarios o secundario, es decir, resolución de signos y síntomas, cicatrización ósea apical, alargamiento radicular, engrosamiento de paredes dentinarias y cierre apical; y por otra parte el retorno de neurogénesis, cambios de coloración coronaria, calcificación radicular, reabsorción radicular y reacciones adversas.

6. RESULTADOS

6.1. Resultados de la búsqueda

Se encontraron un total de 570 artículos, 564 a través de la búsqueda electrónica, y 6 registros recuperados de búsqueda manual y estudios en curso o sin publicar. Tras eliminar los duplicados, dos investigadores (J.F y M.M) examinaron de manera independiente los títulos y resúmenes de 412 artículos, de los cuales se excluyeron 395 que no cumplieron con los criterios de inclusión. Quedando así 17 artículos que fueron evaluados a texto completo, luego de discusión entre los revisores, 12 artículos fueron excluidos (Tabla 4) y 5 artículos fueron seleccionados en esta revisión para su análisis (Figura 2).

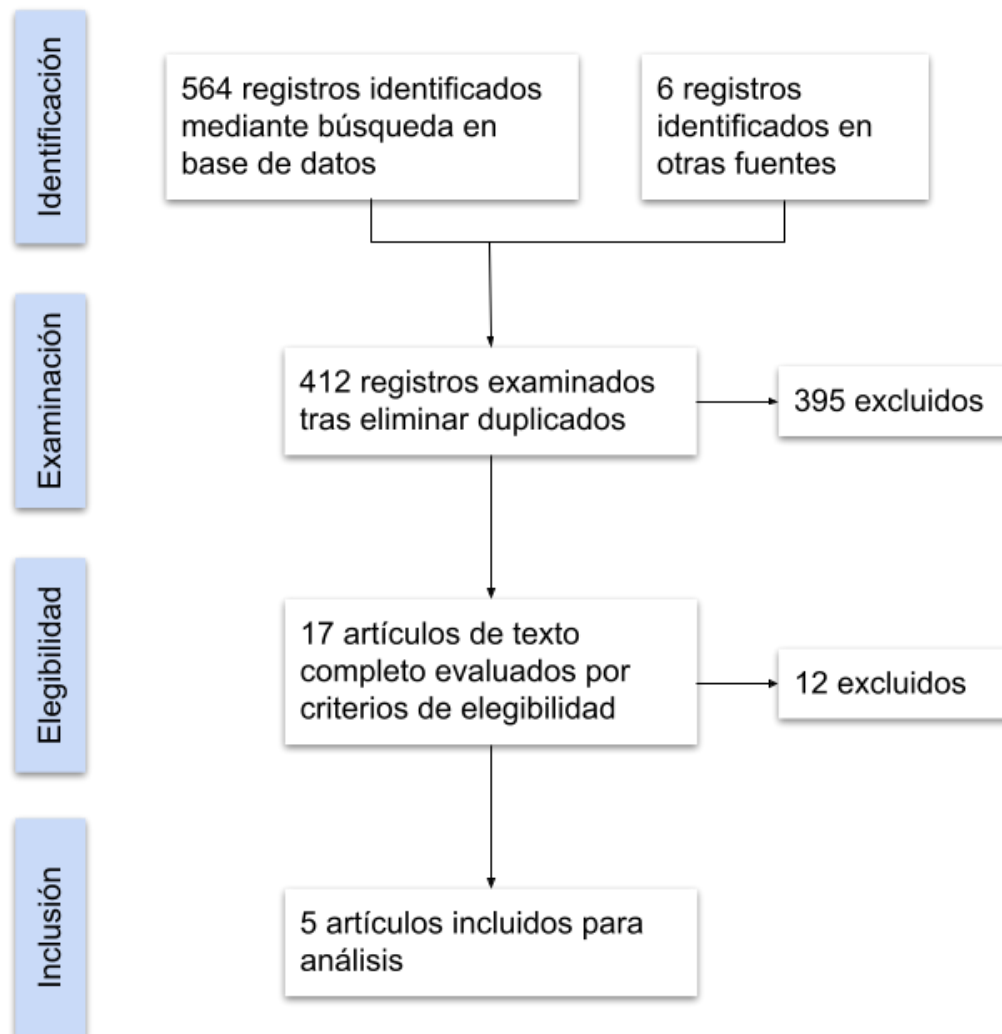


Figura 2. Flujograma del proceso de búsqueda

6.2. Descripción de los estudios

6.2.1. Estudios incluidos

Cinco estudios fueron incluidos, que corresponden a 2 ensayos clínicos aleatorizados, 2 estudios de cohorte retrospectivo y 1 estudio de cohorte prospectivo.

6.2.1.1. Diseño

Dos de los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados del tipo paralelo de dos brazos (Adel Ragab et al., 2019; Lin et al., 2017a). Uno de ellos comparó ER con apexificación (Lin et al., 2017), y el otro compara el uso de dos andamios, coágulo sanguíneo y PRF (Ragab et al., 2019). Por su parte, dos estudios son de cohorte retrospectivo; uno de ellos evaluó las tasas de éxito en DPI tratado con ER versus apexificación (Jeeruphan et al., 2012) y el otro evaluó ER en incisivos traumatizados (Mittmann et al., 2020). El quinto estudio es de cohorte prospectivo y evaluó ER en dientes con anomalías del desarrollo (Li et al., 2017).

En tres de los artículos el tiempo de seguimiento fue de 1 año (Li et al., 2017; Lin et al., 2017; Ragab et al., 2019), los otros dos promediaron 22 meses de seguimiento (Jeeruphan et al., 2012; Mittmann et al., 2020),

Dos investigaciones fueron llevadas a cabo en China (Li et al., 2017; Lin et al., 2017), las demás en Alemania (Mittmann et al., 2020), Egipto (Ragab et al., 2019) y Tailandia (Jeeruphan et al., 2012).

Todos los estudios fueron aprobados por comité de ética. Y solo uno de ellos no cumplió con la aplicación de consentimiento informado a los participantes (Jeeruphan et al., 2012). Los autores de todos los artículos niegan tener conflicto de intereses.

6.2.1.2. Participantes

Los ECA incluyeron a 140 pacientes y un total de 140 dientes fueron tratados (Adel Ragab et al., 2019; Lin et al., 2017b). Los estudios de cohorte retrospectivo

incluyeron 73 pacientes y 77 dientes tratados (Jeeruphan et al., 2012; Mittmann et al., 2020), y el estudio de cohorte prospectivo trató a 12 pacientes y entre ellos 20 dientes (Li et al., 2017). Por lo tanto, la presente revisión sistemática incluye 225 pacientes y 237 dientes tratados.

El rango etario de los participantes incluidos en los artículos fue de 7 a 18 años (Tabla 2). Tres de los artículos indicaron el rango etario de los participantes (Adel Ragab et al., 2019; Li et al., 2017; Lin et al., 2017b), y dos estudios reportaron el promedio de las edades de los participantes (Jeeruphan et al., 2012; Mittmann et al., 2020). Respecto al sexo, dos estudios incluyeron más hombres que mujeres (Adel Ragab et al., 2019; CW et al., 2020), uno incluyó más mujeres que hombres (Li et al., 2017), un artículo incluyó igual cantidad de hombres y mujeres (Jeeruphan et al., 2012), y solo en uno no propiciaron esta información (Lin et al., 2017).

Dos de los artículos especifican que incluyeron solo participantes sanos, sin patologías sistémicas ni alergias (Adel Ragab et al., 2019; Lin et al., 2017b), mientras que los otros no entrega información al respecto (Jeeruphan et al., 2012; Li et al., 2017; Mittmann et al., 2020).

Todos los estudios incluyen pacientes con necesidad de tratamiento endodóntico en al menos un diente permanente inmaduro no vital, con o sin presencia de lesión periapical. Respecto a la etiología de necrosis pulpar, un artículo incluyó caries, TDA y anomalías anatómicas (Jeeruphan et al., 2012), uno que incluyó TDA y anomalías anatómicas (Lin et al., 2017), uno que incluyó solo anomalías del desarrollo (Li et al., 2017) y dos artículos que incluyeron solo TDA como etiología (Mittmann et al., 2020; Ragab et al., 2019).

Según el tipo de diente afectado, dos estudios incluyeron incisivos y premolares (Jeeruphan et al., 2012; Lin et al., 2017). Por otra parte, dos artículos incluyeron solo incisivos (Mittmann et al., 2020; Ragab et al., 2019) y uno incluyó solo premolares (Li et al., 2017).

