



**UNIVERSIDAD DE CHILE.
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA.
DEPARTAMENTO DE ODONTOLÓGÍA CONSERVADORA.
ÁREA DE ENDODONCIA.**

**“IRRIGACIÓN Y MEDICACIÓN ENDODÓNTICA INTRACANAL UTILIZADAS EN
DIENTES PERMANENTES INMADUROS PARA SU REGENERACIÓN
ENDODÓNTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”.**

Sebastián Ignacio Álvarez Bustamante

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

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Marcela Patricia Alcota Rojas

TUTOR ASOCIADO

Dr. Fermín Eduardo González Bergas

Adscrito a Proyecto PRI-ODO 2020/13.

Santiago, 20 de Noviembre - Chile

2023

Dedicatoria

Dedicado a Jobito Agradable Criminal, mi amigo para siempre.

Agradecimientos

Antes de cualquier tipo de agradecimiento, me gustaría enfatizar en la importancia de tener un pilar emocional a lo largo de cualquier proceso, dejando de lado lo académico o lo laboral, independiente de tu personalidad o moralidad, poco importa lo que piensas que eres, tu propia concepción de fortalezas y debilidades. Ellos son las vigas para construir cualquier tipo de proyecto y esto puede verse representado en algún amigo de la infancia que creció contigo y te apoyó en momentos difíciles o en un amigo de la universidad que conociste casualmente y jamás esperaste que se convirtiera en alguien realmente importante en tu vida, en un profesor o profesora que al principio mirabas con lejanía o incluso desconfianza, pero que de a poco se fue ganando tu respeto y admiración académica y/o personal. Ese pilar también puede ser ¿Por qué no?, un amigo con cola y cuatro patas, que no sabe hablar pero que te sigue incansablemente a todas partes, que te dice te amo con los ojos, no con la boca. Incluso puede ser un amor, que cuando pasó algo injusto te abrazó y cuando pasó algo merecido te abrazó también.

Dicho esto, vamos con los agradecimientos formales. Agradezco primero a Dios por permitirme estudiar esta hermosa y a veces estresante carrera, le agradezco por todas las veces que puso en mi boca las palabras adecuadas para entregar información y tranquilidad a mis pacientes, le agradezco las veces que guió mis manos para que los tratamientos llegaran a buen puerto y las veces que puso en mi camino a docentes que realmente cumplen con las 8 letras de la palabra. Agradezco también eternamente a Jobito Agradable Criminal, mi perro, mi amigo, mi shan. Muchos subestiman a los animales porque no hablan, pero probablemente si él lo hiciera, modularía mejor que yo. Agradezco a Carol, mi polola en toda mi vida universitaria (a excepción de un par de episodios en esta serie, pero no es momento de hablar de ello, detalles), es la primera pareja que he amado y espero sea la última, sus abrazos apretados fueron fundamentales para seguir avanzando cuando me sentí mal.

Agradezco a mi papá Ricardo y mi mamá Lorena por entregarme con su sacrificio laboral, económico, físico y mental, directa o indirectamente cada conocimiento de vida que tengo, si estoy aquí escribiendo esto es gracias a ellos y aunque no lo diga regularmente, siempre los llevo en mi pecho y cabeza. Agradezco también a mi hermano Joaquín que, si bien no es el más guapo de la familia, tiene un buen corazón, siempre que lo necesité estuvo ahí y estoy seguro, seguirá siendo así. Los amo.

A mis amigos de la vida Jimmy (Jimyto) e Ignacio (nachito), pocas veces les he dicho que los quiero porque tal vez, soy un poco enchapado a la antigua como dicen los lolos, pero los amo también.

A mis amigos universitarios Pau, Gabo, Sofi, Antenas, Vicho, Cami, Pía, Javi, Aliaga, Agüero, Val, Messi, Anto e Iñaki, con los que compartí miles de veces en la Unión o Machu Pichu, tomando un jugo de naranja luego de duras jornadas clínicas donde a veces los ánimos estaban bajos pero el apoyo mutuo nunca fue negociable.

Por supuesto, agradezco a mi tutora de tesis, la Dra. Alcota que, a pesar de tener muchas responsabilidades académicas y no académicas, siempre se hizo un espacio para ayudar a resolver mis dudas y guiarme con sus conocimientos, pero por sobre todo con cariño y paciencia, mil gracias. Al Dr. Fermín como mi co-tutor y a mis revisores la Dra. Díaz, la Dra. Ledezma y el Dr. Hernández, todos ellos docentes en alguna etapa de mi formación, les agradezco por entregarme parte de su tiempo evaluando este trabajo y ayudando en mi crecimiento personal y profesional.

Y, por último, pero no menos importante, me gustaría agradecer a Colo Colo, por existir ya que vivo por él.

A todas las personas que nombré, lo hice de corazón. Difícilmente hablaré en público de estos agradecimientos ya que la vergüenza prima en mi carácter.

Índice

Abreviaturas y siglas.....	4
1. Resumen.....	6
2. Antecedentes bibliográficos y planteamiento del problema.....	7
2.1 Apexificación como alternativa terapéutica para DPI.....	7
2.2 Terapia endodóntica regenerativa en DPI.	8
2.2.1 Surgimiento de los primeros protocolos clínicos de endodoncia regenerativa en DPI.	9
2.2.2 ¿Revascularización o Regeneración?.....	10
2.2.3 Las ventajas del procedimiento.	10
2.2.4 Criterios de éxito en la endodoncia regenerativa y aceptación de la ADA y AAE.	11
2.3 Consideraciones para el tratamiento endodóntico regenerativo en DPI: Irrigación y medicación.	11
2.3.1 Desventajas de la terapia regenerativa con antibióticos.....	13
2.3.2 Desventajas de la terapia regenerativa con Hidróxido de calcio.	14
3. Pregunta de investigación.	16
4. Objetivo general.....	16
5. Metodología.	16
5.1 Pregunta de Investigación en formato PICoR:.....	17
5.2 Criterios de selección de los estudios:.....	17
5.2.1 Tipos de estudios:	17
5.2.2 Tipos de participantes:	17
5.2.3 Tipos de intervenciones:.....	18
5.2.4 Tipos de medidas de desenlace.....	18
5.3 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios:	19

	2
5.3.1 Búsqueda electrónica.....	19
5.4 Extracción y análisis de los datos.....	19
5.4.1 Selección de Estudios.....	19
5.4.2 Extracción y gestión de datos.....	20
5.4.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	21
5.4.4 Síntesis de los datos.....	21
5.4.5 Generación de secuencia algorítmica para determinación de tasas de éxito.....	22
5.4.6 Determinación evaluativa del puntaje.....	22
6. RESULTADOS.....	25
6.1 Descripción de los estudios.....	25
6.1.1 Resultados de búsqueda.....	25
Figura 2 - Flujograma proceso de búsqueda. Fuente: Elaboración propia.....	26
6.1.2 Diseño.....	26
6.1.3 Participantes.....	28
6.1.4 Intervenciones.....	30
6.2 Evaluación de criterios.....	35
6.2.1 Metodología de evaluación crítica.....	35
6.3 Proceso de aleatorización.....	37
6.3.1 Generación y ocultación de la secuencia de aleatorización.....	37
6.3.2 Cegamiento de los participantes.....	37
6.3.3 Cegamiento del evaluador.....	38
6.4 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	41
7. Efectividad de tratamientos.....	41
7.1 Efectividad en criterios primarios.....	42
7.2 Efectividad en criterios secundarios.....	42

8. Discusión.....	48
8.1 Resumen de principales resultados.....	48
8.2 Análisis de la irrigación y medicación utilizada según la efectividad general.	50
8.2.1 Intervenciones efectivas.	50
8.2.2 Intervenciones medianamente efectivas.	51
8.2.3 Intervenciones no efectivas.	53
8.3 Principios protocolares a partir de la información recabada.	57
8.4 Aceptabilidad protocolar.	59
8.4.1 Irrigación.....	60
8.4.2 Medicación.	60
8.5 Calidad de la evidencia.....	62
8.6 Concordancias y desacuerdos con otras revisiones sistemáticas.	64
8.7 Limitaciones del estudio.	65
9. Conclusiones	68
10. Bibliografía.	69
11. Anexos:.....	77

Abreviaturas y siglas.

Abreviaturas y siglas	Significado
Ca(OH) ₂	Hidróxido de calcio
MTA	Agregado de trióxido mineral
NaOCl	Hipoclorito de sodio
CHX	Gluconato de clorhexidina
DPI	Diente permanente inmaduro
TER	Terapia endodóntica regenerativa
ECAs	Ensayos clínicos aleatorizados
ADA	Asociación dental americana
AAE	Asociación americana de endodoncia
Cs	Coágulo sanguíneo
Cs(m)	Coágulo sanguíneo + malla colágena
PRF	Fibrina rica en plaquetas
LPRF	Fibrina rica en plaquetas y leucocitos
PRP	Plasma rico en plaquetas
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
CHP	Pasta de CHX + Hidróxido de calcio

Apex.	Apexificación
TAP	Terapia tri-antibiótica
DAP	Terapia bi-antibiótica
Rx	Radiografía
CBCT	Tomografía computarizada de haz cónico
TDA	Trauma dentoalveolar
ANT.	Diente anterior
PM.	Premolar
M.	Molar
Cipro.	Ciprofloxacino
Metron.	Metronidazol
Minocicl.	Minociclina
Rest.	Restauración
Vi	Vidrio ionómero
Rc	Resina compuesta

1. Resumen.

Introducción: La terapia endodóntica regenerativa (TER), es actualmente uno de los tratamientos utilizados en dientes permanentes inmaduros (DPI) no vitales como alternativa a la apexificación, cuyo fundamento es la formación de una base biológica adecuada para el reemplazo de los tejidos dañados del complejo pulpo-dentinario. La base para conseguir esto, es una correcta desinfección del sistema de canales radiculares a partir de la irrigación y medicación intracanal.

Objetivo: Comparar la eficacia clínica de la irrigación y medicación endodóntica intracanal de diferentes composiciones y concentraciones, en pacientes con DPI no vitales tratados con TER.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática a partir de una búsqueda electrónica en las bases de datos Pubmed, EBSCO host, LILACS, Scopus, Science direct, Scielo y Web of science, utilizando las siguientes palabras en idioma inglés: *regenerative endodontics, immature permanent tooth, clinical trials, randomized controlled trials*, bajo los algoritmos de búsqueda: “(*regenerative endodontics*) AND (*immature permanent tooth*)” y “(*regenerative endodontics*) AND (*immature permanent tooth*) AND (*clinical trials*) OR (*randomized controlled trials*)”. Se incluyeron ECAs con no más de 10 años de antigüedad, atinentes al tema, sin restricción idiomática ni duplicados. Se excluyeron revisiones sistemáticas, artículos realizados en animales, artículos que no involucren DPI tratados con TER, estudios que involucren TER en dientes permanentes maduros o que no utilicen irrigación y medicación endodóntica. Los ensayos fueron leídos *in extenso* por dos revisores (S.A y M.A.), cumpliendo sucesivamente las etapas de identificación, revisión y elegibilidad.

Resultados: Un total de 315 registros fueron recuperados de la búsqueda electrónica. De estos, 106 estudios estaban duplicados, 146 fueron excluidos por los criterios previamente determinados y 63 fueron leídos *in extenso*. Finalmente 13 artículos fueron seleccionados para el análisis final.

Conclusiones: Si bien, a partir del análisis realizado es posible establecer la medicación e irrigación más efectiva para TER, hay otros factores que podrían intervenir en la búsqueda del protocolo más efectivo. Por lo anterior, se hace necesaria la generación de nuevos ECAs que puedan establecer fehacientemente un análisis de efectividad protocolar que esté influenciada solamente por los factores de irrigación y medicación en TER, disminuyendo de esta forma, la posibilidad de sesgo.

2. Antecedentes bibliográficos y planteamiento del problema.

Cuando hablamos de endodoncia, usualmente lo primero que se nos viene a la mente es el tratamiento del sistema de canales radiculares, fundamentado a grandes rasgos en la extracción del tejido afectado, la desinfección, instrumentación y la aplicación de algún material que pueda reemplazar aquel tejido. Este procedimiento es un tratamiento confiable, sin demasiados inconvenientes clínicos, que no sólo es seguro y predecible, sino que también ha tenido grandes tasas de éxito a lo largo de los años, con una vasta literatura que lo respalda (Trope M. y cols., 2010; Martin D. y cols., 2014; Torabinejad M. y cols., 2017). Sin embargo, este tipo de intervención puede ser realizada sólo en determinadas situaciones. Cuando el diente permanente es inmaduro (DPI), es decir, que no tiene un desarrollo radicular completo, se comienza a complicar el tratamiento, se barajan diferentes opciones y surgen corrientes que plantean variados caminos terapéuticos.

El DPI tiene determinadas características que lo hacen un diente especial, y por lo tanto, de tratamiento diferente. Se caracteriza por presentar ápices abiertos, paredes radiculares divergentes y delgadas, las cuales son susceptibles a fracturas. El nulo cierre apical característico de esta etapa impide que se pueda aplicar material de relleno en el canal radicular, aumenta el riesgo de inducir una fractura en la pared dentinaria o extender la gutapercha en el tejido periapical durante la compactación del relleno. Por lo anterior, frecuentemente se hace imposible realizar un tratamiento endodóntico tradicional, siendo imperante buscar otras opciones terapéuticas (Torabinejad M. y cols., 2017).

2.1 Apexificación como alternativa terapéutica para DPI.

Una de estas opciones en el caso de los DPI desvitalizados, es la llamada “**Apexificación**”. Este, es un tratamiento que se realizó por primera vez en 1966 por parte de Alfred L. Frank, que se basa en conseguir un cierre apical mediante la generación de tejido calcificado en el DPI a partir de determinados materiales odontológicos como el Hidróxido de calcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) o el agregado de trióxido mineral (MTA) (Frank A., 1966; Zuo Y. y cols. 2017).

A pesar de que la apexificación ha sido el tratamiento más utilizado para este tipo de dientes, tiene serios inconvenientes relacionados con el cierre apical. Al generar la apexificación, el diente forma una barrera apical, por lo que quedan raíces cortas, débiles y propensas a fracturas, presentando muchas veces movilidad dental debido a una desfavorable relación corono-radicular, como fue demostrado por primera vez en el estudio clínico retrospectivo de Cvek (Cvek M., 1992).

Además, esta técnica tiene otras desventajas como el requerimiento de múltiples visitas al odontólogo durante un largo periodo de tiempo (24 meses en promedio) (Kleier y Barr, 1991; Mohammadi y Dummer, 2011), por lo que se debe tener en cuenta el compromiso de los padres o cuidadores antes de comenzar el tratamiento. Si bien es cierto que, la utilización posterior del MTA (como alternativa al Hidróxido de Calcio) disminuyó las visitas requeridas, no cambió la predisposición a la fractura de la raíz y su falta de estimulación de desarrollo radicular (Neha K. y cols., 2011).

2.2 Terapia endodóntica regenerativa en DPI.

Por lo anterior, es que se han buscado alternativas de tratamiento para DPI. Si bien, ya desde 1960 había indicios de la técnica endodóntica regenerativa (TER) por parte de Nygard Ostby (Ostby B., 1961), que demostró que se podía inducir nuevo tejido en el tercio apical del canal radicular a partir de un coágulo de sangre (o andamio), esto fue demostrado solamente en dientes maduros, totalmente desarrollados con pulpa necrótica.

Luego, en 2001, Iwaya y colaboradores, describieron un procedimiento, que llamaron **revascularización**, el cual se llevó a cabo en un segundo molar mandibular necrótico inmaduro con un absceso apical crónico. Después de 30 meses notaron engrosamiento en las paredes del canal radicular, a partir de tejido mineralizado y desarrollo continuo de la raíz. Sin embargo, los protocolos de la intervención no fueron descritos claramente, particularmente en relación a los protocolos de medicamentos y concentraciones utilizados en el procedimiento (Iwaya y cols., 2001).

Posteriormente, en el año 2004 por parte de los doctores Banchs y Trope, se describió un reporte de caso que planteaba un procedimiento de revascularización para un segundo premolar mandibular inmaduro, el cual también estaba necrótico, con el ápice abierto y presentaba una gran lesión periapical. Este caso marcó un punto de inflexión ya que se demostró radiográficamente que se podían lograr resultados de regeneración favorables a partir de un procedimiento claramente descrito. Consistió a grandes rasgos, en un acceso al canal radicular e irrigación con Hipoclorito de sodio 5,25%(NaOCl) y gluconato de clorhexidina 0,12% (CHX). Posterior a esto, se le aplicó una pasta de tres antibióticos compuesta por Ciprofloxacino, Metronidazol y minociclina en un intento de desinfección y estimulación periapical. Después de 24 meses, se encontró que el desarrollo de la raíz en aquel diente progresaba de manera similar a la del diente adyacente y dientes contralaterales, los cuales no habían sido intervenidos y también eran dientes permanentes inmaduros (Banchs y Trope, 2004).

2.2.1 Surgimiento de los primeros protocolos clínicos de endodoncia regenerativa en DPI.

A partir de estos importantes hallazgos, los doctores Banchs y Trope propusieron un protocolo clínico para generar la revascularización de dientes inmaduros infectados, generando así la estimulación y regeneración pulpar. Aunque la previsibilidad de este procedimiento se desconocía, surge por primera vez con protocolos clínicos claros, una nueva alternativa de tratamiento, denominada en su inicio como “**revascularización**”, este tratamiento edificaría las bases para lo que hoy conocemos como “**terapia endodóntica regenerativa**” (Banchs y Trope, 2004).

A partir de aquel reporte de caso, surgieron muchos otros estudios que describían en su mayoría resultados clínicos favorables, por lo que se comenzó a ver este tratamiento como una opción procedimental real. Por otra parte, si bien en su conjunto idealista, la endodoncia regenerativa es un solo concepto. La gama de procedimientos clínicos para llevarla a cabo es bastante amplia teniendo, por consiguiente, resultados disímiles entre uno u otro estudio. Es por esto, que se

deben analizar no solamente la efectividad de los resultados, sino que también los diferentes protocolos clínicos, abarcando tanto sus desafíos como sus limitaciones y conceptos de tratamiento biológico (Bose R. y cols., 2009; Gelman y Park, 2012).

2.2.2 ¿Revascularización o Regeneración?

El término "revascularización" fue modificado ya que no se conocía a ciencia cierta la naturaleza del tejido formado después del tratamiento, no se sabía si el tejido era pulpa, o solamente un símil, tampoco se conocía claramente si este tejido estaba o no vascularizado y de estarlo, su organización también era una incógnita. Es por lo anterior que se decide cambiar el término a "Regeneración pulpar". A pesar de estas interrogantes, el hecho es que esto era de poca importancia, ya que la raíz se vio fortalecida por la aposición del nuevo tejido mineralizado en el canal radicular proponiendo su desarrollo continuo y estable (Banchs y Trope, 2004).

2.2.3 Las ventajas del procedimiento.

Lo que se buscaba en este tipo de tratamiento era generar una base biológica diseñada para el reemplazo de las estructuras dañadas en el complejo pulpo-dentinario, proponiendo un cambio en el paradigma odontológico, evitando las complicaciones inherentes a los tratamientos tradicionales y reemplazando tejidos comprometidos con base en la ingeniería biológica (Murray y cols., 2007). Es un procedimiento que se caracteriza por ser relativamente simple en su técnica, económico y adaptado a los instrumentos y medicamentos disponibles.

De esta forma, la TER tiene como fin reproducir la morfología y función original del tejido pulpar, basándose en la tríada de ingeniería de tejidos: i) fuente de células madre (SCs, del inglés "stem cells"); ii) factores de crecimiento (GFs, del inglés "growth factors") capaces de promover diferenciación celular en las células madre; y iii) andamios, para la regulación de la diferenciación celular (Nadhem M., y cols, 2020).

2.2.4 Criterios de éxito en la endodoncia regenerativa y aceptación de la ADA y AAE.

De esta forma y a partir de las investigaciones que iban surgiendo, se plantearon diferentes protocolos para buscar una revascularización y regeneración efectiva, siendo un tratamiento finalmente aceptado en el 2011 por la Asociación Dental Americana (ADA).

Los criterios clínicos que fueron utilizados para tener un parámetro de éxito en los procedimientos regenerativos por parte de la Asociación Americana de Endodoncia (AAE) fueron tres, los cuales se dividen en objetivos primarios, secundarios y terciarios según su importancia, subdividiéndose a su vez en cinco parámetros a evaluar:

- ❖ **Primarios:** *Evidencia de cicatrización ósea y desaparición de signos y síntomas.* Es un criterio definido como fundamental.
- ❖ **Secundarios:** *Evidencia de una mayor longitud radicular y/o aumento de grosor en la pared dentinaria de la raíz.* Es un criterio deseable pero no esencial.
- ❖ **Terciarios:** *Respuesta positiva a los test de sensibilidad/vitalidad pulpar.* Igualmente, criterio deseable pero no esencial.

Por lo tanto, se establece que el éxito de la terapia endodóntica regenerativa se evaluará en la medida que se vayan cumpliendo estos cinco objetivos (AAE Clinical guide, 2015).

2.3 Consideraciones para el tratamiento endodóntico regenerativo en DPI:

Irrigación y medicación.

En la mayoría de estos tratamientos, el desbridamiento mecánico con limas endodónticas no está indicado ya que como se dijo anteriormente, estos dientes tienen paredes muy delgadas y frágiles, por lo que el instrumentar podría generar

un debilitamiento aún mayor y afectar de esta forma a las células madre del tejido apical (Iwaya y cols., 2001).

Uno de los pasos claves que sientan las bases para la realización de estos procedimientos regenerativos es la desinfección del sistema de canales radiculares mediante la irrigación y medicación intracanal.

Es importante tomar en cuenta el riesgo de citotoxicidad celular que se puede generar luego de la aplicación de irrigantes, por lo que es un procedimiento que requerirá atención y cuidado. De esta forma, el tratamiento ideal logrará una desinfección que permitirá generar un microambiente necesario para la viabilidad celular, induciendo la supervivencia y la diferenciación de las células madre (Martin D. y cols., 2014).

Ahora bien, como en la mayoría de estos tratamientos, existen diferentes rangos para la administración de estos elementos. En cuanto a la irrigación, se establece un consenso en la literatura de la aplicación de 20 ml de NaOCl durante 5 minutos, sin embargo, lo que varía es su concentración, la cual puede ir desde 0,5% a 6 %. Algunos estudios han informado que concentraciones superiores al 3% podrían generar citotoxicidad en las células madre de la papila apical y concentraciones menores a 1,5% no tendrían efecto alguno si de desinfección hablamos.

En esta primera sesión, una vez irrigado el canal radicular se debe secar cuidadosamente con puntas de papel estériles para la administración de la medicación intracanal. Principalmente se utilizan antibióticos o Hidróxido de calcio. En el caso de los antibióticos la terapia puede ser con pasta antibiótica triple (más utilizada) o doble. La pasta triple es una combinación de volumen 1:1:1, de Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina (o Clindamicina). Por lo general se recomienda una concentración (0,1-1,0 mg) para reducir citotoxicidad hacia las células madre. En el caso de la pasta antibiótica doble, se utilizan Ciprofloxacino y Metronidazol a la misma concentración, siendo menos utilizada que la triple. En ambos casos, este medicamento es ingresado al canal mediante un lentulo o una jeringuilla en una consistencia pastosa a partir de una solución salina. (Chang Y. y

cols., 2001; Iwaya y cols., 2001; Reynolds K. y cols., 2009; Ruparel N. y cols., 2012; Martin D. y cols., 2014; Almutairi W. y cols., 2019).

En relación al Hidróxido de Calcio, si bien, originalmente era utilizado para lograr la apexificación radicular, su método de aplicación actualmente ha sido modificado para cumplir con los objetivos de la TER, dada sus propiedades biológicas de aposición de tejidos duros y de desinfección del canal radicular. Su uso es aconsejable cuando existe sensibilidad a alguno de los antibióticos utilizados en la pasta bi o tri-antibiótica. Se utiliza luego de una irrigación abundante con Hipoclorito, aplicándolo por lo general limitado al tercio coronal radicular y en consistencia de pasta acuosa mediante una solución salina como vehículo. De esta forma, actúa como barrera fisicoquímica dentro de la raíz, impidiendo la proliferación de microorganismos residuales y previniendo la reinfección del canal (Mohammadi y Dummer, 2011).

En cuanto a la irrigación en la sesión posterior, sí hay consenso en la mayoría de los autores en que el canal se debe irrigar con solución salina y EDTA 17%, con 20 ml durante 5 minutos, colocando la aguja 2 mm por debajo del foramen apical para evitar la citotoxicidad en los tejidos apicales. De esta forma, se permite la liberación de los factores de crecimiento necesarios para este tipo de terapia regenerativa. (Siqueira J. y cols., 2000; Chang Y. y cols., 2001; Reynolds K. y cols., 2009; Martin D. y cols., 2014; Jung C. y cols., 2019).

2.3.1 Desventajas de la terapia regenerativa con antibióticos.

Si bien la TER con pastas antibióticas tiene alta tasa de éxito, también tienen ciertas desventajas. Uno de estos efectos adversos es la posible decoloración dental luego de la utilización de la pasta antibiótica triple. Algunos autores señalan que esto puede ser ocasionado a partir de la utilización de la Minociclina, por lo que podría ser evitado sustituyéndola por Clindamicina (Miller E. y cols., 2012).

Además de la decoloración de los dientes, existen otras preocupaciones que están asociadas con el uso intracanal de estas combinaciones antibióticas, las que

podrían eventualmente generar resistencia dentro del sistema de canales radiculares (Huang G., 2008).

Otro de los posibles efectos adversos es la reacción alérgica por parte pacientes sensibles a estos medicamentos o podría eventualmente inducir sensibilidad a un paciente que nunca lo ha sido (Trevino E., y cols., 2011).

Estas preocupaciones destacan la relevancia y necesidad de un historial médico y dental completo del paciente antes del tratamiento.

2.3.2 Desventajas de la terapia regenerativa con Hidróxido de calcio.

En TER, la otra alternativa es el uso de Hidróxido de calcio, el cual no está exento de crítica. Algunos autores afirman que, debido a su alto pH, puede destruir células vitales para el proceso de reparación (Iwaya y cols., 2001). Otros plantean que puede inducir una calcificación descontrolada del espacio del canal, lo que evitaría el crecimiento de tejido blando con potencial odontogénico (Huang G., 2008).

Si bien la mayoría de los estudios que han analizado los resultados de este tipo de terapia han coincidido en que estos son favorables y que se logra una adecuada cicatrización apical, aposición de tejido mineralizado radicular y desarrollo continuo de las raíces (en diferentes grados), hay otros estudios que manifiestan inconvenientes y resultados desfavorables principalmente debido a la recurrencia de lesiones periapicales, a la ausencia de continuidad en la formación de raíces y a la obliteración intracanal parcial o completa (Nosrat A. y cols 2012; Lin L. y cols., 2014; Kahler B. y cols., 2014; Song M. y cols 2017).

Una de las características principales de la TER es que se basa en que el proceso de desinfección es puramente químico mediante la irrigación y la medicación, proceso fundamental para el éxito del tratamiento (Wigler R. y cols., 2013).

Muchos de los estudios actuales, se concentran en lograr la maduración de la raíz protegiendo la viabilidad y adherencia de las células madre lo que, si bien es

necesario, no es lo único relevante para lograr un tratamiento exitoso, esta conducta nos puede llevar a ni siquiera lograr el objetivo principal de la terapia que es la resolución de la infección endodóntica. Por lo tanto, el protocolo de desinfección debe reevaluarse cuidadosamente para lograr un equilibrio adecuado entre desinfección del sistema de canales radiculares y supervivencia de las células madre.

Entonces, son tres las consideraciones claves para obtener resultados favorables: Desinfección completa, sangrado suficiente, y formación de tejido regenerativo del complejo dentino-pulpar (Shimizu E. y cols., 2013; Lei L. y cols., 2015).

En relación a la regeneración del complejo pulpo-dentinario y como se planteó anteriormente, se ha cuestionado si la TER da efectivamente como resultado una verdadera regeneración de tejido similar a la pulpa-dentina. Estudios preclínicos informaron aposición de tejido similar a osteoide-cementoide que carece de un complejo pulpo-dentinario organizado como tal (Baumgartner y Cuenin, 1992; Essner y cols. 2011; Chen M. y cols., 2012), por otra parte, hay estudios que han demostrado resultados prometedores relacionados con la regeneración de tejido muy similar a la pulpa y a la dentina (Hülsmann M, y Hahn W, 2000; Parirokh y Torabinejad, 2010).

Actualmente, la TER parece ser la mejor práctica disponible basada en ingeniería de tejidos para el complejo pulpa-dentina. Sin embargo, todavía puede existir un margen de mejora, de estabilización y consenso en los conceptos, esto teniendo en cuenta la investigación que está en progreso con el objetivo de traducir conceptos biológicos en la práctica clínica y definición de protocolos generales.

La terapia endodóntica regenerativa como la conocemos hoy en día tiene diversas ventajas biológicas, como proponer un mantenimiento de la homeostasis del diente, un sistema inmunológico mejorado y un complejo pulpo-dentinario funcional, además de las ventajas clínicas anteriormente descritas. Lo anterior, con el objetivo de erradicar la infección endodóntica y promover un desarrollo radicular adecuado. Sin embargo, la mayoría de los estudios se enfocan en intervenciones

puntuales, como por ejemplo el tipo de andamio utilizado durante el tratamiento y su efectividad, obviando otros posibles factores intervinientes en los protocolos clínicos. Por lo anterior, es de vital importancia comprender y dirigir los estudios hacia el enfoque clínico actual, hacia la utilización de las herramientas y tecnologías disponibles y hacia el desarrollo de procedimientos regenerativos con resultados ideales y predecibles clínicamente, tomando como base la multiplicidad de factores que pudiesen intervenir en un tratamiento considerado como exitoso. Dentro de aquellos factores podemos encontrar el tipo y concentración de la irrigación y medicación, que es el objetivo a analizar en la presente revisión sistemática.

3. Pregunta de investigación.

¿Qué tipo de medicación e irrigación del canal radicular y a qué concentraciones, resultan más efectivas para lograr una adecuada resolución de signos y síntomas, cicatrización apical, crecimiento radicular, engrosamiento de la pared dentinaria y respuesta positiva a sensibilidad/vitalidad pulpar en pacientes con dientes permanentes inmaduros no vitales tratados con endodoncia regenerativa?

4. Objetivo general.

Comparar la eficacia clínica de la irrigación y medicación endodóntica intracanal a diferentes composiciones y concentraciones, en su capacidad de resolución de signos y síntomas, generación de una adecuada cicatrización apical, crecimiento radicular, engrosamiento de la pared dentinaria y respuesta positiva a sensibilidad/vitalidad pulpar en pacientes con dientes permanentes inmaduros no vitales tratados con endodoncia regenerativa.

5. Metodología.

La presente revisión sistemática se realizará de acuerdo el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, Segunda edición. (Higgins JPT y cols., 2019).

5.1 Pregunta de Investigación en formato PICO_R:

Se seleccionarán artículos que respondan a la pregunta de investigación en formato PICO_R (Tabla 1).

Tabla 1 - Pregunta de investigación en formato PICO_R.

Población	Intervención	Comparación	Resultados
Pacientes con dientes permanentes inmaduros no vitales.	Endodoncia regenerativa	Evaluación comparativa de la eficacia procedimental en las diferentes concentraciones y composiciones de irrigación y medicación endodóntica intracanal.	Resolución de signos y síntomas, adecuada cicatrización apical, crecimiento radicular, engrosamiento de la pared dentinaria y respuesta positiva a sensibilidad/vitalidad pulpar.

5.2 Criterios de selección de los estudios:

5.2.1 Tipos de estudios:

Se incluirán sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs).

5.2.2 Tipos de participantes:

Pacientes con indicación de TER en al menos un diente permanente inmaduro no vital.

5.2.3 Tipos de intervenciones:

I. Utilización de diferentes tipos y concentraciones de irrigante:

- ❖ Hipoclorito de Sodio (20 ml o 10 ml a concentraciones desde 1.25% a 6%).
- ❖ Clorhexidina (2%) en combinación con solución salina estéril.
- ❖ EDTA (17%).
- ❖ Solución salina estéril.

II. Utilización de diferentes tipos y concentraciones de medicación antibiótica:

- ❖ Pasta tri-antibiótica: Metronidazol, ciprofloxacina y minociclina (o clindamicina) a proporción 1:1:1 y concentración de 1,0 mg.
- ❖ Pasta bi-antibiótica: Metronidazol y ciprofloxacino, a proporción 1:1 y concentración de 1,0 mg.

III. Utilización de otros tipos de medicación:

- ❖ Hidróxido de calcio.
- ❖ CHX gel 2%

5.2.4 Tipos de medidas de desenlace.

I. Primarias:

- ❖ Resolución de 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/EVERA), o mediante el uso de resultados binarios o dicotómicos.
- ❖ Respuesta favorable relacionada con una adecuada cicatrización de la lesión periapical.

II. Secundarias:

- ❖ Evidencia de una mayor longitud radicular en frecuencia individual según intervención.
- ❖ Aumento de grosor en la pared dentinaria radicular.

III. Terciarias:

- ❖ Retorno de la neurogénesis, medido a través de pruebas de sensibilidad pulpar (vitalómetro o tester eléctrico) o de vitalidad pulpar (oximetría de pulso o flujometría por láser Doppler).

5.3 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios:

5.3.1 Búsqueda electrónica.

Se realizó una revisión sistemática a partir de una búsqueda electrónica en las bases de datos Pubmed, EBSCO host, LILACS, Scopus, Science direct, Scielo y Web of science, utilizando las siguientes palabras en idioma inglés: *regenerative endodontics, immature permanent tooth, clinical trials, randomized controlled trials*. La búsqueda se ejecutó con criterios “DECs” (Descriptores en Ciencias de la Salud) y “MeSH” (Medical Subject Headings) en conjunto con los operadores booleano “AND” y “OR”. Lo anterior bajo los algoritmos de búsqueda: “(*regenerative endodontics*) AND (*immature permanent tooth*)” y “(*regenerative endodontics*) AND (*immature permanent tooth*) AND (*clinical trials*) OR (*randomized controlled trials*)” (ver Figura 2).

En la selección de artículos, se consideraron los criterios de inclusión y exclusión, para luego ir sucesivamente cumpliendo las etapas de identificación, revisión, elegibilidad e inclusión, los artículos debían pertenecer a investigaciones de revistas y bases de datos suscritos a la Universidad de Chile y de acceso liberado, en caso de no contar con el acceso, se contactó a los autores vía correo electrónico para solicitarlo. Se eliminaron aquellos duplicados o no pertinentes.

5.4 Extracción y análisis de los datos.

5.4.1 Selección de Estudios.

Para la presente revisión sistemática, se examinaron los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados mediante la realización de la búsqueda electrónica previamente mencionada. El título, las palabras clave y el resumen

fueron evaluados según los criterios de inclusión y exclusión. Luego de la primera preselección, los artículos preseleccionados fueron leídos *in extenso* para realizar la selección final.