Tabla 2. Resumen características de participantes incluidos en estudios

Autor	N° px	N° Dientes	Edad (años)	Género (H/M)	Tipo px	Etiología necrosis	Tipo de diente
Ragab 2019	22	22	7 - 12	15/7	sanos	TDA	INC
Lin 2017	118	118	6 - 18	-	sanos	TDA, DE	INC, PM
Li 2017	12	20	8 - 12	9/11	-	DE	PM
Jeeruphan 2012	61	61	$\bar{x}12,9 \pm 5$	10/10	-	TDA, DE, caries	INC, PM
Mittmann 2020	12	16	$\bar{x} 10$	10/5	-	TDA	INC

Px: pacientes, H: hombre, M: mujer, TDA: traumatismo dentoalveolar, INC: incisivo, PM: premolar, DE: dens evaginatus,

6.2.1.3. Intervenciones

La endodoncia regenerativa es la intervención realizada en todos los estudios, pero con diferentes protocolos, los cuales están descritos en la *tabla 3*. En tres artículos solo se realiza ER (Adel Ragab et al., 2019; CW et al., 2020; Li et al., 2017), y en los otros dos se compara con el tratamiento de apexificación (Jeeruphan et al., 2012; Lin et al., 2017)

Tabla 3. Resumen protocolos de ER aplicada en los estudios

Autor	Protocolo de irrigación	Anestesia	Medicación intracanal	Material sellador	Andamio	Tiempo de seguimiento
Ragab, 2019	NaOCl 5% y suero	Mepivacaína 3% sin VC	MTZ + CIP por 3 semanas	MTA + VI	CS versus PRF	6 y 12 meses
Lin 2017	NaOCl 1.5%, suero 0.9%, EDTA 17%	Lidocaína 2% sin VC	TPA (MTZ + CIP + CLI) por 3 semanas	MTA + VI	CS + colágeno	3, 6, 9, 12 meses
Li 2017	NaOCl 2,5%, suero	no especifica	Ca(OH) ₂	MTA	CS	3, 6, 9, 12 meses
Jeeruphan 2012	NaOCl 2,5%	no especifica	TPA (MTZ + CIP + CLI) por $\bar{x} 28 \pm 13$ días	MTA + VI	CS + colágeno	6 meses
Mittman, 2020	NaOCl 1%, EDTA 17%	Articaína 4% sin VC	DEC + TMC por 7 - 10 días	MTA + RC	CS + colágeno	22 meses

NaOCl: hipoclorito de sodio, VC: vasoconstrictor, MTZ: metronidazol, CIP: ciprofloxacino, MTA: agregado de trióxido mineral, VI: vidrio ionómero, CS: coágulo sanguíneo, PRF: fibrina rica en plaquetas, EDTA: ácido etilendiaminotetraacético, Ca(OH)₂: hidróxido de calcio, CLI: clindamicina, DEC: demeclociclina, TMC: triamcinolona, TPA: triple pasta antibiótica, RC: resina compuesta.

6.2.2. Estudios excluidos

El principal motivo de exclusión de los estudios fue que no indicaban la etiología de necrosis pulpar, ocurriendo en 5 artículos; un artículo es confundente al presentar dos posibles etiologías en el mismo diente. Cuatro estudios corresponden a serie de casos, y el otro se encuentra en idioma ruso.

Los estudios excluidos y sus razones se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Estudios excluidos y su razón de exclusión

Autor	Razón de exclusión
Chrepa, V. 2020	Corresponde a serie de casos
Chueh, L., 2009	No indica etiología de necrosis pulpar
Peng, C. 2017	No indica etiología de necrosis pulpar
Saoud, T. 2014	Dientes tienen historia de trauma y restauraciones defectuosas, lo que confunde la etiología de necrosis.
Aly, M. 2019	No diferencia según etiología de necrosis pulpar
Shetty, H. 2020	No diferencia según etiología de necrosis pulpar
Chen, M.	Corresponde a serie de casos
Ding, R. 2009	Corresponde a serie de casos
Bose, R. 2009	Corresponde a serie de casos
Chan, E. 2017	No diferencia según etiología de necrosis pulpar
Paxmahoba, M. 2020	Artículo en idioma ruso, solo resumen en inglés.

6.3. Resultados de las intervenciones

6.3.1. Desenlaces principales

En la *tabla 5* se describen los diferentes desenlaces principales.

i) Resolución de signos y síntomas:

En cuatro de los artículos, este resultado se logró en el 100% de los participantes (Jeeruphan et al., 2012; Li et al., 2017; Lin et al., 2017; Ragab et al., 2019). En uno de los estudios, que evaluó solo TDA como etiología, este desenlace se reportó en 81,3% de los casos tras 22 meses, los que fallaron presentaban reabsorción radicular severa y se le realizó exodoncia (Mittmann et al., 2020).

ii) Cicatrización ósea de lesión apical:

Todos los artículos reportan este desenlace, Jeeruphan et al. y Lin et al. lo refieren en el 100% de la muestra, el primero analizó radiografías periapicales calibradas previamente en el software *Sopro* (Jeeruphan et al., 2012), y en el otro se utilizó CBCT para un análisis tridimensional (Lin et al., 2017). Li et al. y Mittmann et al estandarizaron radiografías periapicales con el software *TurboReg* y las analizaron utilizando *ImageJ*, siendo la ausencia de radiolucidez postoperatoria informada en el 90% y 75% de participantes respectivamente, en un periodo de 12 meses (Li et al., 2017; Mittmann et al., 2020); Ragab et al. utilizaron el mismo software para el análisis radiográfico, tras haberlas estandarizado a través del software *Digora*, obteniendo como resultado la disminución del tamaño de la radiolucidez periapical en 52,6% y 77,3% en 6 y 12 meses respectivamente (Ragab et al., 2019)

iii) Alargamiento radicular:

Todos los estudios informan positivamente este desenlace. Lin et al. evaluaron este resultado en CBCT y lo informaron en milímetros (mm), refiriendo un aumento de la longitud radicular de $0,68 \pm 1,29$ mm en 71,42% de casos de TDA y de $2,06 \pm 1,29$ mm en 97,8% de casos de DE en 12 meses presentando diferencia estadísticamente significativa entre etiologías ($P < 0.05$) (Lin et al., 2017).

Ragab y Mittmann estudiaron solo TDA como etiología, y tras el análisis de radiografías estandarizadas informaron un aumento de la longitud radicular de 13,5% y 0,96% respectivamente (Mittmann et al., 2020; Ragab et al., 2019). Jeeruphan et al. indicaron un aumento de 14,9%, sin embargo, no informaron la diferencia en este desenlace según etiología (Jeeruphan et al., 2012). Finalmente, Li et al. reportaron un aumento de 23.3% en 55% casos, los cuales corresponden a DE (Li et al., 2017).

iv) Engrosamiento de paredes dentinarias:

Cuatro de los estudios reportaron este desenlace. Uno de ellos informó un aumento de $0,19 \pm 0,18$ mm en el ancho radicular de los dientes pertenecientes al

grupo de TDA, y $0,26 \pm 0,27$ mm en el grupo de DE (Lin et al., 2017). Li et al reportaron un aumento del grosor de las paredes dentinarias de 97,58% del área radiográfica radicular de los dientes con DE tratados (Li et al., 2017); mientras que Jeeruphan et al indicaron un aumento de 28,2% en el ancho radicular, pero no indica la diferencia entre etiologías (Jeeruphan et al., 2012). En contraparte con estos resultados, un estudio reportó una disminución del 6,91% en el ancho de las paredes dentinarias (Mittmann et al., 2020). El artículo de Ragab et al no entrega información clara respecto a este desenlace.

v) Cierre de foramen apical:

Todos los artículos mencionan este resultado, uno de ellos lo informó en la cantidad de participantes que lo lograron, siendo 54,5% de los dientes estudiados (Ragab et al., 2019), cifra levemente mayor a la de Mittmann et al, quienes reportan que 36,94% de los pacientes lo cumplieron en un plazo de 7 meses (Mittmann et al., 2020).

Otro reporte indica una disminución en el tamaño del foramen apical en 72,9% y cierre apical completo en el 40% de los casos, correspondientes a DE (Li et al., 2017). Así como también un estudio informó una disminución de $1,30 \pm 0,86$ mm. en el tamaño del foramen apical en los casos de TDA y de $1,58 \pm 1,00$ mm. en los casos de DE, medidos en CBCT, con diferencia estadísticamente significativa entre etiologías, y logrando el éxito para este desenlace en el 89,8% de la muestra (Lin et al., 2017).

Tabla 5. Resumen desenlaces principales según cada autor.

Estudio	T. sgto (mes)	Etiología necrosis (N° dientes)	Resolución de signos y síntomas	Cicatrización ósea	Alarg. raíz	Engr. pared dent.	Cierre apical
Ragab, 2019	12	TDA (22)	22 (100%)	TL: - 77,3%	media TR: +13,5%	-	12/22 (54,5%)
Lin, 2017	12	TDA (21)	21 (100%)	21 (100%)	TR: + 0,68 ± 1,29 mm en 71,42% de casos	AR: + 0,19 ± 0,18 mm	- 1,30 ± 0,86 mm
		DE (48)	48 (100%)	48 (100%)	TR: +2,06 ± 1,29 mm (P<.05) en 97,8% de casos	AR: + 0,26 ± 0,27 mm	-1,58 ± 1.00 mm
Li, 2017	12	DE (20)	20 (100%)	18/20 (90%)	media TR: + 23.3% en 55% casos	RRA: + 97,58%	media FA: - 72,9%, CAC: 40%
Jeeruphan, 2012	21	Caries (1)	100%	100%	TR: +14,9%	AR: +28,2%	-
		DE (12)					
		TDA (7)					
Mittmann, 2020	22	TDA (16)	13/16 (81,3%)	12/16 (75%)	media TR: +0,96%	AR: -6,91%	36,94% en 7 meses

T: tiempo, N°: número, Alarg: alargamiento, Engr: engrosamiento, dent: dentinaria, TDA: trauma dentoalveolar, TL: tamaño lesión, TR: tamaño raíz, AR: ancho raíz, FA: foramen apical, mm: milímetros, CAC: cierre apical completo, RRA: área radiográfica radicular

6.3.2. Desenlaces secundarios

El resumen de los desenlaces secundarios se puede observar en la *tabla 6*.

i) Retorno de neurogénesis:

Tres de los estudios reportaron este desenlace, dos estudios lo midieron a través de pruebas de sensibilidad térmicas y/o eléctricas (Li et al., 2017; Mittmann et al., 2020), y en uno de ellos se asumió este desenlace por formación de barrera calcificada y no realizaron pruebas (Ragab et al., 2019).

ii) Cambios en coloración del diente:

Tres estudios informan este desenlace, en uno fue observado clínicamente en el total de la muestra (Ragab et al., 2019), en otro estudio fue reportado en 30 participantes que corresponden al 43,5%, y refiere que la decoloración de los dientes ocurrió en 3 meses (Lin et al., 2017); el otro lo informó en el 92% de la muestra (Mittmann et al., 2020).

iii) Calcificación del canal radicular:

Ragab et al. evaluaron la formación de una barrera calcificada a nivel cervical y apical medido a través de radiografía periapical, reportándolo en 72,7% del total de dientes tratados (Ragab et al., 2019). Así como Lin et al, reporta que el 37,68% de participantes presentaron calcificaciones difusas en el sistema de canales radiculares (Lin et al., 2017). Los demás no entregaron información para este desenlace.

iv) Reabsorción radicular (RR) interna y/o externa:

Un estudio refiere 2 casos de RR externa solo en el grupo de TDA (Lin et al., 2017). Otro reporte indica que un 56,3% de los dientes tratados presenta reabsorción sin indicar el tipo, donde el 50% de estos además presenta anquilosis, evidenciada radiográficamente por la desaparición del espacio periodontal, siendo también solo casos de TDA (Mittmann et al., 2020). Los otros cuatro estudios no informan este desenlace.

v) Reacciones adversas a materiales:

Ninguno de los estudios informa algún tipo de reacción adversa.

Tabla 6. Resumen desenlaces secundarios según cada autor.

Estudio	T scto. (mes)	Etiología necrosis (N° dientes)	Retorno neurogénesis	Cambio color	Calcificación radicular	Reabsorción radicular	Reacciones adversas
Ragab, 2019	12	TDA (22)	16/22 (72,7%)*	22/22 (100%)	16/22 (72,7%)	-	-
Lin, 2017	12	TDA (21)	-	30/69 (43,47%)	26/69 (37,68%) en 6 meses	2 (9,52%)	-
		DE (48)	-			0	-
Li, 2016	12	DE (20)	5 (25%)	-	-	-	-
Jeeruphan, 2012	21	Caries (1)	-	-	-	-	-
		DE (12)	-	-	-	-	-
		TDA (7)	-	-	-	-	-
Mittman, 2020	22	TDA (16)	13/16 (81,3%)	14/16 (92,9%)	-	9/16 (56,3%)	-

T: tiempo, N°: número, TDA: trauma dentoalveolar, DE: dens evaginatus

6.4. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

6.4.1. Ensayos clínicos aleatorizados

Dos de los estudios de esta revisión sistemática corresponden a ensayos clínicos aleatorizados, uno de ellos presentó bajo riesgo (Ragab et al., 2019) y el otro evidencia alto riesgo de sesgo (Lin et al., 2017)

6.4.1.1. Proceso de aleatorización

Ambos estudios reportan haber realizado el proceso de aleatorización, uno de ellos presenta bajo riesgo de sesgo para este dominio, ya que calculó el tamaño muestral y aleatorizó a los participantes utilizando un programa computacional, además de realizar una adecuada ocultación de secuencia utilizando el método de sobre opaco y cerrado (Ragab et al., 2019). El otro estudio presenta algunas consideraciones, debido a que refiere haber realizado el proceso de aleatorización pero sin especificar la metodología, y no entrega información respecto a la ocultación de secuencia (Lin et al., 2017).

6.4.1.2. Desviación de las intervenciones previstas

Uno de los estudios presenta alto riesgo de sesgo al no realizar cegamiento de pacientes, tratantes ni evaluadores, siendo solo un operador quien realizó el tratamiento y quien lo evaluó (Lin et al., 2017). Por otra parte, el otro ensayo presenta bajo riesgo al reportar cegamiento de participantes y tratantes (Ragab et al., 2019).

6.4.1.3. Datos de resultados incompletos

Uno de los estudios presenta bajo riesgo de sesgo en este dominio, al haber realizado el tratamiento asignado a todos los participantes, obteniendo los resultados de todos ellos (Ragab et al., 2019). En cambio, Lin et al refieren la pérdida de 15 participantes de 118, lo que corresponde al 13% de la muestra, sin especificar las razones de la exclusión, lo que podría sesgar los resultados (Lin et al., 2017).

6.4.1.4. Medición de resultado

Respecto a este dominio, uno de las investigaciones obtuvo bajo riesgo de sesgo al utilizar un método estandarizado para la medición de resultados, el cual es poco probable que falle, además de estar cegado el evaluador de las radiografías (Ragab et al., 2019). El otro estudio, pese a utilizar CBCT y siendo un mejor método para evaluar el cierre apical al permitir obtener una visión tridimensional, no cegó al evaluador, siendo la misma persona que realizó el tratamiento; por esta razón presenta algunas consideraciones en lo que acontece a este dominio (Lin et al., 2017)

6.4.1.5. Notificación selectiva de los resultados

Ambos estudios presentan bajo riesgo de sesgo en este dominio, ya que ambos analizaron los datos de acuerdo a un protocolo preespecificado que se finalizó antes de que los datos de resultados no cegados estuvieran disponibles para el análisis, y publicando los resultados en las mismas unidades de medida (Lin et al., 2017; Ragab et al., 2019).

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Ragab, 2019						
	Lin, 2017						

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Figura 2. Riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorios, respecto a cada dominio y general de cada estudio incluido.

6.4.2. Estudios de cohorte

Los tres EC presentaron grave riesgo de sesgo general (Jeeruphan et al., 2012; Li et al., 2017; Mittmann et al., 2020).

6.4.2.1. Factores de confusión

Respecto al primer dominio, Li et al presenta bajo riesgo de confusión, al no presentar factores externos que influyeran en el resultado final, ni tampoco se evidenció intercambio entre los grupos de intervención (Li et al., 2017); en cambio los otros dos estudios al ser retrospectivos podrían estar influenciados por factores posteriores al tratamiento (Jeeruphan et al., 2012; Mittmann et al., 2020),

6.4.2.2. Selección de participantes en el estudio

Un estudio presenta moderado riesgo (Li et al., 2017) y dos presentan grave riesgo (Jeeruphan et al., 2012; Mittmann et al., 2020). A pesar de que coinciden el inicio del seguimiento y el inicio de la intervención para la mayoría de los participantes, las variables posteriores a la intervención podrían influenciar la selección y/o el resultado del estudio.

6.4.2.3. Clasificación de las intervenciones

En relación al tercer dominio, los grupos de todos los estudios fueron claramente definidos y se registró su información desde el inicio de la intervención, pero en los estudios retrospectivos la clasificación del estado de la intervención podría verse afectada por el conocimiento del resultado previo al análisis (Jeeruphan et al., 2012; Mittmann et al., 2020), por lo que presentan riesgo moderado.

6.4.2.4. Desviaciones de las intervenciones previstas

En los tres estudios el riesgo de sesgo para este dominio fue bajo, ya que ninguno tuvo alguna desviación prevista más allá de lo que se esperaría en la práctica clínica habitual, además de implementarse las intervenciones de manera exitosa y equilibrada entre grupos.

6.4.2.5. Falta de datos

No hubo complicaciones en este dominio en ninguno de los estudios, presentando todos bajo riesgo de sesgo, ya que hubo registro de todos los participantes del estudio, sin exclusión por falta de datos.

6.4.2.6. Medición de los resultados

Solo un estudio presentó bajo riesgo en este dominio, al ser diferente operador y evaluador, además de presentar cegamiento (Mittmann et al., 2020), los otros dos obtuvieron riesgo grave de sesgo, ya que los evaluadores de resultados estaban al tanto de la intervención que recibieron los participantes del estudio, por lo que la medida de resultado podría haber sido influenciada por el conocimiento previo de la intervención recibida (Jeeruphan et al., 2012; Li et al., 2017)

6.4.2.7. Selección del resultado informado

Los tres estudios presentan bajo riesgo de sesgo para este dominio al haber presentado todos los resultados sin realizar variaciones ni estimaciones que podrían influir en su interpretación.

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Li, 2016								
	Jeeruphan, 2012								
	Mittmann, 2020								

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Serious
 Moderate
 Low

Figura 3. Riesgo de sesgo en estudios de cohorte, respecto a cada dominio y general de cada estudio incluido.

7. DISCUSIÓN

La endodoncia regenerativa es un campo innovador y de rápida evolución en la odontología, ampliamente utilizado en la práctica clínica para el tratamiento de DPI con necrosis pulpar. Al ser emergente, se han propuesto muchos protocolos de tratamiento diferentes sin llegar a un consenso, y pese a que la AAE y la Sociedad Europea de Endodoncia (SEE) hayan publicado consideraciones de tratamiento (AAE, 2016; K. M. Galler et al., 2016), no existe un protocolo estándar que haya demostrado ser exitoso mediante una cantidad adecuada de estudios clínicos basados en evidencia. Esto, sumado a que el tratamiento requiere de múltiples pasos con diferentes tipos de materiales y en diferentes concentraciones, lleva a que muchos factores influyan en los resultados obtenidos en las medidas de desenlace.