5.4.1.1 Criterios de Inclusión.

Ensayos clínicos aleatorizados que realicen endodoncia regenerativa en dientes permanentes inmaduros no vitales, que utilicen irrigación y medicación endodóntica variable en tipo y concentración que permita una comparación de efectividad, la cual se evaluará según la resolución de signos y síntomas, la adecuada cicatrización periapical de la lesión, el alargamiento de la raíz, engrosamiento de la pared dentinaria y respuesta a los test de sensibilidad/vitalidad pulpar. Estos estudios deberán tener como máximo diez años de antigüedad, ser atinentes al tema y no estar duplicados.

5.4.1.2 Criterios de Exclusión.

Se excluirán todos los estudios que tengan las siguientes características: i) estudios realizados en animales; ii) Estudios que no involucren dientes permanentes inmaduros tratados con endodoncia regenerativa. iii) estudios que involucren endodoncia regenerativa en dientes permanentes maduros. iv) estudios que no utilicen irrigación y medicación endodóntica; y v) revisiones sistemáticas.

5.4.2 Extracción y gestión de datos.

Se utilizó la aplicación web gratuita “Google Docs”, que facilita la interacción y revisión del tutor en tiempo real, además permite la organización y selección de artículos para su posterior síntesis de forma particular y general, con sus respectivas citas bibliográficas. Además, se generó un documento compatible con Excel (Microsoft office) para exportar el total de las referencias a una planilla. El total de referencias fueron examinadas por los revisores para su preselección.

Se realizó un flujograma del proceso de búsqueda indicando el número de artículos encontrados, preseleccionados y finalmente incluidos y excluidos. Se creó en la aplicación, resúmenes particulares en los que se plasmó la información de los estudios seleccionados de acuerdo a: Título del trabajo; Tipo de estudio; Autor; Año

de publicación; País del estudio; Edad y número de (los) pacientes del estudio; Irrigación(es) y medicamento(s) utilizados; Tipo de tratamiento regenerativo posterior; Porcentaje de efectividad. Posteriormente se sintetizaron los resultados mediante tablas resúmenes (Tabla 3 y 4).

5.4.3 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

El riesgo de sesgo para los ensayos clínicos aleatorizados fue evaluado mediante la Herramienta de Evaluación de riesgo de Sesgo (RoB 2 tools, del inglés "Risk of Bias Tools"), del Manual Cochrane, segunda edición. Este instrumento consta de dos partes en que aborda seis dominios específicos: Generación de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento, datos de resultados incompletos, notificación selectiva de los resultados y otros aspectos. Cada dominio incluye uno o más ítems específicos en una tabla de "Riesgo de sesgo". En la primera parte de la herramienta se incluye la descripción de qué sucedió en el estudio y en la segunda parte incluye la asignación de una valoración en relación al riesgo de sesgo para ese ítem, que pueden ser catalogados como: Bajo riesgo, alto riesgo y riesgo poco claro de sesgo. (Higgins JPT y cols., 2019; Sterne y cols., 2019) (Anexo 2 y 3).

5.4.4 Síntesis de los datos.

Se realizó una descripción numérica y narrativa en forma de resumen de los artículos encontrados, preseleccionados, seleccionados y excluidos junto con un flujograma de estrategia de búsqueda (Figura 2). Los resultados de búsqueda de los artículos fueron plasmados en un resumen particular aparte del resumen general.

Además, se evaluó el porcentaje de efectividad según los siguientes parámetros: Resolución de signos y síntomas; Adecuada cicatrización de la lesión periapical; Alargamiento de la raíz, engrosamiento de la pared dentinaria y respuesta a la sensibilidad/vitalidad pulpar. De acuerdo al porcentaje de efectividad de los tratamientos, se agruparon en: Totalmente Efectivo (100% - 75% de los objetivos); medianamente efectivo (75% - 40% de los objetivos); y No efectivo (menor o igual al 40% de los objetivos).

5.4.5 Generación de secuencia algorítmica para determinación de tasas de éxito.

Tanto para los criterios primarios, secundarios y terciarios se les asignaron coeficientes para evaluar de forma objetiva el éxito clínico de cada estudio. El cumplimiento del 100% en el criterio primario (evidencia de cicatrización ósea y desaparición de síntomas) equivalía a 20 puntos cada uno (40 puntos en total). El cumplimiento del 100% en el criterio secundario (evidencia de mayor longitud radicular y/o aumento de grosor en la pared dentinaria) equivalía a 10 puntos cada uno (20 puntos en total). El cumplimiento del 100% en el criterio terciario (respuesta positiva a los test de sensibilidad/vitalidad pulpar) equivalía a 5 puntos. El puntaje es directamente proporcional al porcentaje cumplido en cada criterio.

De esta forma obtuvimos un puntaje para cada estudio, con un máximo logable de 65 puntos. La asignación de estos puntajes nos permitió catalogar cada intervención como efectiva (65 - 48,7 puntos), medianamente efectiva (48,6 - 26 puntos), no efectiva (25 puntos o menos). A partir de lo anterior, se realizó la comparación y evaluación de los diferentes estudios, tanto por separado, como en conjunto (la explicación de la determinación de los intervalos de puntaje mencionados en este párrafo, se indica en el punto 5.4.6).

Para catalogar un tratamiento de endodoncia regenerativa como efectivo, es requisito cumplir al menos con el primer criterio de forma exitosa, el cual es considerado clínicamente como esencial para que la TER sea efectiva, tomando como base el planteamiento protocolar de la AAE (AAE Clinical guide, 2015).

El éxito clínico era considerado a partir del 75% de los 40 puntos disponibles en el criterio primario, es decir, por lo menos 30 puntos (Figura 1).

Por otra parte, los criterios secundarios y terciarios son catalogados como deseables, mas no esenciales.

5.4.6 Determinación evaluativa del puntaje.

Los puntajes fueron definidos tomando como base referencial, el porcentaje de parámetros evaluados que son cubiertos en el caso de una apexificación exitosa

(que es justamente el tratamiento a reemplazar en la proposición de los cambios endodónticos actuales y de este estudio), la cual lograría eventualmente un 40% de los parámetros clínicos obtenidos por una TER exitosa: *evidencia de cicatrización ósea y desaparición de signos y síntomas*.

Por lo anterior, y tomando como base los 65 puntos máximos logrables para cada investigación, se consideró un porcentaje menor al 40% de los puntos como una intervención no efectiva (menor a 25 puntos), un porcentaje entre 40% y 75% como medianamente efectiva (26-48,6 puntos) y un porcentaje entre 75% y 100% como efectiva (48,7 puntos o más).

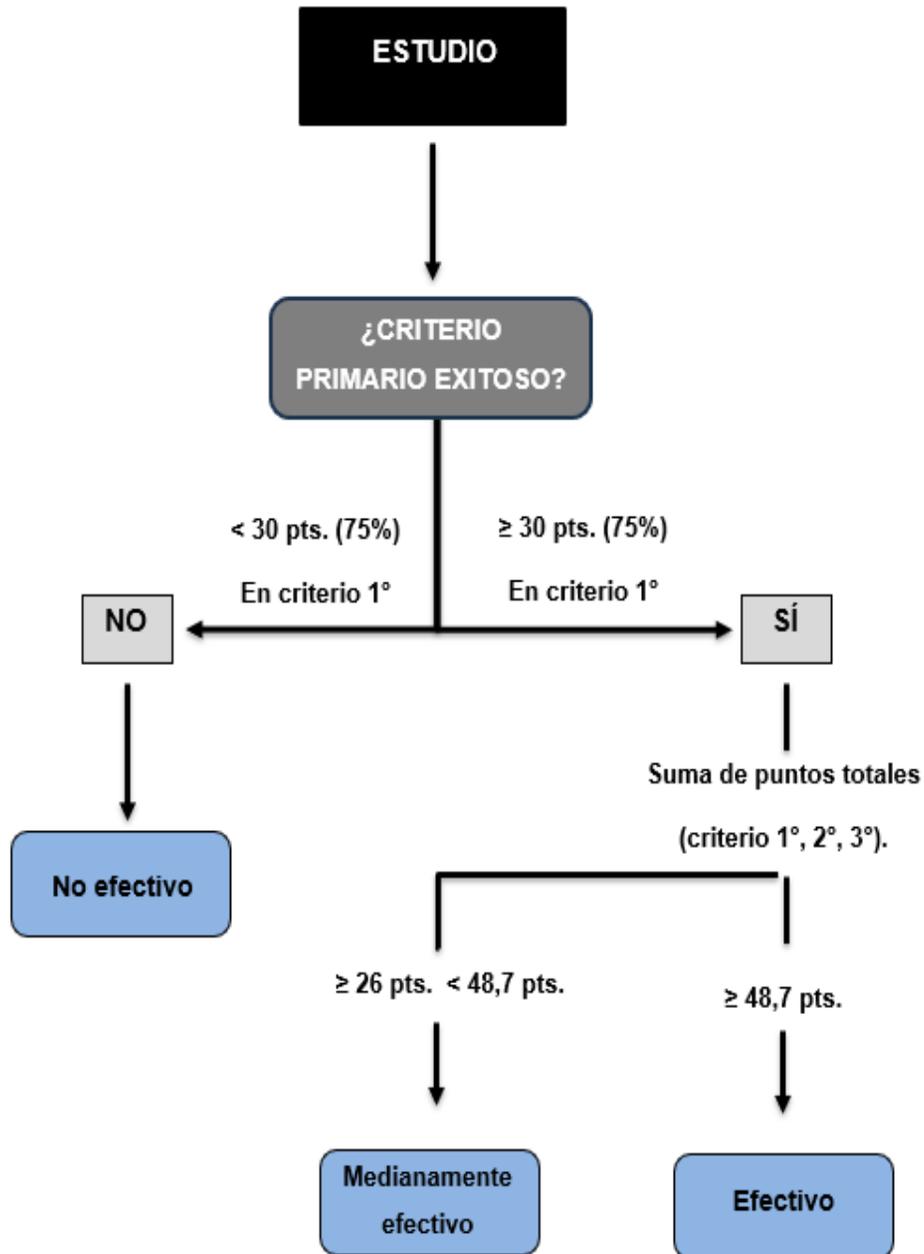


Figura 1 - Algoritmo de categorización según tasa de éxito de las intervenciones.

Fuente: Elaboración propia.

6. RESULTADOS.

6.1 Descripción de los estudios

6.1.1 Resultados de búsqueda.

Un total de 315 registros fueron recuperados de la búsqueda electrónica. De estos, 106 estudios estaban repetidos.

Luego de eliminar los duplicados, dos revisores (S. A. y M. A.) examinaron independientemente los títulos y resúmenes de 209 registros, excluyendo 146 que no cumplían con los criterios de inclusión. Se realizó la lectura y análisis *in extenso* de los 63 artículos restantes, excluyendo 43 estudios por el motivo de no atingencia al tema, llegando a 20 artículos seleccionables. Los textos completos de estos 20 artículos fueron evaluados por los revisores y, luego de discusión y acuerdos, siete artículos fueron excluidos por diversas razones que se detallan en la (Tabla 2). Trece artículos entraron en la selección definitiva de esta revisión para su análisis (Figura 2).

Tabla 2 - Estudios excluidos y su motivo.

Estudio	Motivo de exclusión
Sabeti, M. y cols., 2020	Reporte de caso.
Arslan H. y cols., 2019	Hecho en dientes maduros.
Saoud T. y cols., 2014	Prospectivo de cohorte.
Parinyaprom, N.y cols., 2018	Habla de recubrimiento pulpar directo, no de TER.
EI-Kateb, N.y cols., 2020	Hecho en dientes maduros.
Ulusoy, A.y cols., 2019	Prospectivo de cohorte.
Marcia E. y cols., 2018	Mide sólo nivel de desinfección radicular y se realiza en dientes maduros.

TER: Terapia endodóntica regenerativa.

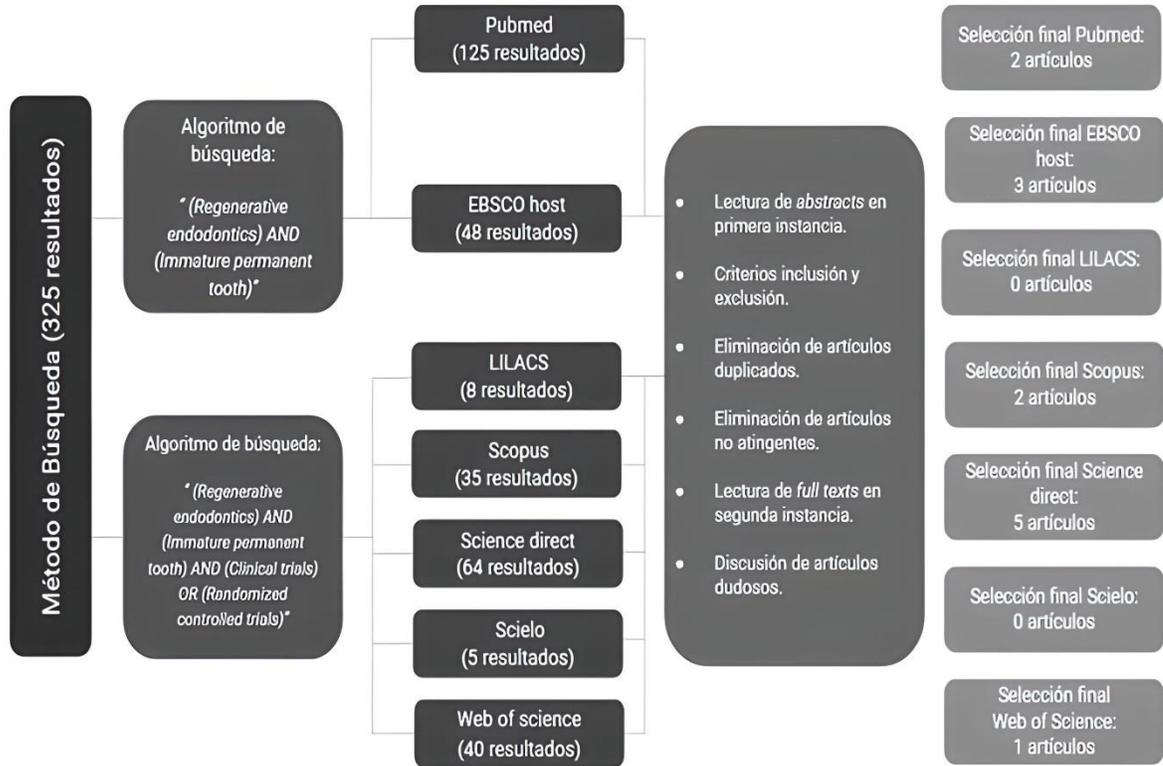


Figura 2 - Flujograma proceso de búsqueda. Fuente: Elaboración propia.

6.1.2 Diseño.

Todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática corresponden a ECAs (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; Saravanan P. y cols., 2017; Botero, T. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Nadhem M. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021).

Ocho ECAs tuvieron un diseño de estudio paralelo de dos brazos: Uno de control y otro de estudio (Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021). Tres estudios tuvieron tres brazos: Uno de control y dos de estudio (Nagy, M. y cols., 2014; Saravanan P. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017). Solamente un estudio tuvo cuatro

brazos: Uno de control y tres de estudio (Narang I. y cols., 2015). Por otra parte, otra investigación tuvo un diseño con dos grupos que a su vez tenían dos subgrupos siendo: Dos brazos de control y dos de estudio (Nadhem M. y cols., 2020).

En relación al tiempo de seguimiento, solamente un estudio tuvo un seguimiento de 9 meses (Nadhem M. y cols., 2020), seis estudios tuvieron un seguimiento de 12 meses (Jiacheng L. y cols., 2015; Saravanan P. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Botero, T. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019), dos estudios fueron seguidos durante 18 meses (Nagy, M. y cols., 2014; Narang I. y cols., 2015), otros dos estudios tuvieron un promedio de seguimiento de 26 meses (Xijun J. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2021), un estudio fue seguido durante 36 meses (Meschi, N. y cols., 2021) y otro estudio durante 48 meses (De Jesús A. y cols., 2020) (ver Tabla 3).

El cálculo del tamaño de la muestra fue reportado por siete estudios (El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; Nadhem M. y cols., 2020; Meschi, N. y cols. 2021; Xijun J. y cols., 2021), mientras que el resto no reporta argumentos para la elección del tamaño de la muestra. (Nagy, M. y cols., 2014; Narang I. y cols., 2015; Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020)

Cuatro estudios fueron realizados en Egipto (Nagy, M. y cols., 2014; El Sheshtawy A y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; Nadhem M. y cols., 2020). Tres estudios en China (Jiacheng L. y cols., 2015; Xijun J. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2021). Otros tres estudios en India (Narang I. y cols., 2015; Saravanan P. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017). Uno en Bélgica (Meschi, N. y cols., 2021), otro en Brasil (De Jesús A. y cols., 2020) y otro en USA (Botero, T. y cols., 2017) (ver Tabla 4).

Doce de las trece investigaciones fueron aprobadas por un comité de ética y todas ellas solicitaron la firma de un consentimiento informado por escrito antes del inicio del tratamiento por parte de los participantes y/o sus tutores legales, en caso de que los primeros fuesen menores de edad. Un estudio no reportó información con respecto a la existencia de un comité de ética (Hazim M. y cols., 2019).

Seis estudios declaran estar financiados por sus instituciones (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; Saravanan P. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Nadhem M. y cols., 2020), mientras que otros cuatro estudios declaran estar financiados por instituciones externas (Botero, T. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021). Por otra parte, tres estudios no reportan información respecto al financiamiento (Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; Meschi, N. y cols., 2021). Los autores de los trece artículos niegan tener algún conflicto de interés.

6.1.3 Participantes.

En cuanto al tamaño de las muestras, teniendo como base a los dientes reportados por cada estudio, ocho estudios presentan menos de 30 dientes analizados: Meschi, N. y cols., 2021 (29 dientes), Botero, T. y cols., 2017 (25 dientes), Narang I. y cols., 2015 (20 dientes), Hazim M. y cols., 2019 (25 dientes), De Jesús A. y cols., 2020 (11 dientes), Saravanan P. y cols., 2017 (25 dientes), Nadhem M. y cols., 2020 (28 dientes), El Sheshtawy A y cols., 2017 (22 dientes). Tres estudios presentan entre 30 y 60 dientes: Nagy, M. y cols., 2014 (36 dientes), Xijun J. y cols., 2017 (43 dientes), Shivashankar, V. y cols., 2017 (60 dientes). Dos estudios presentan más de 60 dientes: Xijun J. y cols., 2021 (76 dientes), Jiacheng L. y cols., 2015 (118 dientes). Por lo que esta revisión analiza un total de 518 dientes intervenidos (ver Tabla 3).

Con relación al tipo de dientes tratados, en cuatro estudios se informa del tratamiento de sólo dientes anteriores (Nagy, M. y cols., 2014; El Sheshtawy A. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020). En otros cuatro estudios se tratan dientes anteriores y premolares (Jiacheng L. y cols., 2015; Xijun J. y cols., 2017; Nadhem M. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021). Por otra parte, en un estudio se tratan molares y premolares (Botero, T. y cols., 2017). En cuatro estudios no se entrega información con respecto al tipo de diente en tratamiento (Narang I. y cols., 2015; Saravanan P. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2021) (ver Tabla 3).

El rango de edad de los pacientes que participaron en los trece artículos osciló entre los 6 a 28 años. Cinco artículos tuvieron un límite mínimo de edad de 6 años (Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Meschi, N. y cols., 2021), por otra parte, cuatro artículos tuvieron un límite máximo de edad igual o mayor a 20 años (Narang I. y cols., 2015; Shivashankar, V. y cols., 2017; Botero, T. y cols., 2017; Meschi, N. y cols., 2021). Dos de los artículos no expresaron claramente el rango de edad, estableciendo un promedio de 9,82 años (Xijun J. y cols., 2017) y de 12,66 años (El Sheshtawy A. y cols., 2017). Todos los artículos restantes informaron claramente el rango de edad en los pacientes incluidos, siendo de 6-25 años en la publicación Meschi, N. y cols., 2021; de 7-15 años en la publicación Xijun J. y cols., 2021; de 6-18 años en la publicación Jiacheng L. y cols., 2015; de 6-25 años en la publicación Botero, T. y cols., 2017; de 6-20 años en la publicación Narang I. y cols., 2015; de 8-14 años en la publicación Hazim M. y cols., 2019; de 7-17 años en la publicación De Jesús A. y cols., 2020; de 7-16 años en la publicación Saravanan P. y cols., 2017; de 9-13 años en la publicación Nagy, M. y cols., 2014; de 7-13 años en la publicación Nadhem M. y cols., 2020 y de 6-28 años en la publicación Shivashankar, V. y cols., 2017 (ver Tabla 3).

Nueve estudios incluyeron tanto hombres como mujeres en su investigación, pero en diferentes proporciones (Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Botero, T. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; Nadhem M. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021). Cuatro estudios no reportaron esta información y hablan de "sujetos" o "pacientes" a modo general (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; De Jesús A. y cols., 2020).

Todos los estudios incluyeron a pacientes con necesidad de tratamiento endodóntico en al menos un DPI no vital, con o sin presencia de lesión periapical. En relación a la etiología de la necrosis pulpar, dos estudios incluyeron dientes con necrosis pulpar generada solamente por TDA (Xijun J. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020). Dos estudios incluyeron como etiología TDA y anomalías anatómicas (El Sheshtawy A y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2021) y otros dos estudios incluyeron TDA y lesión de caries (Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019).

Tres estudios incluyeron tanto TDA, lesión de caries y anomalías anatómicas como etiología de necrosis pulpar (Botero, T. y cols., 2017; Nadhem M. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021). Por otra parte, cuatro estudios no especificaron la etiología de la necrosis pulpar de los pacientes incluidos (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; Saravanan P. y cols., 2017) (ver Tabla 3).

6.1.4 Intervenciones.

6.1.4.1 Irrigantes.

En relación al tipo de irrigación, once de trece estudios irrigan con Hipoclorito (a diferentes concentraciones) (Nagy, M. y cols., 2014; Narang I. y cols., 2015; Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021). Por otra parte, diez de trece estudios irrigan con suero, (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Nadhem M. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021) y otro estudio no especifica el tipo de irrigación además del EDTA 17% (Xijun J. y cols., 2021).

Si bien, la mayoría de los estudios utilizan el Hipoclorito, estos varían tanto en sus volúmenes como en sus concentraciones. En relación a su volumen, ocho investigaciones irrigan con 20 ml (Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021), un estudio irriga con 10 ml (Nagy, M. y cols., 2014), mientras que dos de ellos no especifican (Narang I. y cols., 2015; Shivashankar, V. y cols., 2017). Ahora bien, en relación a sus concentraciones, al ser muy variables, las agruparemos en dos grupos. Ocho estudios utilizan concentraciones entre 1,25% y 3%: Meschi, N. y cols., 2021 (1,5%), Jiacheng L. y cols., 2015 (1,5%), Botero, T. y cols., 2017 (2,5%), Narang I. y cols., 2015 (2,5%), Hazim M. y cols., 2019 (2%), Saravanan P. y cols., 2017 (3%), Nagy, M. y cols., 2014 (2,6%), Xijun J. y cols., 2017 (1,25%) y tres estudios utilizan concentraciones de Hipoclorito mayores al 3%: De Jesús A. y cols.,

2020 (6%), El Sheshtawy A y cols., 2017 (5,25%), Shivashankar, V. y cols., 2017 (5,25%).

Si bien un estudio relata no utilizar otro irrigante aparte del Hipoclorito (Narang I. y cols., 2015), la mayoría de estas intervenciones utilizan Hipoclorito sumado a otro(s) irrigante(s). Ocho estudios irrigan adicionalmente con EDTA 17% para conseguir una adecuada liberación de los factores de crecimiento (Jiacheng L. y cols., 2015; El Sheshtawy A y cols., 2017; Botero, T. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020 Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021). De estos ocho estudios, hay tres que utilizan EDTA 17% tanto para permitir la liberación de factores de crecimiento como para permitir también una adecuada penetración de la medicación intracanal (Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019).

Otros dos estudios irrigan además con Clorhexidina al 2% (Saravanan P. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020) (ver Tabla 3).

6.1.4.2 Medicamentos.

En relación a los medicamentos utilizados en los estudios, ocho estudios utilizaron pasta tri-antibiótica (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020). Seis de aquellos ocho estudios, utilizaron como antibióticos: Ciprofloxacino, Metronidazol, Minociclina (Nagy, M. y cols., 2014; Saravanan P. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020). Uno de los estudios, utilizó: Ciprofloxacino, Metronidazol, Clindamicina (Jiacheng L. y cols., 2015) y otro de los estudios utilizó pasta tri-antibiótica sin especificar los antibióticos utilizados (Narang I. y cols., 2015). En relación a la pasta bi-antibiótica, sólo fue utilizada en uno de los trece estudios (Metronidazol y ciprofloxacino) (Saravanan P. y cols., 2017).

El Hidróxido de calcio, fue utilizado como medicación en cuatro estudios (Xijun J. y cols., 2017; Botero, T. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021). Otro estudio utilizó Clorhexidina en gel 2% (De Jesús A. y cols.,

2020). Un estudio no especifica el tipo de medicación (Xijun J. y cols., 2021) (ver Tabla 3).

6.1.4.3 Andamios.

En relación a los andamios utilizados, 10 de los estudios utiliza por lo menos en un brazo, sólo el coagulo sanguíneo (Cs) (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Nadhem M. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021). Cinco estudios utilizan en al menos un brazo, coágulo sanguíneo + malla colágena (Cs(m)) (Botero, T. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021). Dos estudios, utilizan para al menos un brazo, colágeno + Fibrina rica en plaquetas (PRF) (Narang I. y cols., 2015; Hazim M. y cols., 2019), dos estudios utilizan colágeno + Plasma rico en plaquetas (PRP) (Narang I. y cols., 2015; Hazim M. y cols., 2019). Tres estudios incluyen coagulo sanguíneo + PRF (Narang I. y cols., 2015; Shivashankar, V. y cols., 2017; Nadhem M. y cols., 2020). Dos estudios incluyen coagulo sanguíneo + PRP (El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017). Un estudio utiliza coagulo sanguíneo + fibrina rica en plaquetas y leucocitos (LPRF) (Meschi, N. y cols., 2021) y un estudio incluye coagulo sanguíneo + Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (Nagy, M. y cols., 2014) (ver Tabla 3).

Tabla 3 - Estudios seleccionados y datos extraídos.

Estudio	Participantes				Tiempo Seguimiento	Intervención			
	Rango etario	N° dientes	Etiología Necrosis	Tipo diente		Irrigación	Medicación	Andamio	Restauración
Meschi, N. y cols., 2021	6-25 Años	29	TDA, caries, anomalía anato.	Ant. Y PM.	36 meses	NaClO 1.5%, Suero, EDTA 17%	Ca(OH) ₂ ,	CS (m) + MTA / CS + LPRF + MTA	VI, RC.
Xijun J. y cols., 2021	7-15 Años	76	TDA, anomalía anato	No Informa	26 meses	No específica + EDTA 17 %	No específica tipo.	CS (m) + MTA / CS + MTA	VI.
Jiacheng L. y cols., 2015	6-18 Años	118	No informa	Ant. Y PM	12 meses	NaClO 1.5%, suero, EDTA 17%	Ca(OH) ₂ , + Pasta ATB triple (cirpro., metron., clinamic..)	CS + MTA / Apex. (Ca(OH) ₂)	VI, RC.
Botero, T. y cols., 2017	6-25 Años	25	TDA, caries, anomalía anato.	PM y M.	12 meses	NaClO 2,5%, suero, EDTA 17%	Ca(OH) ₂ .	CS + MTA / CS (m) + MTA	VI.
Narang I. y cols., 2015	6-20 Años	20	No informa	No informa	18 meses	NaClO 2,5%.	Pasta ATB triple (no especif.)	CS + MTA / CS + PRF + MTA / PRP (m) + MTA / Apex. (MTA).	VI, RC.
Hazim M. y cols., 2019	8-14 Años	26	TDA, caries	Ant.	12 meses	NaClO 2%, suero, EDTA 17%	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.)	PRF (m) + MTA / PRP (m) + MTA	VI.

De Jesús A. y cols., 2020	7-17 Años	11	TDA	Ant.	48 meses	NaClO 6%, suero, CHX 2%, EDTA 17%, Na ₂ S ₂ O ₃ 5%.	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.), Ca(OH) ₂ , CHX gel 2%	CS (m) + MTA	RC.
Saravana n P. y cols., 2017	7-16 Años	25	No informa	No informa	12 meses	NaClO 5%, CHX 2%	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.), Pasta ATB doble (cirpro., Metron).	CS + MTA / Apex. (MTA)	VI, RC.
Nagy, M. y cols., 2014	9-13 Años	36	No informa	Ant.	18 meses	NaClO 2,6% , suero.	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.).	CS + MTA / CS + FGF + MTA / Apex. (MTA)	VI, RC.
Nadhem M. y cols., 2020	7-13 Años	28	TDA, caries, anomalía anatom.	Ant. Y PM	8 meses	Suero	Ca(OH) ₂ .	CS + PRF + MTA / Apex (MTA)	RC.
Xijun J. y cols., 2017	Promedio 9,82 Años	43	TDA	Ant. Y PM	26 meses	NaClO 1,5%, EDTA 17%, Suero.	Ca(OH) ₂ .	CS + MTA / CS (m) + MTA	VI, RC.
Ei Sheshtaw y A y cols., 2017	Promedio 12,66 años	26	TDA, anomalía anatom.	Ant.	12 meses	NaClO 5,25%, Suero, EDTA 17%	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.)	CS + MTA / CS + PRP + MTA	VI, RC.
Shivashan kar, V. y cols., 2017	6-28 Años	60	TDA, caries	No informa	12 meses	NaClO 5,25%, Suero.	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.),	CS / CS + PRF / CS + PRP	VI.

Ca(OH)₂: Hidróxido de calcio; MTA: Agregado de trióxido mineral; NaOCl: Hipoclorito de sodio; CHX: Gluconato de clorhexidina; Cs: Coágulo sanguíneo; Cs(m): Coágulo sanguíneo + malla colágena; PRF: Fibrina rica en plaquetas; LPRF: Fibrina rica en plaquetas y leucocitos; PRP: Plasma rico en plaquetas; FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos; CHP: Pasta de CHX + Hidróxido de calcio; Apex.: Apexificación; TAP: Terapia tri-antibiótica; DAP: Terapia bi-antibiótica; TDA: Trauma dentoalveolar; ANT: Diente anterior; PM: Premolar; M: Molar; Cipro: Ciprofloxacino; Metron: Metronidazol; Minocicl: Minociclina; Rest: Restauración; Vi: Vidrio ionómero; Rc: Resina compuesta.

6.2 Evaluación de criterios.

Para evaluar las tasas de éxito en los diferentes tratamientos fue necesario generar un algoritmo con el fin de objetivizar las mediciones incluidas en el presente trabajo (Figura 1). En cada uno de los estudios de esta revisión se evaluaron los cinco parámetros propuestos por la AAE: *Desaparición de síntomas; Cicatrización periapical; Mayor longitud radicular; Aumento grosor dentinario; Respuesta positiva a test de sensibilidad/vitalidad pulpar*. Los cuales, a su vez, fueron divididos en criterios primarios, secundarios y terciarios.

- ❖ **Primarios:** Evidencia de cicatrización ósea y desaparición de síntomas.
- ❖ **Secundarios:** La evidencia de una mayor longitud radicular y/o aumento de grosor en la pared dentinaria de la raíz.
- ❖ **Terciarios:** La respuesta positiva a los test de sensibilidad/vitalidad pulpar.

Es importante mencionar que se evaluó la inclusión del *cierre apical*, como un sexto parámetro a estudiar, sin embargo, al ser un resultado no analizado por doce de los trece estudios y, teniendo en cuenta que la única investigación que sí incluyó este parámetro no planteó metodologías de evaluación claras, ni especificó resultados (Botero, T. y cols., 2017), sumado a la nula respuesta por parte de los autores vía e-mail para solicitar estos datos, se decidió no incluirlo dentro de los criterios, analizando finalmente los cinco parámetros determinados por la AAE.

6.2.1 Metodología de evaluación crítica.

Para la evaluación de los diferentes niveles de criterios se utilizaron metodologías variadas según el estudio. En relación a la *resolución de signos y síntomas*, se utilizó una evaluación clínica por parte de odontólogos en los trece estudios, donde se analizó: presencia de dolor espontáneo, a la percusión y a la palpación, inflamación, presencia de tracto sinusal, movilidad y decoloración dentaria. (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Naranu I. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017;

Shivashankar, V. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Nadhem M. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021).

En relación a la cicatrización periapical, a la evaluación de la longitud radicular y al aumento de grosor dentinario, se utilizaron criterios imagenológicos, siendo la radiografía periapical utilizada en los trece estudios. (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Nadhem M. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021). En tres estudios, además de este tipo de radiografía, utilizaron tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) (Jiacheng L. y cols., 2015; El Sheshtawy A y cols., 2017; Meschi, N. y cols., 2021).

Para el análisis imagenológico, siete estudios utilizaron un software llamado "IMAGE-J" (Nagy M. y cols., 2014; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021). Otro estudio utilizó el software "Ez3D2009" (Jiacheng L. y cols., 2015), otro el software "Optime" (Narang I. y cols., 2015) y otro estudio utilizó el programa "MOTIC IMAGES PLUS 2.0 ML" (Nadhem M. y cols., 2020). Los tres estudios restantes hicieron el análisis radiográfico de forma manual posterior a la digitalización de las radiografías periapicales (Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017)

Para la evaluación de la sensibilidad pulpar se utilizó un instrumento denominado vitalómetro o tester eléctrico, el cual fue utilizado solamente en cinco de los trece estudios (Shivashankar, V. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021). Esta prueba, nos permite valorar si hay o no respuesta a un estímulo generado, por lo que la *vitalidad* no fue analizada ya que se requiere realizar otro tipo de pruebas (oximetría de pulso o flujometría por láser Doppler) (ver Tabla 4).

6.3 Proceso de aleatorización.

6.3.1 Generación y ocultación de la secuencia de aleatorización.

La secuenciación de la aleatorización fue realizada y claramente descrita en nueve estudios (Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; Nadhem M. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021), en donde los métodos utilizados fueron; “método del sobre” en tres (Jiacheng L. y cols., 2015; Xijun J. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2021); utilización de un programa numérico digital para otros cinco (Botero, T. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Nadhem M. y cols., 2020) y un estudio utilizó el método de la moneda (Hazim M. y cols., 2019). Por otra parte, tres estudios indican que realizaron la aleatorización, sin embargo, no aportan información de cómo fue realizada (Nagy, M. y cols., 2014; Narang I. y cols., 2015; De Jesús A. y cols., 2020). Uno de los estudios no pudo ser aleatorizado a pesar de que su diseño original si lo contemplaba, debido al incumplimiento de los pacientes (Meschi, N. y cols., 2021) (Ver Tabla 4).

6.3.2 Cegamiento de los participantes.

Seis estudios no aportan información con respecto al cegamiento de los pacientes (Nagy, M. y cols., 2014; Narang I. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021). Un estudio reporta la imposibilidad de cegar a los pacientes debido al incumplimiento de los mismos (Meschi, N. y cols., 2021). Por otra parte, un estudio reporta la imposibilidad de cegar a pacientes por la naturaleza del tratamiento, en donde se debe realizar extracción periférica de volumen de sangre (El Sheshtawy A y cols., 2017). En tres estudios, se aporta información clara con respecto al cegamiento exitoso exclusivamente de los pacientes, no de evaluadores (Saravanan P. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019). Solamente en un estudio se aporta información clara con respecto al cegamiento exitoso tanto de los pacientes, como de los evaluadores (Shivashankar, V. y cols., 2017). En dos

estudios no se aporta información con respecto al cegamiento ni de pacientes ni de evaluadores (Jiacheng L. y cols., 2015; Nadhem M. y cols., 2020) (ver Tabla 4).