Para la presente revisión sistemática fueron seleccionados un total de cinco estudios, de los cuales dos son ECA (Lin et al., 2017; Ragab et al., 2019) y tres son EC (Li et al., 2017; Jeeruphan et al., 2012; Mittmann et al., 2020), de estos últimos, dos son prospectivo y uno retrospectivo; en todos ellos se realizó tratamiento de endodoncia regenerativa en diente permanente inmaduro no vital.

7.1. Endodoncia regenerativa

Los cinco artículos incluidos realizaron ER con diferentes protocolos. En todos se realizó la irrigación con NaOCl en concentraciones de entre 1% a 5%, algunos lo complementaron con EDTA al 17% y/o suero (Tabla 3). Ragab et al. justificaron el uso de NaOCl al 5% indicando que concentraciones menores no son efectivas contra microorganismos específicos (Ragab et al., 2019). Sin embargo, las consideraciones clínicas de la AAE y la SEE para un procedimiento regenerativo recomiendan el uso de NaOCl al 1,5% y 3% respectivamente, seguido de EDTA al 17% (AAE, 2016; K. M. Galler et al., 2016). Estas recomendaciones se basan principalmente en los estudios que muestran el efecto citotóxico del NaOCl sobre la supervivencia de las células troncales mesenquimales de la papila apical (Martin et al., 2014). La recomendación del uso de EDTA es como acondicionador de la dentina, que puede revertir los efectos adversos del desinfectante, promoviendo la

supervivencia de SCAPs y creando un microambiente favorecedor para la proliferación y diferenciación de las células troncales mesenquimales y factores de crecimiento (Kerstin M. Galler et al., 2015). En contraposición a estas recomendaciones, una revisión sistemática con metaanálisis reciente, informó que la mayor tasa de éxito se observa en los casos en que la única solución de irrigación es NaOCl, y que la tasa de éxito disminuye cuando se usa junto a EDTA (Koç & Del Fabbro, 2020).

La medicación intracanal de preferencia en los estudios incluidos fue pasta antibiótica en diferentes combinaciones, y un artículo reporta haber utilizado $\text{Ca}(\text{OH})_2$. La SEE recomienda evitar el uso de pasta antibiótica como medicamento intracanal (K. M. Galler et al., 2016); a diferencia de la AAE, que permite la elección entre $\text{Ca}(\text{OH})_2$, doble pasta antibiótica o triple pasta antibiótica (AAE, 2016). Si bien ambos métodos han mostrado resultados exitosos, hay estudios que indican que $\text{Ca}(\text{OH})_2$ promovería la proliferación y supervivencia de las SCAPs, y por el contrario, las pastas antibióticas tendrían efectos negativos en la viabilidad de ellas (Diogenes et al., 2013; Ruparel et al., 2012), además de la probabilidad de generar decoloración dentaria, citotoxicidad, reacciones alérgicas y/o desarrollo de resistencia (Berkhoff et al., 2014; K. M. Galler et al., 2016; Ruparel et al., 2012).

La mayoría de los estudios incluidos prefirió el uso de coágulo sanguíneo como andamio, y uno de ellos lo comparó con PRF, el cual fue exitoso pero no esencial para el proceso de revitalización (Ragab et al., 2019). Una revisión sistemática reciente confirma que ambas opciones de tratamiento son igualmente efectivas para ER en DPI, pero la desventaja de las técnicas que utilizan concentrados de plaquetas autólogas es que se necesita más tiempo y equipamiento al requerir extraer sangre y centrifugarla antes de introducirla en los canales radiculares (Murray, 2018).

En el presente estudio la mediana de los tiempos de seguimiento fue de 12 meses, sin embargo, se sugiere la necesidad de estudios con seguimiento a largo plazo, ya que una revisión sistemática del año 2019 reporta que el tiempo

transcurrido entre el inicio de la terapia endodóntica regenerativa y su fracaso fue de más de 1 año en el 63% de los casos de ER fallida, incluso tras haber demostrado resultados iniciales favorables, como resolución de lesiones, cierre apical, aumento en la longitud y ancho de la raíz (Almutairi et al., 2019).

Cabe destacar que en los resultados de la búsqueda solo se encontró un estudio que, realizando el mismo protocolo o intervención, comparó el resultado clínico entre etiologías de necrosis pulpar, lo que sería otro factor muy relevante en la elección del tratamiento para DPI con necrosis pulpar (ER o Apexificación), por lo que requiere mayor investigación para ir despejando estas interrogantes.

7.2. Análisis de los resultados principales

Los principales objetivos de la terapia regenerativa para ser considerada un éxito, es la resolución de signos y síntomas, además de la evidencia radiográfica de cicatrización ósea de lesiones apicales, cierre de foramen apical, y aumento en grosor de la pared radicular y/o mayor longitud de la raíz.

En cuatro de los cinco artículos, se logró la resolución de signos y síntomas en el 100% de los participantes de TDA, caries y DE (Tabla 5), el único estudio que no lo logró fue el de Mittmann et al., quienes evaluaron solo casos de TDAs del tipo avulsión y luxación, de los cuales fallaron el 18,7% de ellos. Si bien se han reportado casos que refieren éxito clínico de ER tras traumatismos severos (Lu et al., 2020; Tzanetakis, 2018), la SEE indica que se carece de evidencia científica, y no se debería recomendar ER en casos de lesiones por luxación (K. M. Galler et al., 2016). El presente estudio contribuye información muy relevante respecto a este punto y confirma las recomendaciones de la SEE, ya que se sugiere que el tratamiento de ER en DPI con necrosis pulpar a causa de traumatismos severos como avulsión o luxación tendría peor pronóstico terapéutico y, por lo tanto, la etiología de necrosis pulpar sería un factor importante a considerar en la toma de decisiones para el tratamiento del DPI no vital. Sin embargo, se requiere mayor investigación en el tema para obtener evidencia que permita tomar decisiones clínicas confiables.

La cicatrización apical fue exitosa en el total de los estudios incluidos, entre el 75 % y 100% de los participantes, pese a que Mittmann et al., quienes evaluaron TDA severos, reportaron que 16,7% de casos desarrollaron radiolucidez periapical después del tratamiento, sin presentarla de manera preoperatoria. Estos resultados se condicen con la literatura actual que reporta tasas de éxito cercanas al 90% para ER en DPI (He et al., 2017; S. G. Kim et al., 2018; Tong et al., 2017), y sugieren un peor pronóstico de ER en casos de TDA severos.

Respecto al alargamiento radicular, en el ECA de Lin et al. reportaron un aumento del largo radicular de $0,68 \pm 1,29$ mm en 71,42% de casos de TDA y de $2,06 \pm 1,29$ mm en 97,8% de casos de DE, presentando diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$), siendo notoria la diferencia entre etiologías respecto a la cuantificación del tamaño radicular (mm) y el porcentaje de participantes que tuvo éxito para este desenlace. Cabe destacar, que el estudio fue un ECA y que ambos grupos (DE y TDA) fueron tratados con iguales protocolos, lo que permite comparar de forma óptima la influencia de la etiología de necrosis pulpar en el resultado clínico de ER respecto la continuación de desarrollo radicular de DPI, y entrega resultados muy relevantes para la presente revisión sistemática, ya que sugiere la hipótesis de que los casos de TDA severos tendrían peor pronóstico terapéutico para ER en DPI que cuando la necrosis pulpar es causada por DE o caries.

Ragab et al. y Mittmann et al. estudiaron solo TDA como etiología, e informaron un aumento de la longitud radicular de 13,5% y 0,96% respectivamente, lo que contrasta con los resultados de Li et al., quienes solo estudiaron dientes con DE, y reportaron un aumento en el largo radicular de 23,3%. Estos resultados también suponen que se logran mejores tasas de éxito en alargamiento radicular para los dientes tratados con ER por necrosis causada por DE o caries, respecto a los causados por TDA; coincidiendo con artículos previos, como el estudio de cohorte de Saoud et al., quienes solo trataron dientes anteriores traumatizados demostrando un aumento de solo el 5% en la longitud radicular en 12 meses (Saoud et al., 2014) así como el estudio de cohorte retrospectivo de Alobaid et al., quienes reportaron alargamiento radicular en solo 3 de 15 dientes que sufrieron traumatismo

severo y fueron tratados con ER. Estos dos artículos refieren que un trauma severo tiene el potencial de producir daño a la vaina epitelial de Hertwig y/o a la papila apical, siendo menos probable que los dientes traumatizados logren un desarrollo radicular continuo clínicamente significativo al compararlos con DPI tratados con necrosis pulpar causada por caries o DE (Alobaid et al., 2014; Saoud et al., 2014).

Tres estudios informaron resultados exitosos en el engrosamiento de paredes dentinarias en diferentes proporciones. Por el contrario, Mittmann et al. reportaron una disminución del 6,91% en el ancho de las paredes dentinarias y lo asocian a excesiva instrumentación del canal, o a reabsorción inflamatoria o de reemplazo que podría haber llevado a la degradación del tejido dentinario (Mittmann et al., 2020). Sin embargo, en su protocolo clínico no indicaron haber realizado instrumentación, sino solo irrigación. La literatura actual demuestra que el tipo de RR más común informado en todos los tipos de lesiones traumáticas fue la RR inflamatoria, que está asociada a infección y depende directamente del daño periodontal causado en el momento del trauma (de Souza et al., 2020), por lo que se asume que corresponde a esta opción, ya que la única etiología de este artículo fue TDA.

Respecto al cierre del foramen apical, los artículos mencionan este resultado de manera positiva entre el 37% y 89% de los participantes. Siendo el menor porcentaje, el correspondiente al estudio de Mittmann et al., quienes solo estudiaron TDA. Lin et al. además informaron una diferencia estadísticamente significativa entre etiologías, logrando el éxito en el 71,4% de los casos de TDA y en 97,9% de los casos de DE, medidos en CBCT. Estos resultados nuevamente sugieren diferencias en los resultados clínicos de ER entre etiologías.

En la literatura actual, se puede encontrar muy pocos estudios que evalúen la misma interrogante de la presente revisión. Recientemente Koc y Del Fabbro publicaron una revisión sistemática con metanálisis, que también evaluó la relación entre la etiología de necrosis pulpar y el éxito de ER, donde, pese a las limitaciones del estudio, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre

etiologías (Koç & Del Fabbro, 2020), al igual que el estudio retrospectivo de cohorte de Linsuwanont et al., quienes encontraron que no existe una correlación entre la etiología de la necrosis pulpar, la cantidad de cambios dimensionales de la raíz y la tasa de éxito después de ER (Linsuwanont et al., 2017). Estos reportes se contrastan con los resultados hallados en la presente revisión, esto puede deberse en primera instancia, a que en la revisión sistemática mencionada realizaron metaanálisis, dicho estudio estadístico podría influenciar los resultados hallados, ya que para hacer factible su realización se tuvieron que reducir bastante la cantidad de artículos a estudiar debido a las diferentes variables evaluadas y no estandarizadas que no son comparables. Por otra parte, en el EC de Linsuwanont et al. habría que realizar un análisis del riesgo de sesgo para evaluar su validez, ya que presenta menos calidad científica que un ECA.

Tras la sistemática búsqueda en la literatura realizada en la presente revisión, solo se encontraron estos estudios que comparan etiologías, por lo que se requieren mayor cantidad de ECAs que contrasten las causas de necrosis pulpar en DPI, con protocolos y medición de variables estandarizadas para así evaluar la aplicabilidad clínica de ER en DPI. Y aunque se cree que la viabilidad de las células de la vaina epitelial de la raíz, la papila apical o el ligamento periodontal son responsables del desarrollo de raíces y pueden afectar el éxito de ER, las condiciones bajo las cuales pueden mantener su viabilidad no han sido bien definidas en la literatura, por lo que también se requiere más investigación en esta específica área.

En lo que concierne a los desenlaces secundarios, el retorno de la neurogénesis fue reportado en tres de los estudios (Lin et al., 2017; Mittmann et al., 2020; Ragab et al., 2019). El estudio de Lin et al. que fue el ECA que tuvo resultados más concluyentes no evaluó este desenlace, y tampoco fue medido en el EC de Jeeruphan et al. Li et al. informaron el retorno de la neurogénesis en el 25% de pacientes con DE y Mittmann en el 81,3% de pacientes que sufrieron TDA (Tabla 6) (Li et al., 2017; Mittmann et al., 2020). Resulta importante mencionar que estos dos EC evaluaron este resultado mediante pruebas de sensibilidad térmicas y eléctricas, por lo que se espera que las pruebas de sensibilidad pulpar no sean confiables,

particularmente después de lesiones dentales traumáticas. Por este motivo se recomienda el uso de Oximetría de pulso o flujometría de laser Doppler (FLD), que son pruebas pulpares que pueden detectar el flujo sanguíneo de la pulpa sin depender de la respuesta subjetiva del paciente (Alghaithy & Qualtrough, 2017; Lima et al., 2019). Por otra parte, Ragab reportó el retorno de la neurogénesis en el 72,7% de la muestra, pero solo asumió el resultado por la formación de una barrera calcificada de dentina y no realizó ninguna prueba de sensibilidad ni vitalidad pulpar (Ragab et al., 2019). Con la literatura actual no se podría asociar este desenlace a la etiología de necrosis pulpar.

El cambio de coloración dentaria fue reportado por tres de los cinco estudios, todos ellos evitaron el uso de triple pasta antibiótica con Minociclina para evadir este desenlace, pero ocurrió de igual forma al usar MTA como material sellador. En la literatura actual se reporta decoloración dentaria causada por MTA, que dentro de sus componentes contiene hierro, magnesio y óxido de bismuto y se han calificado como elementos responsables de este desenlace; MTA sin óxido de bismuto también causa decoloración en presencia de sangre debido a la porosidad del cemento y la absorción de hemoglobina (Dabbagh et al., 2012). Para evitar la decoloración, se ha propuesto el uso de un medicación antibiótica libre de minociclina, aplicación del medicamento intracanal por debajo de la unión amelocementaria con jeringa inyectable, sellado de la cámara pulpar con un agente adhesivo de dentina y el uso de alternativas de MTA para la barrera coronal como Biodentine (Almutairi et al., 2019). Este tiene una capacidad de sellado similar al MTA y tiene un tiempo de fraguado mucho más corto (alrededor de 12 min). Además de inducir menor decoloración de los dientes en presencia y ausencia de sangre (Madani et al., 2019).

La calcificación intracanal asociada a ER (RAIC, por sus siglas del inglés "*Revascularization Associated Intracanal Calcification*") ha sido reportada en varios estudios como una posible complicación de ER. Aunque RAIC no se considera un estado de enfermedad, la calcificación excesiva impediría la vitalidad y/o función de los tejidos revascularizados, y complicaría el tratamiento endodóntico si así se indica

en el futuro (Kahler et al., 2018). Un EC retrospectivo del año 2017 identificó una prevalencia de RAIC en el 62,1 % de los casos de revascularización y una naturaleza progresiva de esta afección con el tiempo, donde además se encontró mayor prevalencia de RAIC en casos de TDA que en casos de DE, así como también cuando se utiliza Ca(OH)_2 como medicación intracanal (Song et al., 2017). Los dos ECA incluidos en la presente revisión, Lin et al. y Ragab et al., reportan RAIC en el 37,7% y 72,7% de los participantes respectivamente. El estudio de Lin et al. concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa entre etiologías para este desenlace. Por otro lado, Ragab et al. quienes solo evaluaron dientes con TDA, evidencia una mayor prevalencia para este desenlace (72,7%) por lo que se podría inferir que la etiología si es un factor determinante para RAIC. Este hallazgo es relevante y requiere mayor investigación, ya que en las recomendaciones clínicas de la AAE y la SEE no se informa la posibilidad de RAIC, y menos aún, la relevancia de la etiología de necrosis pulpar para su posible expresión en DPI tras ER.

Solo dos estudios informaron reabsorción radicular, ambos solo en casos de TDA. Lin et al lo informan en 9% casos, del tipo externa y Mittmann et al en 56,3% de los dientes tratados sin indicar el tipo, donde el 50% de estos últimos además presentaron anquilosis. Era esperable encontrar este desenlace en los casos de traumatismos, y no así en los de DE o caries, ya que el trauma dental es considerado el principal factor desencadenante de reabsorción radicular, además RR es la complicación más grave del diente traumatizado, que podría llevar a la pérdida dentaria especialmente después de traumatismos severos como lo son la luxación lateral e intrusiva, y avulsión (de Souza et al., 2020).

7.3. Calidad de la evidencia

Los ECA son considerados el tipo de estudios que aportan la evidencia más fiable sobre los efectos de las intervenciones sanitarias, a diferencia de otros diseños de estudio, ya que la aleatorización previene diferencias sistemáticas entre las características basales de los participantes de los grupos intervenidos (J. P.

Higgins et al., 2019). Sin embargo, solo se pudieron incluir dos ECA que cumplieron con los criterios de inclusión en la presente revisión. Dentro de ellos, el estudio de Ragab et al. presenta un bajo riesgo de sesgo general e individual en todos los dominios; al contrario del artículo de Lin et al. que presentó alto riesgo de sesgo general, e individual en los dominios de “desviación de las intervenciones previstas” y “datos de resultados incompletos”. Esto a causa de que no realizaron cegamiento de participantes, tratantes ni evaluadores; además de perder el seguimiento y datos de resultados de pacientes ya aleatorizados y asignados mayor al 5%, sin realizar algún método de corrección de sesgo. Presentó, además, algunas preocupaciones en los dominios de “proceso de aleatorización” y “medición de resultado” por no especificar la metodología del proceso de aleatorización, y no entregar información respecto a la ocultación de secuencia, junto con no cegar al evaluador. (J. A. Sterne et al., 2016)

Los EC corresponden a un estudio en el cual un grupo definido de personas (la cohorte) es seguido en el tiempo para examinar las asociaciones entre las diferentes intervenciones recibidas y los resultados posteriores (J. P. T. Higgins & Green, 2012). Dependiendo de la relación temporal del inicio del estudio respecto a la ocurrencia del evento, los EC se han clasificado como: prospectivos, y retrospectivos (o históricos): el prospectivo recluta los participantes antes de cualquier intervención y los sigue hacia el futuro; y el retrospectivo identifica los sujetos de registros del pasado que describen las intervenciones recibidas y los sigue desde el momento de dichos registros. Son el estudio observacional que más se aproxima a un ensayo clínico aleatorizado, y el diseño tiene menos riesgos de presentar error sistemático, en comparación con otros estudios observacionales (Lazcano-Ponce et al., 2000). En la presente revisión sistemática, los tres EC incluidos presentan grave riesgo de sesgo general, y si bien todos presentaron bajo riesgo de sesgo en los dominios “desviación de las intervenciones previstas”, “falta de datos” y “selección del resultado informado”, en los demás cuatro dominios se presentaron algunos problemas. Los artículos de Jeeruphan et al. y Mittmann et al. al ser retrospectivos presentan mayor riesgo de sesgo en los dominios de “factores debido a la confusión” y “selección de participantes del estudio” al poder estar

influenciados por variables posteriores al tratamiento. Además, Jeeruphan et al. y Li et al. no cegaron al evaluador, generando un grave riesgo en el dominio de “medición de resultado”, en vista de que el resultado podría haber sido influenciado por el conocimiento previo de la intervención recibida (Jeeruphan et al., 2012; Li et al., 2017; Mittmann et al., 2020).