6.3.3 Cegamiento del evaluador.

En relación al cegamiento de los evaluadores, siete estudios reportan claramente el cegamiento de los evaluadores (Nagy, M. y cols., 2014; Narang I. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021). En un estudio, no se aporta información clara con respecto a su cegamiento (Saravanan P. y cols., 2017). Por otra parte, tres estudios reportan la imposibilidad de cegar a evaluadores por la naturaleza del tratamiento, en donde se debe realizar extracción periférica de volumen de sangre (El Sheshtawy A y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020), en todos ellos se incluyen posteriormente analistas ciegos. En dos estudios no se aporta información con respecto al cegamiento ni de pacientes ni de evaluadores (Jiacheng L. y cols., 2015; Nadhem M. y cols., 2020) (ver Tabla 4).

Tabla 4 - Información relativa al diseño y a los participantes de los estudios.

Estudio	Año y país	Método evaluación	Método Aleatorización	Cegamiento	% General de abandono
Meschi, N. y cols., 2021	Bélgica (2021)	Clínica,Rx periapical, Software "ImageJ", CBCT.	No posible	Evaluadores	15%
Xijun J. y cols., 2021	China (2021)	Clínica,Rx periapical, Software "ImageJ", tester eléctrico.	Método del sobre	Evaluadores	5%
Jiacheng L. y cols., 2015	China (2015)	Clínica,Rx periapical, Software "Ez3D2009", CBCT	Método del sobre	No realizado	23%
Botero, T. y cols., 2017	USA (2017)	Clínica,Rx periapical, comparación manual.	Programa numérico digital	Evaluadores	20%
Narang I. y cols., 2015	India (2015)	Clínica,Rx periapical, Software "Optime"	No entrega información	Evaluadores	0%
Hazim M. y cols., 2019	Egipto (2019)	Clínica,Rx periapical, Software "ImageJ"	Método de la moneda	Pacientes y padres	4%
De Jesús A. y cols., 2020	Brasil (2020)	Clínica,Rx periapical, Software "ImageJ", tester eléctrico.	No entrega información	Analista	0%

Saravanan P. y cols., 2017	India (2017)	Clínica,Rx periapical, comparación manual.	Programa numérico digital	Pacientes y padres	28%
Nagy, M. y cols., 2014	Egipto (2014)	Clínica,Rx periapical, Software "ImageJ"	No entrega información	Evaluadores	20%
Nadhem M. y cols., 2020	Egipto (2014)	Clínica,Rx periapical, programa "MOTIC IMAGES PLUS 2.0 M2"	Programa numérico digital	No realizado	0%
Xijun J. y cols., 2017	China (2017)	Clínica,Rx periapical, Software "ImageJ", tester eléctrico.	Método del sobre	Evaluadores	7%
EI Sheshtawy A y cols., 2017	Egipto (2017)	Clínica,Rx periapical, Software "ImageJ", CBCT, , tester eléctrico.	Programa numérico digital	Analista	0%
Shivashan kar, V. y cols., 2017	India (2017)	Clínica,Rx periapical, comparación manual, tester eléctrico.	Programa numérico digital	Evaluadores, analistas y pacientes.	10%

Rx: Radiografía; CBCT: Tomografía computarizada de haz cónico.

6.4 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Luego de la utilización de la herramienta evaluativa para riesgo de sesgo RoB 2 tools. Ocho estudios presentan “bajo riesgo de sesgo” (Narang I. y cols., 2015; Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Nadhem M. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021). Un estudio presenta “algunas preocupaciones” (Nagy, M. y cols., 2014) y cuatro estudios presentan “alto riesgo de sesgo” (Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; Meschi, N. y cols., 2021;). El riesgo de sesgo de los estudios incluidos está graficado y resumido en la Tabla 5.

Tabla 5 - Resumen del riesgo de sesgo.

Uniqúe ID	Experimental	Comparator	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
(Meschi, N. y cols., 2021)	CS (m) + LPRF	CS (m)	1	!	!	•	•	•	!	• Low risk
(Xijun J. y cols., 2021)	CS (m)	CS	1	•	•	•	•	•	•	! Some concerns
(Jiacheng L. y cols., 2015)	CS	APEX	1	!	•	!	•	•	!	• High risk
(Tatiana M. y cols., 2017)	CS (m)	CS	1	!	•	!	•	•	!	
(Naranu I. y cols., 2015)	PRF / PRP / CS	APEX	1	•	•	•	•	•	•	D1 Randomisation process
(Hazim M. y cols., 2019).	PRF	PRP	1	•	•	•	•	•	•	D2 Deviations from the intended interventions
(De Jesús A. y cols., 2020)	CS (m)	CS (m)	1	•	•	•	•	•	•	D3 Missing outcome data
(Saravanan P. y cols., 2017)	CS	APEX	1	!	•	!	•	•	!	D4 Measurement of the outcome
(Mohamed M. y cols., 2014)	CS / CS + FGF	APEX	1	•	•	!	•	•	!	D5 Selection of the reported result
(Nadhem M. y cols., 2020)	PRF	APEX	1	•	•	•	•	•	•	
(Xijun J. y cols., 2017)	CS (m)	CS	1	•	•	•	•	•	•	CS: Coágulo sanguíneo
(El Sheshtawy A y cols., 2017)	CS + PRP	CS	1	•	•	•	•	•	•	CS (m): Coágulo sanguíneo con malla de colágeno
(Vaundara Y. y cols., 2017)	PRF / PRP	CS	1	•	•	•	•	•	•	LPRF: Fibrina rica en plaquetas y leucocitos

APEX: Apexificación
PRF: Fibrina rica en plaquetas
PRP: Plasma rico en plaquetas

7. Efectividad de tratamientos

Para evaluar la efectividad de las diferentes intervenciones, como se explicó con anterioridad, se analizan cinco parámetros: *Desaparición de signos y síntomas, cicatrización periapical, mayor longitud radicular, aumento grosor dentinario y respuesta positiva a test de sensibilidad/vitalidad pulpar.*

7.1 Efectividad en criterios primarios

En relación a los criterios primarios, uno de los parámetros a evaluar es la *desaparición de signos y síntomas*. En once de los estudios, desaparecieron en el 100% de los casos de todos sus brazos (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; Saravanan P. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017; Botero, T. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Nadhem M. y cols., 2020; Meschi, N. y cols., 2021; Xijun J. y cols., 2021), mientras que en dos estudios, el porcentaje de resolución de signos y síntomas, fue como mínimo del 85% en algún brazo (El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017) (ver Tabla 6).

Ahora bien, en relación al parámetro de cicatrización periapical, siete estudios lograron plenamente el 100% de éxito en todos sus brazos (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; El Sheshtawy A y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Nadhem M. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021). Por otra parte, en tres investigaciones, el mínimo porcentaje de cicatrización periapical en alguno de sus brazos fue de 75% (Botero, T. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Meschi, N. y cols., 2021) y solamente en una intervención fue menor al 75% (Narang I. y cols., 2015). Por otra parte, en uno de los estudios no se evalúa este parámetro (Saravanan P. y cols., 2017) y en otro estudio se manifiesta que no hay diferencias entre los grupos sin entregar porcentajes ni resultados de la cicatrización periapical (Xijun J. y cols., 2017) (ver Tabla 6).

7.2 Efectividad en criterios secundarios

Si evaluamos los parámetros analizados en los criterios secundarios, en cuanto al *aumento de longitud radicular*, se evaluó dicotómicamente el porcentaje de los sujetos que tuvieron o no crecimiento radicular independientemente del brazo del estudio. Solamente en tres intervenciones, se logró un crecimiento radicular en el 100% de los sujetos analizados, en todos los brazos (Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Meschi, N. y cols., 2021). En dos estudios, el crecimiento radicular en por lo menos alguno de sus brazos estuvo entre el 21-99% (Jiacheng L. y cols., 2015; Shivashankar, V. y cols., 2017). En cuatro estudios, el crecimiento

radicular mínimo en alguno de sus brazos fue menor o igual a 20% (sin llegar a 0%) (Hazim M. y cols., 2019; De Jesús A. y cols., 2020; Nadhem M. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021). Por otra parte, en dos estudios, al menos un brazo tuvo 0% de crecimiento radicular (Nagy, M. y cols., 2014; Narang I. y cols., 2015). En otro estudio incluso, existió un brazo con un decrecimiento radicular en un 3,11% de los sujetos, disminuyendo la longitud de su raíz con respecto a las mediciones iniciales (Saravanan P. y cols., 2017). En un estudio, este parámetro no fue analizado (Botero, T. y cols., 2017) (ver Tabla 6).

Con respecto al parámetro de *aumento del grosor dentinario*, en uno de los estudios, el aumento en grosor dentinario se pudo observar en el 100% de los sujetos (El Sheshtawy A y cols., 2017). En cinco de los demás estudios, tuvo resultados positivos con más del 50% de los sujetos, en al menos un brazo (sin llegar al 100%) (Jiacheng L. y cols., 2015; Narang I. y cols., 2015; Xijun J. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Meschi, N. y cols., 2021). En cuatro de los estudios restantes, los resultados positivos para el aumento del grosor dentinario, no superó el 50% de los sujetos (Nagy, M. y cols., 2014; Nadhem M. y cols., 2020; De Jesús A. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021). En uno de los estudios, el grosor dentinario fue de 0% para todos los individuos (Hazim M. y cols., 2019). En dos estudios, este parámetro no fue evaluado (Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017). (Ver Tabla 6).

7.3 Efectividad en criterios terciarios

En relación a la *evaluación de la respuesta al test de sensibilidad /vitalidad pulpar*, este ítem fue solamente evaluado en cinco estudios (Xijun J. y cols., 2017; El Sheshtawy A. y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021). Cuatro de los cinco estudios tuvieron por lo menos una respuesta positiva al test, sin embargo, solo en tres intervenciones, esta respuesta positiva fue en más de un 20% de los sujetos estudiados por brazo. (Xijun J. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020; Xijun J. y cols., 2021) (ver Tabla 6).

Tabla 6 - Puntaje y efectividad de criterios en lo particular y general de las intervenciones.

Estudio	Efectividad Criterios primarios (% casos)		Efectividad Criterios secundarios (% Promedio)		Efectividad Criterios terciarios (% casos)	Efectividad general
	Resolución Signos y síntomas	Cicatrización Osea	Aumento Longitud radicular	Aumento Grosor Dentinario	Respuesta + test sensibilidad/vitalidad pulpar	
Meschi, N. y cols., 2021	100% (20 pts.)	CS(m):100% (20 pts.)	Aumento en ambos (no informa %)	CS(m):76,8 % (7,7 pts.)	No evaluado	CS(m): MEDIANAMENTE EFECTIVO (47,7 pts.)
		CS + LPRF: 87% (17,4 pts.)		CS + LPRF: 22,3% (2,2 pts.)		CS + LPRF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (39,6 pts.)
Xijun J. y cols., 2021	100% (20 pts.)	100% (20 pts.)	CS(m): 14,8% (1,5 pts)	CS(m): 23,4% (2,3 pts.)	CS(m):32% (1,6 pts.)	CS(m): MEDIANAMENTE EFECTIVO (45,4 pts.)
			CS: 14,2% (1,4 pts.)	CS: 12,1% (1,2 pts.)	CS: 12% (0,6 pts.)	CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (43,2 pts.)
Jiacheng L. y cols., 2015	100% (20 pts.)	100% (20 pts.)	CS: 81,16% (8,1 pts.)	CS:82,6% (8,3 pts.)	No evaluado	CS: EFECTIVO (56,4 pts.)
			APEX.: 26,47% (2,6 pts.)	APEX.: 0%		APEX.: MEDIANAMENTE EFECTIVO (42,6 pts.)

Botero, T. y cols., 2017	100% (20 pts.)	APEX: 79% (15,8 pts.)	No Informado	No Informado	No evaluado	APEX: MEDIANAMENTE EFECTIVO (35,8 pts.)
		CS: 90,3% (18 pts.)				CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (38 pts.)
Narang I. y cols., 2015	100% (20 pts.)	APEX.: 58% (11,6pts.)	APEX.: 0%	APEX.: 0%	No evaluado	APEX.: MEDIANAMENTE EFECTIVO (31,6 pts.)
		CS: 60% (12 pts.)	CS: 40% (4 pts.)	CS: 50% (5 pts.)		CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (41 pts.)
		PRF: 98% (19,6 pts.)	PRF: 99% (9,9 pts.)	PRF: 60% (5 pts.)		PRF: EFECTIVO (54,5 pts.)
		PRP: 80% (16 pts.)	PRP: 40% (4 pts.)	PRP: 20% (2 pts.)		PRP: MEDIANAMENTE EFECTIVO (42 pts.)
Hazim M. y cols., 2019	100% (20 pts.)	100% (20 pts.)	PRP: 9,88% (1 pts.)	0%	No evaluado	PRP: MEDIANAMENTE EFECTIVO (41 pts.)
			PRF: 8,19% (0,8 pts.)			PRF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (40,8 pts.)

De Jesús A. y cols., 2020	100% (20 pts.)	100% (20 pts.)	TAP: 9,3% (0,9 pts.)	TAP: 4,5% (0,5 pts.)	TAP: 40% (2 pts.)	TAP: EFECTIVO (55,8 pts.)
			CHP: 17% (1,7 pts.)	CHP: 7,6% (0,8 pts.)	CHP: 17% (0,85 pts.)	CHP: MEDIANAMENTE EFECTIVO (43,35 pts.)
Saravana n P. y cols., 2017	100% (20 pts.)	No evaluado	TAP: 8,9% (0,9 pts.)	No evaluado	No evaluado	TAP: NO EFECTIVO (20,9 pts.)
			DAP: - 3,11 % (-0,3 pts.)			DAP: NO EFECTIVO (16,9 pts.)
			APEX.: 0,3% (0,03 pts.)			APEX.: NO EFECTIVO (20,03 pts.)
Nagy, M. y cols., 2014	100% (20 pts.)	100% (20 pts.)	APEX.: 0%	APEX.: 0%	No evaluado	APEX.: MEDIANAMENTE EFECTIVO (40 pts.)
			CS: 11,8% (1,2 pts.)	CS: 12,7% (1,3 pts.)		CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (42,5 pts.)
			CS+FGF: 12,4% (1,24 pts.)	CS+FGF: 11,6% (1,2 pts.)		CS+FGF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (42,44 pts.)

Nadhem M. y cols., 2020	100% (20 pts.)	100% (20 pts.)	G1- APEX: 16% (1,6 pts.)	G1-APEX: 1,16% (0,1 pts.)	No evaluado	G1-APEX: MEDIANAMENTE EFECTIVO (41,7 pts.)
			G1- PRF: 79% (7,9 pts.)	G1- PRF: 24,25% (2,4 pts.)		G1-PRF: EFECTIVO (50,3 pts.)
			G2- APEX: 43% (4,3 pts.)	G2-APEX: 0,15% (0,01 pts.)		G2-APEX: MEDIANAMENTE EFECTIVO (44,31 pts.)
			G2- PRF:55% (5,5 pts.)	G2- PRF:14,87 % (1,5 pts.)		G2-PRF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (47 pts.)
Xijun J. y cols., 2017	100% (20 pts.)	Sin diferencias entre grupos (relata efectividad, no informa %)	100% (10 pts.)	CS: 91% (9,1 pts.)	CS: 18% (0,9 pts.)	CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (40 pts.)
				CS (m): 86% (8,6 pts.)		CS(m): 33% (1,65 pts.)
EI Sheshtawy A y cols., 2017	CS: 88% (17,6 pts.)	100% (20 pts.)	100% (10 pts.)	100% (10 pts.)	0%	CS: EFECTIVO (57,6 pts.)
	PRP:85,7% (17,1 pts.)					PRP: EFECTIVO (57,1pts)

Shivashankar, V. y cols., 2017	PRF: 90% (18 pts.)	PRF: 75% (15 pts.)	PRF: 65% (6,5 pts.)	PRF: 70% (7 pts.)	PRF: 15% (0,8 pts.)	PRF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (47,3 pts.)
	CS: 100% (20 pts.)	CS: 80% (16 pts.)	CS: 83,7% (8 pts.)	CS: 93,3% (9,3 pts.)	CS: 13,3% (0,67 pts.)	CS: EFECTIVO (54 pts.)
	PRP: 100% (20 pts.)	PRP: 100% (20 pts.)	PRP: 73,7% (7,4 pts.)	PRP: 84,2% (8,4 pts.)	PRP: 15,8% (0,8 pts.)	PRP: EFECTIVO (56,6 pts.)

Cs: Coágulo sanguíneo; Cs(m): Coágulo sanguíneo + malla colágena; PRF: Fibrina rica en plaquetas; LPRF: Fibrina rica en plaquetas y leucocitos; PRP: Plasma rico en plaquetas; FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos; CHP: Pasta de CHX + Hidróxido de calcio; Apex.: Apexificación; TAP: Terapia tri-antibiótica; DAP: Terapia bi-antibiótica;

8. Discusión.

8.1 Resumen de principales resultados.

El objetivo de esta investigación fue realizar una comparación de la eficacia clínica en relación a la irrigación y medicación endodóntica intracanal a diferentes composiciones y concentraciones, por lo anterior, en cada uno de los estudios fue analizada tanto la irrigación como la medicación empleada, tomando como base parámetros incluidos en los criterios primarios, secundarios y terciarios nombrados anteriormente. Para esto, se seleccionó un total de trece estudios correspondientes a ensayos clínicos aleatorizados con no más de diez años de antigüedad, todos los tratamientos de endodoncia regenerativa fueron realizados en DPI no vitales.