Cabe destacar la importancia de analizar la metodología y calidad de evidencia estudiada, ya que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión presentaron alto o grave riesgo de sesgo. Por ejemplo, el estudio de Lin et al. es de los que tuvo resultados más concluyentes para nuestra revisión, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en el éxito de ER entre etiologías de necrosis pulpar, pero su calidad metodológica tuvo múltiples deficiencias que podrían sesgar el resultado.

7.4. Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio es que no presenta metaanálisis, es decir, no presenta análisis estadístico de los resultados que permita resumir en un solo valor numérico toda la evidencia relacionada al tema. La síntesis narrativa de la revisión sistemática cualitativa utiliza métodos subjetivos en lugar de estadísticos para responder las interrogantes de la investigación, y es posible introducir sesgo si se hace un énfasis inapropiado en los resultados de un estudio en detrimento de los de otro.

Otra limitación es el reducido número de estudios incluidos debido a la poca literatura disponible, los cuales presentan objetivos, protocolos y criterios muy diversos que impiden realizar una adecuada comparación entre ellos.

Por otra parte, en ningún artículo coincidió el objetivo del estudio con el de la presente revisión, siendo posible que los grupos en realidad no se asignaran al azar según la etiología de la necrosis pulpar.

8. CONCLUSIONES

Tras el análisis realizado en la presente revisión sistemática, se corrobora que la terapia endodóntica regenerativa en dientes permanentes inmaduros con necrosis pulpar presenta altas tasas de éxito en resolución de signos y síntomas, y en la cicatrización de lesiones apicales.

Cuando el trauma dentoalveolar severo es el agente etiológico de necrosis pulpar en diente permanente inmaduro, se podría sugerir un peor pronóstico terapéutico en la continuación de desarrollo radicular y en cierre de foramen apical tras el tratamiento de endodoncia regenerativa, respecto a cuando la etiología es caries o *dens evaginatus*, pero se requiere realizar un meta-análisis para corroborarlo.

Debido al bajo nivel de evidencia los resultados de la revisión deben interpretarse con cautela, y se sugiere realizar más estudios basados en evidencia, idealmente ensayos clínicos aleatorizados con protocolos estandarizados y midiendo los resultados a largo plazo, para brindar una respuesta confiable a la pregunta de investigación de la revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alghaithy, RA. y Qualtrough, AJE. (2017). Pulp sensibility and vitality tests for diagnosing pulpal health in permanent teeth: a critical review. *International Endodontic Journal*, 50(2), 135–142. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12611>
- Almutairi, W., Yassen, GH., Aminoshariae, A., Williams, KA. y Mickel, A. (2019). Regenerative Endodontics: A Systematic Analysis of the Failed Cases. *Journal of Endodontics*, 45(5), 567–577. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2019.02.004>
- Alobaid, AS., Cortes, LM., Lo, J., Nguyen, TT., Albert, J. y cols. (2014). Radiographic and Clinical Outcomes of the Treatment of Immature Permanent Teeth by Revascularization or Apexification: A Pilot Retrospective Cohort Study. *Journal of Endodontics*, 40(8), 1063–1070. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2014.02.016>
- American Association of Endodontists, AAE (2016). Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. Recuperado el 15 de Septiembre de 2021 de <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf>
- American Association of Endodontists, AAE (2020). Glossary of Endodontic Terms 2020. Recuperado el 15 de Septiembre de 2021 de <https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/glossary-endodontic-terms/>
- Andersson, L., Andreasen, JO., Day, P., Heithersay, G., Trope, M. y cols. (2017). Guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. avulsion of permanent teeth. *Pediatric Dentistry*, 39(6), 412–419. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2012.01125.x>
- Berkhoff, JA., Chen, PB., Teixeira, FB. y Diogenes, A. (2014). Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *Journal of Endodontics*, 40(8), 1172–1177. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2013.12.027>

Botero, TM., Tang, X., Gardner, R., Hu, JCC., Boynton, JR. y cols. (2017). Clinical Evidence for Regenerative Endodontic Procedures: Immediate versus Delayed Induction? *Journal of Endodontics*, 43(9), S75–S81. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.07.009>

Bourguignon, C., Cohenca, N., Lauridsen, E., Flores, MT., O'Connell, AC. y cols. (2020). International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations. *Dental Traumatology. International Association for Dental Traumatology*, 36(4), 314–330. <https://doi.org/10.1111/EDT.12578>

Braveman, P. y Gottlieb, L. (2014). The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. *Public Health Reports (Washington, D.C. : 1974)*, 129 Suppl 2(Suppl 2), 19–31. <https://doi.org/10.1177/00333549141291S206>

Chen, JW., Huang, GTJ. y Bakland, LK. (2020). Dens evaginatus: Current treatment options. *Journal of the American Dental Association*, 151(5), 358–367. <https://doi.org/10.1016/J.ADAJ.2020.01.015>

Chen, Y., Chen, X., Zhang, Y., Zhou, F., Deng, J. y cols. (2019). Materials for pulpotomy in immature permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12903-019-0917-Z>

Chrepa, V., Joon, R., Austah, O., Diogenes, A., Hargreaves, KM. y cols. (2020). Clinical Outcomes of Immature Teeth Treated with Regenerative Endodontic Procedures—A San Antonio Study. *Journal of Endodontics*, 46(8), 1074–1084. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.04.008>

Dabbagh, B., Alvaro, E., Vu, DD., Rizkallah, J. y Schwartz, S. (2012). Clinical complications in the revascularization of immature necrotic permanent teeth. *Pediatric Dentistry*, 34(5), 414–417.

de Souza, BDM., Dutra, KL., Reyes-Carmona, J., Bortoluzzi, EA., Kuntze, MM. y cols. (2020). Incidence of root resorption after concussion, subluxation, lateral luxation, intrusion, and extrusion: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 24:3, 24(3), 1101–1111. <https://doi.org/10.1007/S00784-020-03199-3>

Diogenes, A., Henry, MA., Teixeira, FB. y Hargreaves, KM. (2013). An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Topics*, 28(1), 2–23. <https://doi.org/10.1111/ETP.12040>

Diogenes, A. y Ruparel, NB. (2017). Regenerative Endodontic Procedures: Clinical Outcomes. *Dental Clinics of North America*. 61(1), 111–125. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.08.004>

Diogenes, A., Ruparel, NB., Shiloah, Y. y Hargreaves, KM. (2016). Regenerative endodontics A way forward. *Journal of the American Dental Association*, 147(5), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.01.009>

Estrela, C., de Alencar, AHG., Kitten, GT., Vencio, EF. y Gava, E. (2011). Mesenchymal stem cells in the dental tissues: Perspectives for tissue regeneration. *Brazilian Dental Journal*, 22(2), 91–98. <https://doi.org/10.1590/s0103-64402011000200001>

Fekonja, A. (2017). Prevalence of dental developmental anomalies of permanent teeth in children and their influence on esthetics. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 29(4), 276–283. <https://doi.org/10.1111/JERD.12302>

Flanagan, TA. (2014). What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Australian Endodontic Journal*. 40(3), 95–100. <https://doi.org/10.1111/aej.12087>

Friedlander, LT., Cullinan, MP. y Love, RM. (2009). Dental stem cells and their potential role in apexogenesis and apexification. *International Endodontic Journal*, 42(11), 955–962. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2009.01622.x>

Gallacher, A., Ali, R. y Bhakta, S. (2016). Dens invaginatus: diagnosis and management strategies. *British Dental Journal*, 221(7), 383–387. <https://doi.org/10.1038/SJ.BDJ.2016.724>

Galler, KM., Krastl, G., Simon, S., Van Gorp, G., Meschi, N. y cols. (2016). European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *International Endodontic Journal*, 49(8), 717–723. <https://doi.org/10.1111/iej.12629>

Galler, KM., Buchalla, W., Hiller, KA., Federlin, M., Eidt, A. y cols. (2015). Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *Journal of Endodontics*, 41(3), 363–368. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.11.021>

García, C., Pérez, L. y Castejón, I. (2003). Prevalencia y etiología de los traumatismos dentales: Una revisión. *RCOE*, 8(2), 131–141. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2003000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Goodis, HE., Kinaia, BM., Kinaia, AM. y Chogle, SMA. (2012). Regenerative Endodontics and Tissue Engineering. What the Future Holds?. *Dental Clinics of North America* 56(3), 677–689. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2012.05.007>

Hargreaves, KM., Diogenes, A. y Teixeira, FB. (2013). Treatment options: Biological basis of regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics*, 39(3). <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.025>

He, L., Zhong, J., Gong, Q., Cheng, B., Kim, SG. y cols. (2017). Regenerative Endodontics by Cell Homing. *Dental Clinics of North America* 61(1), 143–159. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.08.010>

Higgins, JPT., Savović, J., Page, MJ. y Sterne, JAC. (2019). RoB 2 Guidance: Parallel Trial. *The Cochrane Collaboration*. 1–24. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>

Higgins, JPT. y Green, S. (2012). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration, 2011*. Disponible en www.cochrane-handbook.org.