El lograr la resolución adecuada y suficiente de los *criterios primarios*, fue considerada la base para un tratamiento efectivo. Dentro de estos criterios había dos parámetros a evaluar, por una parte, estaba el parámetro de *desaparición de signos y síntomas*, y por otra parte el parámetro de *evidencia de cicatrización ósea*. Con respecto al primero, en el 100% de los estudios se obtuvo una resolución de

signos y síntomas de por lo menos, un 85% de los casos. En relación al segundo, el 89% del total de las investigaciones, logró una cicatrización ósea evidente en por lo menos un 75% de los casos analizados, solamente un estudio no logró dicho porcentaje (Narang I. y cols., 2015) y dos estudios no entregaron información al respecto (Saravanan P. y cols., 2017; Xijun J. y cols., 2017) (ver Tabla 6). Teniendo en cuenta lo anterior, y en relación con las diferentes mediciones evaluativas del criterio primario, se alcanza un porcentaje de resolución de signos y síntomas, y de cicatrización ósea bastante alto, independiente del tipo de irrigación y medicación utilizada en las intervenciones.

Ahora bien, si analizamos los *criterios secundarios*, estos incluían igualmente dos parámetros a evaluar, los cuales eran la *evidencia de una mayor longitud radicular* y un *aumento de grosor en la pared dentinaria de la raíz*. A diferencia del criterio primario evaluado en el párrafo anterior, en este criterio en particular, los datos fueron más disímiles entre estudios. Si nos enfocamos en el parámetro de la eficacia en el aumento de la longitud radicular, solamente en el 30% de los estudios se logró superar el 75% de eficacia. Por otra parte, analizando el parámetro del grosor de la pared dentinaria, solamente en el 39% de los estudios se logró superar el 75% de eficacia (ver Tabla 6). El porcentaje de éxito del criterio secundario fue notablemente menor que el criterio primario, lo que nos podría indicar que estos parámetros son mucho más sensibles al tipo de irrigación y medicación.

El *criterio terciario* evaluaba solamente la *respuesta positiva a los test de sensibilidad/vitalidad pulpar*. Este fue un parámetro particularmente diferente a los demás, puesto a que solamente se estudió mediante métodos que permitían determinar la sensibilidad pulpar (vitalómetro o tester eléctrico), no la vitalidad. Además, fue poco analizado, siendo estudiado solamente en cinco de las trece investigaciones. En relación a su efectividad, en ninguna de las intervenciones su eficacia superó el 40%. Para ser más precisos aún, su eficacia fue menor al 20% en el 73% de los estudios donde este parámetro fue analizado. Se desprende de lo anterior, que no solamente es un parámetro poco estudiado, sino que también, su efectividad posterior al tratamiento es bastante baja, independientemente de la irrigación y medicación utilizada. Por otra parte, para ser justos, la baja frecuencia

de su análisis podría influir en los resultados negativos expresados en esta revisión, por lo que se hacen necesarios más estudios que incluyan el estudio de la sensibilidad pulpar o de la vitalidad pulpar (mediante pruebas como oximetría de pulso o flujometría por láser Doppler).

8.2 Análisis de la irrigación y medicación utilizada según la efectividad general.

En los trece estudios analizados, se realizaron un total de veintiséis intervenciones, estas se dividieron en tratamientos de efectividad general alta, media y no efectivos (ver Tabla 7), lo anterior tomando como base el algoritmo de puntaje creado para los criterios primarios, secundarios y terciarios (ver Figura 1).

El 31% de las intervenciones obtuvo una efectividad general alta, por otra parte, el 62% obtuvo una efectividad general media y el 7% obtuvo una baja efectividad, los que fueron considerados como tratamientos derechamente no efectivos ya que no cumplían con los estándares mínimos considerados para el éxito. A partir de lo anterior, podemos generar un análisis en relación a la irrigación y medicación de los estudios.

8.2.1 Intervenciones efectivas.

8.2.1.1 Irrigación.

Dentro de los tratamientos que fueron considerados como efectivos, la combinación de irrigantes más utilizada fue Hipoclorito + suero + EDTA 17%, estos se aplicaron en el 50% de los casos de alta efectividad (ver Tabla 7).

Ahora bien, si analizamos la concentración del Hipoclorito utilizado, se subdividió en dos categorías. Lo anterior, debido a que los estudios utilizaban múltiples y variadas concentraciones, por lo que fue necesario su agrupación para su posterior análisis. Algunos de los estudios, informaban de la posible citotoxicidad hacia las células madre de la papila apical, en concentraciones superiores al 3% (Martin D. y cols., 2014; Chang Y. y cols., 2001), es por esto que las categorías de

concentraciones fueron: del 1,25% al 3% y del 3.1 al 6 %. En los tratamientos considerados como efectivos, las concentraciones de Hipoclorito en la categoría de 3.1-6 % fue la más utilizada, con un 71% de los casos, por lo que se infiere que esta concentración es la más útil para lograr resultados óptimos en TER, sumado a la aplicación de suero y EDTA 17%.

8.2.1.2 Medicación.

Si analizamos la medicación en la efectividad de tratamiento alta, el medicamento más utilizado con un 63% de frecuencia, fue la terapia tri-antibiótica, en una proporción 1:1:1 y compuesta por lo general de Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina, uno de los estudios utilizó Clindamicina en reemplazo de Minociclina por el posible potencial para decolorar el diente de esta última, la intervención igualmente fue calificada como altamente efectiva en relación a los parámetros obtenidos en los pacientes. Con relación a su concentración, si bien en la literatura podemos encontrar estudios que recomiendan concentraciones desde los 0,1 mg hasta los 1,0 mg (Martin D. y cols., 2014; Chang Y. y cols., 2001), en todos los estudios analizados que utilizaron este tipo de medicación, la concentración fue de 1,0 mg (ver Tabla 7).

En segundo lugar podemos encontrar al Hidróxido de calcio con un 25% de las intervenciones (ver Tabla 7).

8.2.2 Intervenciones medianamente efectivas.

Los resultados medianamente efectivos están clasificados en esta categoría ya que no obtuvieron suficiente puntaje en la suma de los criterios primarios, secundarios o terciarios para ser considerados como altamente efectivos.

Si analizamos el total de los estudios, la mayor parte de ellos entran en esta categoría, sumando un 62% del total de las intervenciones. Por lo anterior, es importante también analizar estos parámetros no solamente desde el punto de vista de su efectividad, sino que también desde el punto de vista de su representatividad, permitiendo un análisis con menor sesgo.

8.2.2.1 Irrigación.

En relación al irrigante más utilizado, al igual que en la categoría de mayor efectividad, se aplica mayoritariamente una combinación de Hipoclorito + suero + EDTA 17%, los cuales también fueron utilizados en un 50% de los casos.

La concentración del Hipoclorito, también fue analizada en términos de dos categorías, 1,25 - 3% y de 3.1 - 6 %. A diferencia de las intervenciones altamente efectivas, la categoría de 1,25 - 3% fue ampliamente más utilizada, con un 85% de las intervenciones (ver Tabla 7).

8.2.2.2 Medicación.

La medicación también fue un punto variable para analizar, puesto a que con un 50%, la más utilizada también fue la terapia tri-antibiótica, en una proporción 1:1:1 y compuesta por Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina.

Además, y al igual que la categoría más efectiva, en el segundo lugar de frecuencia podemos encontrar al hidróxido de calcio con 43% de frecuencia en las intervenciones (ver Tabla 7).

De todo lo anterior se desprende, que las principales diferencias con los estudios de mayor efectividad radican tanto en la concentración del Hipoclorito utilizado, como en la frecuencia de los tipos de medicación utilizada. Según lo analizado, el tipo de irrigante no sería un factor clave a evaluar para determinar en qué se fundamenta la diferencia de eficacia de las dos categorías, puesto a que ambas utilizan los mismos (EDTA 17% + Hipoclorito + suero), sin embargo, la concentración del Hipoclorito cambia, siendo utilizado un mayor porcentaje de concentración en los tratamientos más efectivos (3.1-6%).

Ahora bien, en relación a la medicación centrada en los tratamientos altamente efectivos, la terapia tri-antibiótica se utiliza en un 13% más y el Hidróxido de calcio se utiliza un 18% menos, en comparación con los tratamientos medianamente efectivos. Lo que nos indica que la terapia tri-antibiótica presenta

una mayor efectividad y frecuencia de utilización en desmedro del uso de Hidróxido de calcio en TER.

8.2.3 Intervenciones no efectivas.

Para que una intervención fuera calificada como no efectiva, debía tener menos del 40% de la sumatoria en los puntos totales entregados por los tres criterios, esto teniendo en cuenta que una terapia de apexificación posiblemente obtendría iguales o mejores resultados (considerando como base, el éxito en los parámetros de *Evidencia de cicatrización ósea y desaparición de signos y síntomas* que sí son logrados por la apexificación). El 7% de las intervenciones fueron calificadas como no efectivas, equivalente a solamente un estudio, por lo que no son representativas del universo total analizado y no se debiesen tomar como eje protocolar por presentar alto riesgo de sesgo.

8.2.3.1 Irrigación.

La irrigación que se utilizó en el 100% de los casos, fue Hipoclorito + Clorhexidina al 2%, sin la utilización de EDTA 17%. Además, en todas estas intervenciones la concentración del Hipoclorito utilizado cayó en la categoría del 3.1-6% (ver Tabla 7).

8.2.3.2 Medicación.

El 100% de la medicación utilizada incluyó antibióticos. El 50% de ellos fue terapia tri-antibiótica en proporción de 1:1:1 de Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina a concentración de 1,0 mg. y el otro 50% fue terapia bi-antibiótica utilizando Metronidazol y ciprofloxacino, en proporción 1:1 y a concentración de 1,0 mg. (Ver Tabla 7).

Tabla 7 - Relación de Irrigación y medicación con efectividad general de cada intervención.

Estudio	Irrigación	Medicación	Efectividad general
Meschi, N. y cols., 2021	NaClO 1.5%, Suero, EDTA 17%	Ca(OH) ₂	CS(m): MEDIANAMENTE EFECTIVO (47,7 pts.)
			CS + LPRF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (39,6 pts.)
Xijun J. y cols., 2021	No especificada + EDTA 17 %	No especifica tipo.	CS(m): MEDIANAMENTE EFECTIVO (45,4 pts.)
			CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (43,2 pts.)
Jiacheng L. y cols., 2015	NaClO 1.5%, suero, EDTA 17%	Ca(OH) ₂ , ionómero + Pasta ATB triple (cirpro., metron., clidamicina)	CS: EFECTIVO: (56,4 pts.)
			APEX.:MEDIANAMENTE EFECTIVO (42,6 pts.)
Botero, T. y cols., 2017)	NaClO 2,5%, suero, EDTA 17%	Ca(OH) ₂	APEX: MEDIANAMENTE EFECTIVO (35,8 pts.)
			CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (38 pts.)

Narang I. y cols., 2015	NaClO 2,5%	Pasta ATB triple (no especifica.)	APEX.: MEDIANAMENTE EFECTIVO (31,6 pts.)
			CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (41 pts.)
			PRF: EFECTIVO (54,5 pts.)
			PRP: MEDIANAMENTE EFECTIVO (42 pts.)
Hazim M. y cols., 2019	NaClO 2%, suero, EDTA 17%	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.).	PRP: MEDIANAMENTE EFECTIVO (41 pts.)
			PRF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (40,8 pts.)
De Jesús A. y cols., 2020	NaClO 6%, suero, CHX 2%, EDTA 17%, Na ₂ S ₂ O ₃ 5%.	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.), Ca(OH) ₂ ., CHX gel 2%	TAP: EFECTIVO (55,8 pts.)
			CHP: MEDIANAMENTE EFECTIVO (43,35 pts.)

Saravanan P. y cols., 2017	NaClO 5%, CHX 2%	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.), Pasta ATB doble (cipro., Metron),	TAP: NO EFECTIVO (20,9 pts.)
			DAP: NO EFECTIVO (16,9 pts.)
			APEX.: NO EFECTIVO (20,03 pts.)
Nagy, M. y cols., 2014	NaClO 2,6% , suero.	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.)	APEX.: MEDIANAMENTE EFECTIVO (40 pts.)
			CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (42,5 pts.)
			CS+FGF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (42,44 pts.)
Nadhem M. y cols., 2020)	Suero	Ca(OH) ₂ .	G1-APEX: MEDIANAMENTE EFECTIVO (41,7 pts.)
			G1- PRF: EFECTIVO (50,3 pts.)
			G2-APEX: MEDIANAMENTE EFECTIVO (44,31 pts.)
			G2-PRF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (47 pts.)

Xijun J. y cols., 2017	NaClO 1,5%, EDTA 17%, Suero.	Ca(OH) ₂ .	CS: MEDIANAMENTE EFECTIVO (40 pts.)
			CS (m): MEDIANAMENTE EFECTIVO (40,25 pts.)
EI Sheshtawy A. y cols., 2017	NaClO 5,25%, Suero, EDTA 17%	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.)	BLC: EFECTIVO (57,6 pts.)
			PRP: EFECTIVO (57,1pts)
Shivashankar, V. y cols., 2017	NaClO 5,25% , Suero.	Pasta ATB triple (cirpro., metron., minocicl.)	PRF: MEDIANAMENTE EFECTIVO (47,3 pts.)
			CS: EFECTIVO (54 pts.)
			PRP: EFECTIVO (56,6 pts.)

Ca(OH)₂: Hidróxido de calcio; MTA: Agregado de trióxido mineral; NaOCl: Hipoclorito de sodio; CHX: Gluconato de clorhexidina; Cs: Coágulo sanguíneo; Cs(m): Coágulo sanguíneo + malla colágena; PRF: Fibrina rica en plaquetas; LPRF: Fibrina rica en plaquetas y leucocitos; PRP: Plasma rico en plaquetas; FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos; CHP: Pasta de CHX + Hidróxido de calcio; Apex.: Apexificación; TAP: Terapia tri-antibiótica; DAP: Terapia bi-antibiótica; TDA: Trauma dentoalveolar; ANT: Diente anterior; PM: Premolar; M: Molar; Cipro: Ciprofloxacino; Metron: Metronidazol; Minocicl: Minociclina.

8.3 Principios protocolares a partir de la información recabada.

Sintetizando la información obtenida, podemos observar que independientemente de la efectividad de las intervenciones, en la mayoría de los estudios se utiliza Hipoclorito, ya sea sólo o con otros irrigantes adjuntos, los cuales pueden ser EDTA 17% y suero. En particular, en los tratamientos más efectivos, el Hipoclorito es utilizado en el 88% de los casos sólo o en combinación con otros irrigantes, por lo que su utilización pareciera ser obligatoria si de efectividad hablamos. Por otra parte, el EDTA 17% rara vez se utiliza sólo, siendo ocupado de esta forma en solamente dos de las veintiséis intervenciones, equivaliendo al 7% del universo total y si lo analizamos particularmente en los tratamientos de mayor efectividad, no es utilizado sólo en ninguna intervención. Por el contrario, si

analizamos a la utilización del EDTA 17% en conjunto con Hipoclorito + suero, su frecuencia de uso se dispara, siendo aplicado en el 42% del universo de las intervenciones, siendo también la combinación de irrigación más frecuente, tanto en las intervenciones medianamente efectivas como en las altamente efectivas.

Como se expresó con anterioridad, en este tipo de tratamiento la utilización de EDTA 17% en sesiones posteriores, se fundamenta principalmente en la proposición de una adecuada liberación de factores de crecimiento que permitan así, la correcta formación de andamios, garantizando de esta forma la reparación de tejidos y un correcto desarrollo radicular. En adición a lo anterior, este irrigante también fue utilizado en algunos estudios para complementar una desinfección química previa a la aplicación de la terapia antibiótica (o de Hidróxido de calcio), permitiendo a estos medicamentos, una mejor penetración en los túbulos dentinarios. Posteriormente, el EDTA 17% también es utilizado para lograr el retiro intracanal de dichos medicamentos (Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019).

Por otra parte, enfocándonos ahora en la parte de medicación, la pasta tri-antibiótica es la más utilizada con un 57% del total de las intervenciones, la diferencia radica en su utilización sola o con algún complemento. Dicho esto, si bien en los estudios con mayor efectividad el tratamiento más utilizado fue la pasta tri-antibiótica sola, también fue utilizada en adición a Hidróxido de calcio en un 8% del total de las intervenciones.

Lo anterior nos sirve para tener un parámetro a evaluar, sin embargo, también debemos considerar que estos porcentajes incluyen todo el universo de las intervenciones, es decir, tanto las efectivas, como medianamente efectivas y no efectivas, por lo que no es confiable tomar esto como parámetro protocolar, y debemos centrarnos en las intervenciones más efectivas a pesar de que su universo sea menor a las intervenciones medianamente efectivas.

Teniendo en cuenta lo anterior, y específicamente centrándonos en el rango de mayor efectividad, las intervenciones que solamente utilizaron pasta tri-antibiótica tienen un porcentaje de frecuencia bastante alto, con un 63% de las

intervenciones, siendo la intervención más empleada en esta categoría. Es por esto que juzgando la efectividad y frecuencia en la categoría más exitosa, además de su alto porcentaje de utilización en las intervenciones a modo general, la pasta tri-antibiótica parece ser la opción más viable para obtener resultados altamente efectivos.

8.4 Aceptabilidad protocolar.

En las diferentes intervenciones se deben analizar múltiples elementos, los cuales por consiguiente determinarán variados protocolos a seguir. Algunos de ellos son la instrumentación o no de las paredes del canal, el tipo y concentración de la irrigación y medicación utilizadas, así como su forma de aplicación, el tipo de andamio, la utilización o no de malla colágena, el tipo de restauración posterior y el tiempo de seguimiento.