Jeeruphan, T., Jantararat, J., Yanpiset, K., Suwannapan, L., Khewsawai, P. y cols. (2012). Mahidol study 1: Comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: A retrospective study. *Journal of Endodontics*, 38(10), 1330–1336. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.028>

Kahler, B., Kahler, SL. y Lin, LM. (2018). Revascularization-associated Intracanal Calcification: A Case Report with an 8-year Review. *Journal of Endodontics*, 44(12), 1792–1795. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2018.08.009>

Kim, SG., Malek, M., Sigurdsson, A., Lin, LM. y Kahler, B. (2018). Regenerative endodontics: a comprehensive review. *International Endodontic Journal*. 51(12), 1367–1388. <https://doi.org/10.1111/iej.12954>

Kim, SG. (2017). Biological Molecules for the Regeneration of the Pulp-Dentin Complex. *Dental Clinics of North America*. 61(1), 127–141. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.08.005>

Kim, SG., Zhou, J., Solomon, C., Zheng, Y., Suzuki, T. y cols. (2012). Effects of Growth Factors on Dental Stem/Progenitor Cells. *Dental Clinics of North America*. 56(3), 563–575. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2012.05.001>

Koç, S. y Del Fabbro, M. (2020). Does the Etiology of Pulp Necrosis Affect Regenerative Endodontic Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-analyses. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 20(1), 101400 <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2020.101400>

Lam, R. (2016). Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries: a review of the literature. *Australian Dental Journal*, 61(1), 4–20. <https://doi.org/10.1111/ADJ.12395>

Lazcano-Ponce, EC., Fernández, E., Salazar-Martínez, E. y Hernández-Avila, M. (2000). Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública de México*, 42(3), 230–241. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342000000300010>

Li, L., Pan, Y., Mei, L. y Li, J. (2017). Clinical and Radiographic Outcomes in Immature Permanent Necrotic Evaginated Teeth Treated with Regenerative Endodontic Procedures. *Journal of Endodontics*, 43(2), 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.10.015>

Lima, TFR., dos Santos, S. L., da Silva Fidalgo, TK. y Silva, EJNL. (2019). Vitality Tests for Pulp Diagnosis of Traumatized Teeth: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*, 45(5), 490–499. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2019.01.014>

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

Linsuwanont, P., Sinpitaksakul, P. y Lertsakchai, T. (2017). Evaluation of root maturation after revitalization in immature permanent teeth with nonvital pulps by cone beam computed tomography and conventional radiographs. *International Endodontic Journal*, 50(9), 836–846. <https://doi.org/10.1111/iej.12705>

Lovelace, TW., Henry, MA., Hargreaves, KM. y Diogenes, A. (2011). Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *Journal of Endodontics*, 37(2), 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.10.009>

Lu, J., Liu, H., Lu, Z., Kahler, B., & Lin, L. M. (2020). Regenerative Endodontic Procedures for Traumatized Immature Permanent Teeth with Severe External Root Resorption and Root Perforation. *Journal of Endodontics*, 46(11), 1610–1615. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2020.07.022>

Madani, Z., Alvandifar, S. y Bizhani, A. (2019). Evaluation of tooth discoloration after treatment with mineral trioxide aggregate, calcium-enriched mixture, and Biodentine® in the presence and absence of blood. *Dental Research Journal*, 16(6), 377–383. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.270787>

Martin, DE., De Almeida, JFA., Henry, MA., Khaing, ZZ., Schmidt, CE. y cols. (2014). Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *Journal of Endodontics*, 40(1), 51–55. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2013.07.026>

Mittmann, C., Kostka, E., Ballout, H., Preus, M., Preissner, R. y cols. (2020). Outcome of revascularization therapy in traumatized immature incisors. *BMC Oral Health*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12903-020-01193-5>

Murray, PE. (2018). Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy. *Frontiers. Bioengineering and Biotechnology*. 6, 139. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2018.00139>

Nazzal, H. y Duggal, MS. (2017). Regenerative endodontics: a true paradigm shift or a bandwagon about to be derailed?. *European Archives of Paediatric Dentistry* 18(1), 3–15. <https://doi.org/10.1007/s40368-016-0265-5>

Raddall, G., Mello, I. y Leung, BM. (2019). Biomaterials and Scaffold Design Strategies for Regenerative Endodontic Therapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 7, 317. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00317>

Ragab, RA., El Amr Ezzat Abd, L. y Norhan Abd El, WED. (2019). Comparative study between revitalization of necrotic immature permanent anterior teeth with and without platelet rich fibrin: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 43(2), 78–85. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-43.2.2>

Ruparel, NB., Teixeira, FB., Ferraz, CCR. y Diogenes, A. (2012). Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of Endodontics*, 38(10), 1372–1375. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2012.06.018>

Saoud, TMA., Zaazou, A., Nabil, A., Moussa, S., Lin, LM. y cols. (2014). Clinical and radiographic outcomes of traumatized immature permanent necrotic teeth after revascularization/revitalization therapy. *Journal of Endodontics*, 40(12), 1946–1952. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.08.023>

Selwitz, RH., Ismail, AI. y Pitts, NB. (2007). Dental caries. *Lancet*. 369(9555), 51–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60031-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60031-2)

Slayton, RL. (2015). Clinical Decision-making for Caries Management in Children: An Update. *Pediatric Dentistry*, 37(2), 106–110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905650/>

Song, M., Cao, Y., Shin, SJ., Shon, WJ., Chugal, N. y cols. (2017). Revascularization-associated Intracanal Calcification: Assessment of Prevalence and Contributing Factors. *Journal of Endodontics*, 43(12), 2025–2033. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2017.06.018>

Sterne, JAC., Savović, J., Page, MJ., Elbers, RG., Blencowe, NS. y cols. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366. <https://doi.org/10.1136/BMJ.L489>

Sterne, JA., Hernán, MA., Reeves, BC., Savović, J., Berkman, ND. y cols. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355. <https://doi.org/10.1136/BMJ.l4919>

Tong, HJ., Rajan, S., Bhujel, N., Kang, J., Duggal, M. y cols. (2017). Regenerative Endodontic Therapy in the Management of Nonvital Immature Permanent Teeth: A Systematic Review-Outcome Evaluation and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 43(9), 1453–1464. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2017.04.018>

Twetman, S., Axelsson, S., Dahlén, G., Espelid, I., Mejåre, I. y cols. (2013). Adjunct methods for caries detection: a systematic review of literature. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3–4), 388–397. <https://doi.org/10.3109/00016357.2012.690448>

Tzanetakakis, G. N. (2018). Management of Intruded Immature Maxillary Central Incisor with Pulp Necrosis and Severe External Resorption by Regenerative Approach. *Journal of Endodontics*, 44(2), 245–249. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2017.11.006>

Urquhart, O., Tampi, MP., Pilcher, L., Slayton, RL., Araujo, MWB. y cols. (2019). Nonrestorative Treatments for Caries: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 98(1), 14–26. <https://doi.org/10.1177/0022034518800014>

Herrero, VMT., Delgado, S., Moyá, F., Ramírez, MV, García, L. y cols. (2018). Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor*, 25(4), 228–236. <https://doi.org/10.20986/resed.2018.3632/2017>

Wigler, R., Kaufman, AY., Lin, S., Steinbock, N., Hazan-Molina, H. y cols. (2013). Revascularization: A treatment for permanent teeth with necrotic pulp and

incomplete root development. *Journal of Endodontics*. 39(3), 319–326).
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.014>

Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1).
<https://doi.org/10.1186/S13287-019-1165-5>

ANEXOS Y APÉNDICES

ANEXO 1. Carta de aprobación proyecto PRI-ODO.



CARTA-CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE PROYECTO PRI-ODO

Santiago, 28 de agosto de 2020

DIFO N°: 2020/13

MAT.: Asigna Código DIFO - Proyecto PRI-ODO.

Dra. MARCELA ALCOTA ROJAS
Departamento de Odontología Conservadora
Investigadora Responsable Proyecto PRI-ODO
Facultad de Odontología
PRESENTE

Estimada Dra. Alcota:

Informo a usted que con fecha de Registro de Inscripción 28 de agosto de 2020, el Proyecto de Investigación titulado: "Outcome en Endodoncia Regenerativa: Una Revisión Sistemática", siendo IA: Dra. Montserrat Mercado V. y CoI: Dr. Fermín González B., ambos docentes del Departamento de Odontología Conservadora, ha sido asignado con el siguiente Código de Inscripción en la Dirección de Investigación:

PRI-ODO 2020 PRI-ODO 2020/13

Este proyecto cuenta con:

1. Carta del Director de Departamento (Inv. Responsable)	Si	No	N/A
2. Certificado de aprobación del Comité de Ética de la Facultad	Si	No	N/A
3. Certificado de aprobación del Comité de Bioseguridad	Si	No	N/A

A partir de la fecha de registro de este proyecto, se deberá considerar el periodo de un año de duración de este, por lo tanto: la

Fecha de Entrega Informe Final será el: 28 de agosto de 2021.