A modo de ejemplo, la mayoría de los estudios proponen evitar el tratamiento en las paredes del canal para así disminuir el daño en las células madre que van a generar la reparación tisular posterior (Wigler R. y cols.y 2013; Law A., 2013). Por otra parte, hay algunos autores que le adjudican una vital importancia a este paso del tratamiento, indicando incluso que muchas veces el fracaso de la TER se debe principalmente a una instrumentación endodóntica inadecuada o no realizada (Lin L. y cols.,2014). Particularmente en este trabajo, en el 100% de las intervenciones las paredes del canal no fueron tratadas, por lo que no sería parte del protocolo propuesto, lo que a su vez coincide con las consideraciones clínicas propuestas por la AAE, quienes plantean que la desinfección del canal sólo debe darse mediante el uso de soluciones de irrigación y de medicamentos entre sesiones (Wigler R. y cols.y 2013; Law A., 2013; AAE, Clinical considerations, 2013).

Ahora bien, si nos enfocamos en el objetivo de esta revisión que fue la comparación de la eficacia clínica particularmente enfocada en la irrigación y medicación endodóntica intracanal, podemos determinar tendencias de aplicabilidad protocolar en las diferentes intervenciones, lo que a su vez, es comparado y contrastado con las eficacias obtenidas algorítmicamente para cada

intervención en esta revisión, permitiéndonos de esta forma, determinar un protocolo clínico definido.

8.4.1 Irrigación.

En relación a la irrigación con Hipoclorito, hay autores que señalan que concentraciones superiores al 3% de Hipoclorito podría ser citotóxico para las células madre apicales y para las células del ligamento periodontal (Martin D. y cols., 2014; Chang Y. y cols., 2001), incluso la AAE recomienda el uso de concentraciones bajas de NaOCl (AAE, Clinical considerations, 2013). Sin embargo, si nos vamos a los resultados de esta revisión, el 71% de los tratamientos considerados como efectivos, utilizaron como irrigante concentraciones entre 3.1 y 6% de Hipoclorito, lo que contrasta con estos estudios. Por otra parte, hay autores que utilizan CHX al 2% como irrigantes (Saravanan P. y cols., 2017; De Jesús A. y cols., 2020), sin embargo, dentro de la literatura se plantea que sus efectos citotóxicos en las células madre, podrían incluso ser mayores al Hipoclorito (Trevino E. y cols., 2011). En este estudio solamente se utilizó en cuatro intervenciones, siendo efectiva solamente en una, lo que equivale al 3% del universo total de las intervenciones.

En relación al EDTA 17%, rara vez se utiliza sólo (solamente en el 6% de total de las intervenciones analizadas), se ha descrito en la literatura que este irrigante como protocolo de irrigación final, permite liberar factores de crecimiento desde la dentina y revierte parcialmente los efectos negativos que trae consigo la utilización de NaOCl, favoreciendo de esta forma la supervivencia celular (Trevino E. y cols., 2011; Galler K. y cols., 2011). Fue utilizado como complemento de NaOCl y de suero, en el 42% del total de las intervenciones analizadas en la presente revisión.

8.4.2 Medicación.

Ahora bien, si nos enfocamos en la medicación intracanal utilizada en TER, como se explicó anteriormente, la intervención con mayor efectividad determinada en este estudio fue la terapia tri-antibiótica.

En el universo general de las intervenciones, dentro de los estudios que no utilizaron terapia tri-antibiótica, solamente el 7% fue considerado como efectivo, el resto de las intervenciones, equivalente al 93%, fueron medianamente efectivas o derechamente no efectivas.

Podemos encontrar en la literatura una gran variedad de protocolos en relación a la medicación utilizada, sin embargo, hay bastantes estudios que coinciden con el tratamiento de mayor efectividad determinado por esta revisión, inclinándose por la efectividad demostrada por la terapia tri-antibiótica en comparación a cualquier otro tipo de medicación (Sato I. y cols., 2006; Hoshino E. y cols., 2006), incluso hay otros estudios que comparan terapias antibióticas triples vs dobles inclinándose por la primera (Iwaya y cols., 2001; Banchs y Trope, 2004). En relación a las concentraciones, la mayoría de las investigaciones plantean dentro de sus protocolos, el utilizar concentraciones antibióticas entre 0,3 y 1 mg/ml, ya que concentraciones superiores a 1 mg/ml podrían afectar a las células madre apicales (Ruparel N. y cols., 2012; Althumairy R. y cols., 2014). En el 100% de las intervenciones analizadas en esta revisión, la concentración utilizada en las terapias antibióticas fue de 1 mg/ml.

Si bien la AAE recomienda al mismo nivel la utilización de pasta tri-antibiótica o de hidróxido de calcio (AAE, Clinical considerations, 2013), en esta investigación luego de analizar ambos tipos de medicación, la terapia tri-antibiótica parecería obtener mejores resultados.

A partir de la información recabada en esta revisión, podemos inclinarnos por un protocolo determinado tanto en irrigación como en medicación, tomando como eje la efectividad de cada tratamiento y pudiendo definir una línea de acción en base a esto último, la cual estaría compuesta en la parte de irrigación por Hipoclorito (concentraciones de 3.1-6%) + suero + EDTA 17% y en la parte de medicación por la terapia tri-antibiótica, en una proporción 1:1:1 y compuesta por lo general de Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina a una concentración de 1,0 mg.

8.5 Calidad de la evidencia.

Dentro de los criterios de inclusión se estableció que todos los estudios debían ser ECAs, esto se fundamenta ya que este tipo de investigación es considerada como la más fiable con relación a la evidencia que entrega, fundamentándose en la aleatorización y aportando por consiguiente objetividad al estudio. Lo anterior, evita diferentes sesgos que pudiesen afectar en los resultados. Lamentablemente, este tipo de ensayos también presenta limitaciones que pueden afectar la aplicabilidad y la validez clínica de determinadas intervenciones. En esta revisión en particular, los principales dominios que presentaron limitaciones fueron justamente los de *“proceso de aleatorización”* y la *“pérdida de datos”*.

En relación al dominio del proceso de aleatorización, este fue calificado como de alto riesgo particularmente en el estudio de Meschi, N. y cols., 2012, lo anterior debido a que a pesar de que su diseño original contemplaba una aleatorización, esta fue imposible de lograr debido a incumplimientos por parte de los pacientes, terminando por consiguiente con un alto riesgo tanto de forma particular en el dominio, como de forma general en el estudio (ver Tabla 5).

Por otra parte, cuatro de los trece estudios, tuvieron alto riesgo en el dominio de pérdida de datos (Nagy, M. y cols., 2014; Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017). Dentro de esos cuatro estudios, se realizaron ocho intervenciones, de las cuales solamente el 13% fue considerada como una intervención exitosa, lo que se puede deber justamente a la pérdida de participantes, provocando un abanico muestral menor y generando un mayor impacto con cada participante no incluido en los resultados finales, por lo que se obtiene una apreciación de resultados, posiblemente inexacta.

Es importante destacar que siete estudios (53% del total), tuvieron un tiempo de seguimiento menor a los 18 meses (Jiacheng L. y cols., 2015; Botero, T. y cols., 2017; Saravanan P. y cols., 2017; El Sheshtawy A y cols., 2017; Shivashankar, V. y cols., 2017; Hazim M. y cols., 2019; Nadhem M. y cols., 2020) (ver Tabla 3). Si bien, para evaluar de forma inicial las intervenciones es un tiempo adecuado, es considerado insuficiente por la AAE para establecer una tasa de éxito y de

supervivencia definitiva para el tratamiento (AAE, Clinical considerations, 2013), además, según es planteado por una revisión sistemática que analizó casos fallidos de la terapia endodóntica regenerativa, en el 63% de los casos es necesario esperar como mínimo 18 meses para evaluar el éxito o fracaso de la intervención y en el 31% de los casos, los fracasos se presentaron a partir de los dos años del inicio del tratamiento (Almutairi y cols., 2019), por lo que un seguimiento a largo plazo es muy importante para generar un correcto análisis de las intervenciones.

Otro factor importante a considerar si de calidad de evidencia hablamos, es el tipo de medición utilizada para evaluar a los diferentes parámetros de cada estudio. Para estudiar el parámetro de *signos y síntomas*, en el 100% de los estudios se utilizó una evaluación clínica odontológica, lo que podría repercutir en subjetividades teniendo en cuenta diferencias de calibraciones y criterios. Por otra parte, para evaluar parámetros como *cicatrización periapical*, *longitud radicular* y *aumento de grosor dentinario*, se utilizaron metodologías imagenológicas que si bien, fueron del mismo tipo para todos los estudios analizados, ya que utilizaron radiografía periapical, en el 23% se complementó además con tomografía computarizada de haz cónico, lo que podría generar una evaluación de parámetros más objetiva para estos estudios, teniendo en cuenta que los demás sólo utilizaron un método de evaluación. En adición a lo anterior, para analizar estas imágenes, la mayoría utilizó el software llamado "IMAGE-J" (54% de los estudios), sin embargo, otros utilizaron el software "Ez3D2009" (7% de los estudios), otro el software "Optime" (7% de los estudios) y otro estudio utilizó el programa "MOTIC IMAGES PLUS 2.0 ML" (7% de los estudios). En tanto, el 25% restante hizo el análisis radiográfico de forma manual. Las mediciones si bien apuntaban a los mismos objetivos paramétricos a medir, muchas veces no utilizaban los mismos métodos, por lo que eventualmente podría afectar una medición objetiva.

Si analizamos los cuatro estudios que presentaron alto riesgo de sesgo a nivel general, solamente el 17% presenta una evaluación de criterios logrados de forma exitosa, por lo tanto, si nos enfocamos en el análisis de las intervenciones altamente efectivas, este no debería estar permeado por estudios con sesgo alto debido a que su porcentaje de participación en esta categoría es bastante bajo,

siendo solamente una intervención de ocho analizadas, lo que equivale al 12% específico de la categoría altamente efectiva.

8.6 Concordancias y desacuerdos con otras revisiones sistemáticas.

Si bien en la literatura es posible encontrar bastantes revisiones sistemáticas relacionadas con la endodoncia regenerativa, la mayoría de ellas apuntan a una comparación enfocada en la eficacia de los diferentes tipos de andamios usados durante el tratamiento, omitiendo o nombrando superficialmente todo lo relativo a la medicación e irrigación utilizadas. No obstante, y luego de una búsqueda electrónica en siete bases de datos (Pubmed, EBSCO host, SCOPUS, LILACS, Science direct, Scielo y Web of science), utilizando las siguientes palabras en idioma inglés: (*regenerative endodontics*) AND (*immature permanent tooth*) AND (*medication*). se encontraron tres revisiones sistemáticas atinentes al tema evaluado. Fue necesario quitar la restricción de diez años de antigüedad ya que estos estudios no cumplían con este criterio y teniendo en cuenta la escasa cantidad de artículos atinentes, era necesario incluirlos en el análisis.

Podemos observar una revisión sistemática del 2008, que nos grafica los primeros indicios de protocolos para TER, introduciendo conceptos claves e importantes en relación a la irrigación y medicación de este tratamiento, de hecho, en el artículo ya se nombra este tipo de intervenciones como un cambio de paradigma para el futuro próximo en relación a los protocolos de tratamiento endodóntico de DPI. En esta revisión se evalúa irrigación y medicación, sin embargo, no se realiza un análisis demasiado profundo evidenciando solamente el tratamiento más utilizado de las intervenciones seleccionadas, sin detallar porcentajes. En el caso de la irrigación, según este artículo, fue mayormente utilizado el Hipoclorito a concentraciones de entre 2.5 - 5.25% y en relación a la medicación, la más utilizada fue la pasta tri-antibiótica de Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina en proporciones de 1:1:1, sin detallar concentraciones (Huang G. y cols., 2008).

Por otra parte, en el año 2015 se realizó otra revisión sistemática en la que se evaluó específicamente los protocolos utilizados en TER. Dentro de aquellos

protocolos se evaluaba principalmente la irrigación y medicación endodóntica, llegando a los siguientes resultados: en el 97% de los estudios evaluados se utilizó Hipoclorito como irrigante, sin embargo, no se especifica si fue utilizado sólo o en adición a otros irrigantes, además, se aplicó en variadas concentraciones dependiendo del estudio (desde 1% a 6%), siendo el 55% de las concentraciones entre 3.1 y 6%. También se incluyeron otros irrigantes como por ejemplo la CHX 2%, la cual fue utilizada en el 25% de los estudios, tampoco especifica si sola o en adición a otros irrigantes. Por otra parte, el suero fue utilizado como irrigante en el 33% de los estudios, mientras que el EDTA 17% solamente en el 13%. Si hablamos de medicamentos, el 80% de ellos utilizó pasta tri-antibiótica (Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina). Es relevante enfatizar en la amplitud de criterios de inclusión utilizados en este artículo, incluyendo reporte de casos, series de casos y ensayos clínicos aleatorizados (Kontakiotis E. y cols., 2015).

Encontramos otra revisión con metanálisis realizada el año 2021, donde si bien no se evalúa la medicación intracanal, si se evalúa específicamente la irrigación endodóntica del protocolo final comparando la liberación de factores de crecimiento en dentina (lo que se asocia al éxito de la terapia), por lo que nos sirve de referencia para evaluar este parámetro. Se analizan diferentes irrigantes en el protocolo final, entre ellos cloruro de benzalconio 0,008%, EDTA 17%, ácido etidróico 9%, Hipoclorito 2,5%. Llegando a la conclusión que como protocolo de irrigación final, el irrigante que más libera factores de crecimiento es el EDTA 17%, es importante mencionar que es una revisión de análisis de muestras in vitro, por lo que podría variar los resultados en la clínica (Tavares S. y cols., 2021).

8.7 Limitaciones del estudio.

La principal limitación de este estudio fue la dificultad para poder encontrar ECAs que fueran directamente comparables entre sí, vale decir, estudios que permitan una evaluación concreta y simple con respecto a los diferentes tipos y concentraciones tanto de irrigación, como de medicación, para de esta forma obtener el mejor resultado disponible en comparación con el gold standard actual, lo que por consiguiente, haría una revisión más fácil de comprender para el lector.

Lo anterior, no fue posible de lograr en este estudio ya que no existe un solo protocolo definido y adoptado por la comunidad endodóntica en general, produciendo una heterogeneidad en este tipo de terapias y contribuyendo a una variedad protocolar difícilmente adaptable a las investigaciones actuales.

El problema no es que existan diversos protocolos, la variedad generalmente es beneficiosa en todo ámbito de la vida, sobre todo en el ámbito científico y particularmente en intervenciones novedosas alternativas a tratamientos ya probados, donde no se conoce a ciencia cierta el camino que se debe seguir explorando, por lo que un tamizaje en varias etapas confluyendo en una intervención central, muchas veces es útil.

El problema radica en la cantidad de factores circundantes a la TER, por nombrar algunos tenemos factores relacionados con la intervención propiamente tal, como por ejemplo el tipo y concentración de la irrigación y de la medicación, el momento y forma de aplicación durante el protocolo de la irrigación y medicación, la instrumentación o no de las paredes del canal, el tipo de andamio utilizado, el tipo de restauración utilizada temporal y definitivamente, etc. También tenemos otros factores relativos a los pacientes a tratar, como el rango de edad, la etiología de la necrosis pulpar, el tipo y número de los dientes tratados, etc. Por otro lado, tenemos factores relativos al estudio, como el año y país de la investigación, el método de aleatorización, el cegamiento, el porcentaje de abandono y las similitudes o discrepancias entre los métodos de evaluación de los criterios clínicos primarios, secundarios y terciarios.

Esto sin contar elementos no analizados en esta revisión por falta de información por parte de los estudios, como por ejemplo el tipo y concentración de anestesia utilizada, el tipo de aislamiento operatorio durante el tratamiento, las condiciones sistémicas del paciente, etc. Para resolver estas interrogantes, se intentó establecer contacto con los autores vía correo electrónico, sin obtener respuesta alguna.

Una inconsistencia en los protocolos controlada, es decir, generar la evaluación de solamente un factor discrepante entre protocolos, sería lo ideal para

determinar efectividades referentes a las intervenciones. Al trabajar con este tipo de protocolos, que varían desde múltiples focos, tenemos que recurrir a otras herramientas para buscar objetividad, como por ejemplo la creación de algoritmos que nos permitan determinar mediante una asignación de puntajes, el éxito o no de las diferentes intervenciones, lo que repercutirá en un encasillamiento de efectividad (alta, media o baja), permitiendo encontrar ciertos lineamientos en común y el establecimiento de un protocolo a futuro.

Otra limitación del trabajo radica justamente en el tipo de trabajo realizado. Si bien, la revisión sistemática está en los niveles de evidencia mayores, el mayor incluye metanálisis, lo cual no se realizó en este estudio por lo que no es posible recomendar de manera fehaciente algún protocolo clínico relativo a la irrigación o medicación en TER, ya que no es posible utilizar el método de evaluación GRADE, que se basa en calificaciones con respecto a la calidad de evidencia, entregando distintos niveles de fuerza de recomendación. Por lo anterior, esta revisión selecciona y analiza diferentes estudios relacionados con la línea investigativa ya propuesta, estudiando sesgos y entregando una síntesis narrativa de lo anterior, por lo que presenta mayores limitaciones (Neumann y cols., 2014). Se recomienda a futuro realizar un metaanálisis de esta revisión, para determinar de forma más precisa, un curso de acción a tomar con respecto a los protocolos clínicos en irrigación y medicación de TER ya que, teniendo en consideración tanto las directrices para esta tesis, como los plazos determinados en la facultad, no fue realizado en esta oportunidad.

9. Conclusiones

A modo de conclusión, podríamos estructurar un protocolo bien definido de Irrigación y medicación endodóntica intracanal para DPI, tomando como base el análisis de la literatura recabada con relación a la efectividad de las intervenciones. Este protocolo estaría compuesto en la parte de irrigación por: Hipoclorito (concentraciones mayores a 3%) + suero + EDTA 17% y en la parte de medicación por la terapia tri-antibiótica, en una proporción 1:1:1 y compuesta por Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina a una concentración de 1,0 mg.

Sin perjuicio de lo anterior, debemos considerar que particularmente para una intervención de este tipo, este protocolo tendría diferentes limitaciones tomando en consideración los muchos factores que podrían afectar para lograr un tratamiento exitoso. Es por esto, que el éxito pudiese deberse puntualmente al tipo o concentración del medicamento o de la irrigación utilizados, pero también pudiese deberse a otros factores, como por ejemplo, al tipo de andamio utilizado. Siguiendo este fundamento, muy pocas revisiones se han realizado de forma específica sobre el tema tratado en el presente trabajo, enfocándose más en otros procedimientos y etapas del tratamiento, por lo que se hace difícil una comparación objetiva, lo que termina repercutiendo en la fuerza de recomendación del artículo.

Si bien, la calidad de evidencia en los tratamientos tomados como base para este protocolo es buena y el riesgo de sesgo es en general bajo, las intervenciones consideradas como eficaces solamente equivalen al 31% del universo estudiado, por lo que para un análisis más objetivo aún, es recomendable incluir más ensayos clínicos aleatorizados que pudiesen (luego del respectivo análisis procedimental) ser considerados como exitosos y que conformen la base para generar protocolos serios y efectivos, sin posibilidad de ser sesgados por la frecuencia de las intervenciones. Según la búsqueda realizada, actualmente no existen más estudios de este tipo que sean elegibles, por lo que es imperante generar más investigaciones en esta área para poder conseguir este consenso protocolar tan buscado para TER en DPI, la cual ha demostrado ser altamente exitosa

10. Bibliografía.

Almutairi, W., Yassen, G. H., Aminoshariae, A., Williams, K. A., & 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>

American Association of Endodontists. (2015). Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. *Aae*, 1–6.

Banchs, F., y Trope, M. (2004). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol?. *Journal of endodontics*, 30(4), 196–200. <https://doi.org/10.1097/00004770-200404000-00003>

Baumgartner, J. C., & Cuenin, P. R. (1992). Efficacy of several concentrations of sodium hypochlorite for root canal irrigation. *Journal of endodontics*, 18(12), 605–612. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)81331-2](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)81331-2)

Bose, R., Nummikoski, P., & Hargreaves, K. (2009). A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *Journal of endodontics*, 35(10), 1343–1349. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.06.021>

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

Chen, M., Chen, K., Chen, C., Tayebaty, F., Rosenberg, P., & Lin, L. (2012). Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *International endodontic journal*, 45(3), 294–305. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01978.x>

Cvek M. (1992). Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endodontics & dental traumatology*, 8(2), 45–55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1992.tb00228.x>

De Jesus A., Prado, M., Nardello, L. , Pereira, A., Cerqueira N. y cols., (2020). Clinical and Molecular Microbiological Evaluation of Regenerative Endodontic Procedures in Immature Permanent Teeth. *Journal of endodontics*, 46(10), 1448–1454. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.07.005>

- El Sheshtawy, A., Nazzal, H., El Shahawy, O., El Baz, A., Ismail, S. y cols. (2017). The effect of platelet-rich plasma as a scaffold in regeneration/revitalization endodontics of immature permanent teeth assessed using 2-dimensional radiographs and cone beam computed tomography: a randomized controlled trial. *International endodontic journal*, 53(7), 905–921. <https://doi.org/10.1111/iej.13303>
- Essner, M. D., Javed, A., & Eleazer, P. D. (2011). Effect of sodium hypochlorite on human pulp cells: an in vitro study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 112(5), 662–666. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.04.030>
- Frank A. L. (1966). Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *Journal of the American Dental Association* (1939), 72(1), 87–93. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1966.0017>
- Galler, K. M., D'Souza, R. N., Federlin, M., Cavender, A. C., Hartgerink, J. D., Hecker, S., & Schmalz, G. (2011). Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *Journal of endodontics*, 37(11), 1536–1541. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.08.027>
- Geisler T. (2012). Clinical considerations for regenerative endodontic procedures. *Dental clinics of North America*, 56(3), 603–626. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2012.05.010>
- Gelman, R., & Park, H. (2012). Pulp revascularization in an immature necrotic tooth: a case report. *Pediatric dentistry*, 34(7), 496–499.
- Haapasalo, M., Shen, Y., Qian, W., & Gao, Y. (2010). Irrigation in endodontics. *Dental clinics of North America*, 54(2), 291–312. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2009.12.001>
- Hazim M., Salah A. y Emam, A. (2019). Comparative evaluation of Platelet Rich Plasma (PRP) versus Platelet Rich Fibrin (PRF) scaffolds in regenerative endodontic treatment of immature necrotic permanent maxillary central incisors: A double blinded randomized controlled trial. *The Saudi dental journal*, 32(5), 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.09.002>

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.

Hoshino, E., Kurihara-Ando, N., Sato, I., Uematsu, H., Sato, M., Kota, K., & Iwaku, M. (1996). In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *International endodontic journal*, 29(2), 125–130. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1996.tb01173.x>

Huang G. T. (2008). A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *Journal of dentistry*, 36(6), 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.03.002>

Hülsmann, M., & Hahn, W. (2000). Complications during root canal irrigation--literature review and case reports. *International endodontic journal*, 33(3), 186–193. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2000.00303.x>

Iwaya, S. I., Ikawa, M., & Kubota, M. (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology*, 17(4), 185–187. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2001.017004185.x>

Jiacheng L., Zeng, Q., Wei, X., Zhao, W., Cui, M., y cols. (2015). 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>

Jung, C., Kim, S., Sun, T., Cho, Y. B., y Song, M. (2019). Pulp-dentin regeneration: current approaches and challenges. *Journal of tissue engineering*, 10, 2041731418819263. <https://doi.org/10.1177/2041731418819263>

Kahler, B., Mistry, S., Moule, A., Ringsmuth, A. K., Case, P., Thomson, A., & Holcombe, T. (2014). Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases. *Journal of endodontics*, 40(3), 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.10.032>

Kleier, D. J., & Barr, E. S. (1991). A study of endodontically apexified teeth. *Endodontics & dental traumatology*, 7(3), 112–117. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1991.tb00194.x>

- Kontakiotis, E. G., Filippatos, C. G., Tzanetakis, G. N., & Agrafioti, A. (2015). Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *Journal of endodontics*, 41(2), 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.08.003>
- Law A. S. (2013). Considerations for regeneration procedures. *Journal of endodontics*, 39(3 Suppl), S44–S56. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.019>
- Lei, L., Chen, Y., Zhou, R., Huang, X., & Cai, Z. (2015). Histologic and Immunohistochemical Findings of a Human Immature Permanent Tooth with Apical Periodontitis after Regenerative Endodontic Treatment. *Journal of endodontics*, 41(7), 1172–1179. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.03.012>
- Lin, L. M., Shimizu, E., Gibbs, J. L., Loghin, S., & Ricucci, D. (2014). Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: a case report. *Journal of endodontics*, 40(2), 291–295. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.08.024>
- Lovelace, T. W., Henry, M. A., Hargreaves, K. M., & 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>
- Martin D., De Almeida J., Henry, M., Khaing, Z., Schmidt C., Teixeira, F., 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>
- Meschi, N., EzEldeen, M., Garcia, A., Lahoud, P., Coucke, W., y cols. (2021). Regenerative Endodontic Procedure of Immature Permanent Teeth with Leukocyte and Platelet-rich Fibrin: A Multicenter Controlled Clinical Trial. *Journal of endodontics*, 47(11), 1729–1750. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.08.003>
- Miller, E. K., Lee, J. Y., Tawil, P. Z., Teixeira, F. B., & Vann, W. F., Jr (2012). Emerging therapies for the management of traumatized immature permanent incisors. *Pediatric dentistry*, 34(1), 66–69.
- Mohammadi, Z., & Dummer, P. M. (2011). Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International endodontic journal*, 44(8), 697–730. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01886.x>

Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *Journal of endodontics*, 33(4), 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2006.09.013>

Nadhem M., Ibrahim H., Ahmad H. y Naglaa M. (2020). Clinical and radiographic evaluation of platelet-rich fibrin for revascularization of necrotic immature permanent teeth: A controlled clinical trial. *Pediatric Dental Journal*, Volume 30, Issue 3, 2020, Pages 182-190, ISSN 0917-2394. <https://doi.org/10.1016/j.pdj.2020.09.001>.

Nagy, M., Tawfik, H., Hashem, A., y Abu-Seida, A. (2014). Regenerative potential of immature permanent teeth with necrotic pulps after different regenerative protocols. *Journal of endodontics*, 40(2), 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.10.027>

Narang, I., Mittal, N., & Mishra, N. (2015). A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study. *Contemporary clinical dentistry*, 6(1), 63–68. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.149294>

Neha, K., Kansal, R., Garg, P., Joshi, R., Garg, D., & Grover, H. S. (2011). Management of immature teeth by dentin-pulp regeneration: a recent approach. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 16(7), e997–e1004. <https://doi.org/10.4317/medoral.17187>

Neumann, I., Pantoja, T., Peñaloza, B., Cifuentes, L., y Rada, G. (2014). El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendaciones [The GRADE system: a change in the way of assessing the quality of evidence and the strength of recommendations]. *Revista medica de Chile*, 142(5), 630–635. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000500012>

Nosrat, A., Homayounfar, N., & Oloomi, K. (2012). Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case. *Journal of endodontics*, 38(10), 1428–1434. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.025>

OSTBY B. N. (1961). The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta odontologica Scandinavica*, 19, 324–353.

Parirokh, M., & Torabinejad, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *Journal of endodontics*, 36(1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.006>

Reynolds, K., Johnson, J. D., & Cohenca, N. (2009). Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspids using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. *International endodontic journal*, 42(1), 84–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2008.01467.x>

Ricucci, D., & Siqueira, J. F., Jr (2010). Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings. *Journal of endodontics*, 36(8), 1277–1288. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.04.007>

Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., Ferraz, C. C., & 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>

Saravanan P., Manali R., Dasrathan D., Lodd M. y Premkumari S. (2017). Treatment outcome with a revascularization protocol using double and triple antibiotic pastes in immature necrotic teeth – A double blinded randomized control clinical trial. *Journal of Pierre Fauchard Academy*. Volume 31, Issue 1. Pages 1-8. ISSN 0970-2199. <https://doi.org/10.1016/j.jpfa.2016.12.002>.

Sato, I., Ando-Kurihara, N., Kota, K., Iwaku, M., & Hoshino, E. (1996). Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *International endodontic journal*, 29(2), 118–124. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1996.tb01172.x>

Shimizu, E., Ricucci, D., Albert, J., Alobaid, A. S., Gibbs, J. L., Huang, G. T., & Lin, L. M. (2013). Clinical, radiographic, and histological observation of a human immature permanent tooth with chronic apical abscess after revitalization treatment. *Journal of endodontics*, 39(8), 1078–1083. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.04.032>

Shivashankar, V., Johns, D., Maroli, R., Sekar, M., Chandrasekaran, R., y cols. (2017). Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 11(6), ZC34–ZC39. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/22352.10056>

Siqueira, J. F., Jr, Rôças, I. N., Favieri, A., & Lima, K. C. (2000). Chemomechanical reduction of the bacterial population in the root canal after instrumentation and irrigation with 1%, 2.5%, and 5.25% sodium hypochlorite. *Journal of endodontics*, 26(6), 331–334. <https://doi.org/10.1097/00004770-200006000-00006>

Song, M., Cao, Y., Shin, S. J., Shon, W. J., 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, J., Savović, J., Page, M., Elbers, R., Blencowe, N., y cols. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>

Tavares, S., Pintor, A., Mourão, C. , Magno, M., Montemezzi, P., y cols. (2021). Effect of Different Root Canal Irrigant Solutions on the Release of Dentin-Growth Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Materials (Basel, Switzerland)*, 14(19), 5829. <https://doi.org/10.3390/ma14195829>

Torabinejad, M., Nosrat, A., Verma, P., & Udochukwu, O. (2017). Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulp and Open Apices: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of endodontics*, 43(11), 1806–1820. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.029>

Trevino, E., Patwardhan, A., Henry, M., Perry, G., Dybdal-Hargreaves N., y cols. (2011). Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *Journal of endodontics*, 37(8), 1109–1115. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.05.013>

Trope M. (2010). Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. *Dental clinics of North America*, 54(2), 313–324. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2009.12.006>

Wigler, R., Kaufman, A. Y., Lin, S., Steinbock, N., Hazan-Molina, H., & Torneck, C. D. (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>

Xijun J., Liu, H., & Peng, C. (2017). Clinical and Radiographic Assessment of the Efficacy of a Collagen Membrane in Regenerative Endodontics: A Randomized,

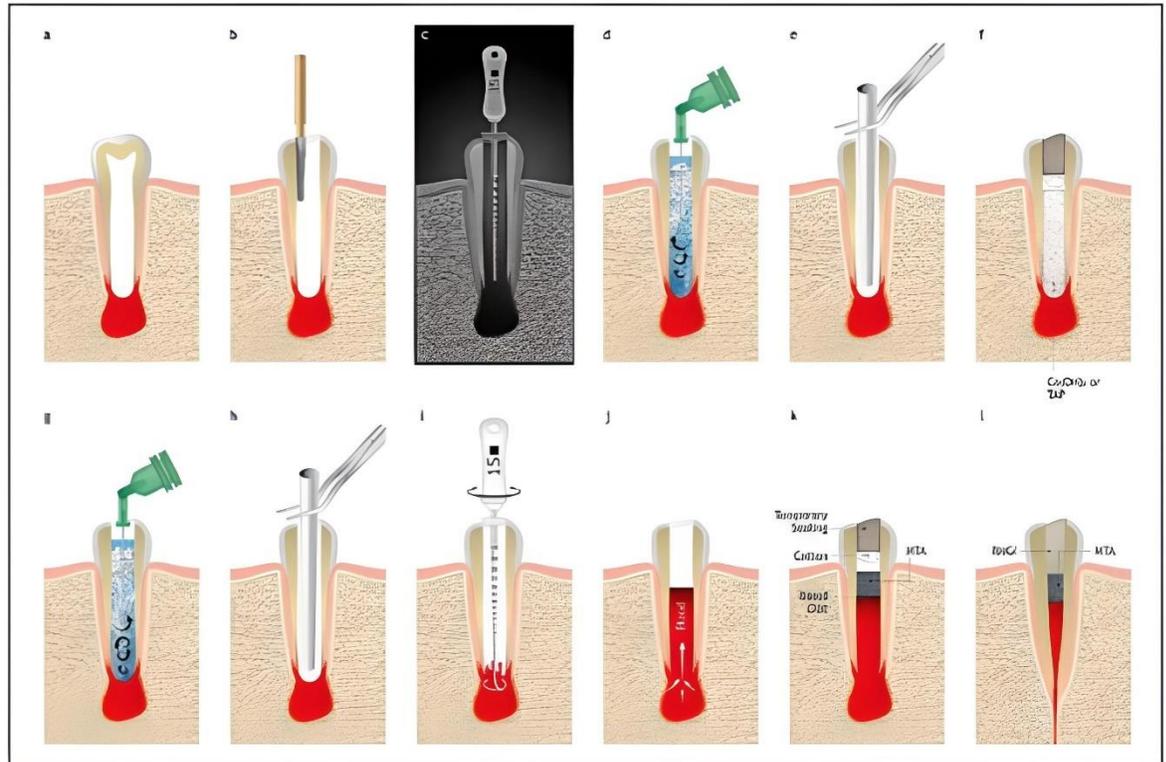
Controlled Clinical Trial. *Journal of endodontics*, 43(9), 1465–1471.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.04.011>

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

Zuo, Y., Li C., y Liu, W. (2017). *Shanghai kou qiang yi xue = Shanghai journal of stomatology*, 26(3), 297–301. Chang Y., Huang FM, Tai KW, Chou MY. The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine on cultured human periodontal ligament cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:446–50.

11. Anexos:

Anexo 1 - Ilustración esquemática del procedimiento de revascularización (los procedimientos varían según protocolos establecidos por la institución).



Obtenido del estudio: *Pulp-dentin regeneration: current approaches and challenges.* (Jung C. y cols., 2019).

- Consideramos la revascularización para dientes permanentes inmaduros con ápices abiertos en procesos necróticos.
- Se accede al canal radicular.
- Se toma una radiografía mediante la inserción de una lima K, lo cual nos ayudará a determinar la longitud aproximada del diente, esto para definir la longitud de trabajo.
- Irrigación suave limitada a la parte coronal de la cámara (con NaOCl).
- Aplicación de una solución salina o EDTA 17% y posterior administración de irrigación abundante con suero y secado de canal.
- Aplicación de medicación intracanal (Hidróxido de calcio o pasta antibiótica) y cubrimiento del canal con material de relleno temporal.
- Luego de confirmar la ausencia de signos de infección, se realiza la irrigación final con solución salina estéril y EDTA 17%.
- Se seca el canal radicular.
- Introducción de una lima K precurvada 2 mm más allá del agujero apical y se gira para inducir el sangrado.
- La parte inferior del canal se llena de sangre generando un coágulo luego de 15 minutos (aproximadamente).
- Confirmación del coágulo de sangre y se coloca material protector (MTA).
- Regeneración pulpo-dentinaria proponiendo el desarrollo radicular con su engrosamiento, alargamiento y manteniendo la vitalidad/sensibilidad pulpar.

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

Obtenida de RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.

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?			

Obtenida de RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.

Anexo 4 – Aprobación del 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/investigación/formularios>

Deseándole éxito en su propuesta, se despide cordialmente,



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

Carta de certificación PRI-ODO