Usted deberá hacer llegar a la Dirección de Investigación el Informe Final del Proyecto en el Formulario ad-hoc, que encontrará en la página Web de la Facultad, en el enlace de INVESTIGACIÓN:

<http://odontologia.uchile.cl/investigacion/formularios>

Deseándole éxito en su propuesta, se despide cordialmente,



DR. ALFREDO MOLINA BERRÍOS
Director de Investigación
Facultad de Odontología - Universidad de Chile

AMB/rcm.

ANEXO 2. Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo (RoB 2): Consideraciones preliminares.

Box 1: RoB 2 tool: preliminary considerations

- For the purposes of this assessment, define the interventions being compared:
 - Experimental intervention:
 - Comparator intervention:
- Specify which outcome is being assessed for risk of bias
- Specify the numerical result being assessed. (In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numerical result (eg, risk ratio 1.52 (95% confidence interval 0.83 to 2.77) or a reference (eg, to a table, figure, or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.)
- Is the review team's aim for this result (check one):
 - To assess the effect of assignment to intervention (the intention-to-treat effect)?
 - To assess the effect of adhering to intervention (the per protocol effect)?
- If the aim is to assess the effect of adhering to intervention, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):
 - Occurrence of non-protocol interventions
 - Failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
 - Non-adherence to their assigned intervention by trial participants
- Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment?
 - Journal article(s)
 - Trial protocol
 - Statistical analysis plan
 - Non-commercial trial registry record (eg, ClinicalTrials.gov record)
 - Company owned trial registry record (eg, GlaxoSmithKline Clinical Study Register record)
 - Grey literature (eg, unpublished thesis)
 - Conference abstract(s) about the trial
 - Regulatory document (eg, clinical study report, drug approval package)
 - Research ethics application
 - Grant database summary (eg, NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
 - Personal communication with triallist
 - Personal communication with the sponsor

ANEXO 3. Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo RoB 2: Dominios de sesgo, preguntas de señalización, opciones de respuesta y juicios de riesgo de sesgo.

Table 1 Version 2 of the Cochrane risk-of-bias assessment tool for randomised trials: bias domains, signalling questions, response options, and risk-of-bias judgments			
Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
Bias arising from the randomisation process			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY	N/PN	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY	N/PN	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
Bias due to deviations from intended interventions			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y/PY	N/PN	NA/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY	N/PN	NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
Bias due to missing outcome data			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y/PY	N/PN	NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Y/PY	N/PN	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
Bias in measurement of the outcome			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N/PN	Y/PY	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N/PN	Y/PY	NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N/PN	Y/PY	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
Bias in selection of the reported result			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY	N/PN	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N/PN	Y/PY	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
Overall bias			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?			
Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.			
*Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.			

ANEXO 4. Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo RoB 2: Juicio de riesgo de sesgo general.

Overall risk-of-bias judgment	Criteria
Low risk of bias	The study is judged to be at low risk of bias for all domains for this result
Some concerns	The study is judged to raise some concerns in at least one domain for this result, but not to be at high risk of bias for any domain
High risk of bias	The study is judged to be at high risk of bias in at least one domain for this result, or the study is judged to have some concerns for multiple domains in a way that substantially lowers confidence in the result

ANEXO 5. Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo ROBINS-I: Dominios de sesgo y su explicación

Domain	Explanation
Pre-intervention	
Risk of bias assessment is mainly distinct from assessments of randomised trials	
Bias due to confounding	Baseline confounding occurs when one or more prognostic variables (factors that predict the outcome of interest) also predicts the intervention received at baseline ROBINS-I can also address time-varying confounding, which occurs when individuals switch between the interventions being compared and when post-baseline prognostic factors affect the intervention received after baseline
Bias in selection of participants into the study	When exclusion of some eligible participants, or the initial follow-up time of some participants, or some outcome events is related to both intervention and outcome, there will be an association between interventions and outcome even if the effects of the interventions are identical This form of selection bias is distinct from confounding—A specific example is bias due to the inclusion of prevalent users, rather than new users, of an intervention
At intervention	
Risk of bias assessment is mainly distinct from assessments of randomised trials	
Bias in classification of interventions	Bias introduced by either differential or non-differential misclassification of intervention status Non-differential misclassification is unrelated to the outcome and will usually bias the estimated effect of intervention towards the null Differential misclassification occurs when misclassification of intervention status is related to the outcome or the risk of the outcome, and is likely to lead to bias
Post-intervention	
Risk of bias assessment has substantial overlap with assessments of randomised trials	
Bias due to deviations from intended interventions	Bias that arises when there are systematic differences between experimental intervention and comparator groups in the care provided, which represent a deviation from the intended intervention(s) Assessment of bias in this domain will depend on the type of effect of interest (either the effect of assignment to intervention or the effect of starting and adhering to intervention).
Bias due to missing data	Bias that arises when later follow-up is missing for individuals initially included and followed (such as differential loss to follow-up that is affected by prognostic factors); bias due to exclusion of individuals with missing information about intervention status or other variables such as confounders
Bias in measurement of outcomes	Bias introduced by either differential or non-differential errors in measurement of outcome data. Such bias can arise when outcome assessors are aware of intervention status, if different methods are used to assess outcomes in different intervention groups, or if measurement errors are related to intervention status or effects
Bias in selection of the reported result	Selective reporting of results in a way that depends on the findings and prevents the estimate from being included in a meta-analysis (or other synthesis)

ANEXO 6. Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo ROBINS-I: Interpretación de juicios a nivel de dominio y riesgo general de sesgo.

Judgement	Within each domain	Across domains	Criterion
Low risk of bias	The study is comparable to a well performed randomised trial with regard to this domain	The study is comparable to a well performed randomised trial	The study is judged to be at low risk of bias for all domains
Moderate risk of bias	The study is sound for a non-randomised study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well performed randomised trial	The study provides sound evidence for a non-randomised study but cannot be considered comparable to a well performed randomised trial	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains
Serious risk of bias	The study has some important problems in this domain	The study has some important problems	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain
Critical risk of bias	The study is too problematic in this domain to provide any useful evidence on the effects of intervention	The study is too problematic to provide any useful evidence and should not be included in any synthesis	The study is judged to be at critical risk of bias in at least one domain
No information	No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain	No information on which to base a judgement about risk of bias	There is no clear indication that the study is at serious or critical risk of bias <i>and</i> there is a lack of information in one or more key domains of bias (<i>a judgement is required for this</i>)

*Also saved as supplementary table D.

Apéndice 1. Estrategia de búsqueda realizada en cada base de datos.

MEDLINE	
#1	dentition, permanent[MeSH Terms]
#2	immature permanent teeth
#3	young permanent teeth
#4	incomplete root development
#5	1 OR 2 OR 3 OR 4
#6	dental pulp necrosis[MeSH Terms]
#7	tooth, nonvital[MeSH Terms]
#8	pulp necrosis
#9	necrotic pulp
#10	6 OR 7 OR 8 OR 9
#11	regenerative endodontics[Mesh Terms]
#12	revitalisation endodontic treatment
#13	revitalization endodontic treatment
#14	regenerative endodontic therapy
#15	pulp regeneration
#16	pulp revascularization
#17	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16
#18	5 AND 10 AND 17

CENTRAL	
#1	MeSH descriptor: [Dentition, Permanent] explode all trees
#2	(immature permanent teeth)
#3	(young permanent teeth)
#4	(incomplete root development)
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	MeSH descriptor: [Dental Pulp Necrosis] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Tooth, Nonvital] explode all trees
#8	(pulp necrosis)
#9	(necrotic pulp)
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	MeSH descriptor: [Regenerative Endodontics] explode all trees
#13	(revitalisation endodontic treatment)
#14	(revitalization endodontic treatment)
#15	(regenerative endodontic therapy)
#16	(pulp regeneration)
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
#18	#11 AND #17

Embase	
#1	(immature AND permanent AND teeth)
#2	'secondary dentition'
#3	'root development'
#4	'permanent tooth'
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	'tooth pulp disease'
#7	'tooth periapical disease'
#8	#6 OR #7
#9	'regenerative endodontics'
#10	(pulp AND revitalization)
#11	(pulp AND 'revascularization')
#12	(pulp AND 'regeneration')
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#5 AND #8 AND #13

Scielo	
#1	denticion permanente
#2	diente permanente inmaduro
#3	desarrollo radicular incompleto
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	necrosis pulpar
#6	diente necrotico
#7	diente no vital
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	endodoncia regenerativa
#10	revascularizacion pulpar
#11	regeneracion pulpar
#12	revitalizacion pulpar
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#4 AND #8 AND #13

LILACS	
1	(mh:("Dentición Permanente"))
2	("Necrosis de la Pulpa Dental")
3	(mh:("Diente no Vital"))
4	(mh:("Endodoncia Regenerativa"))

OpenGrey	
1	(immature permanent teeth)
2	(young permanent teeth)
3	(Dentition, permanent)
4	1 OR 2 OR 3
5	(dental pulp necrosis)
6	(tooth, nonvital)
7	5 OR 6
8	(regenerative endodontics)
9	(revitalization endodontic treatment)
10	(pulp regeneration)
11	(pulp revascularization)
12	8 OR 9 OR 10 OR 11
13	4 AND 7 AND 12
14	keyword:(Dentistry)
15	keyword:(Odontology)

