



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

**COÁGULO SANGUÍNEO CON ADITAMENTOS NO AUTÓLOGOS EN  
TRATAMIENTOS DE ENDODONCIA REGENERATIVA DE DIENTES  
PERMANENTES INMADUROS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Constanza Sofía Schwaner Springmüller**

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

**TUTOR PRINCIPAL**  
**Dra. Marcela Alcota Rojas**

**TUTOR ASOCIADO**  
**Dr. Fermín González Bergas**

**Adscrito a proyecto PRI-ODO 2020/13**  
**Santiago – Chile**  
**2024**

## DEDICATORIA

*A mi magnífico Opa,  
logramos ser colegas.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a mis padres, quienes han sido mi pilar fundamental en todos los aspectos de mi vida. Gracias a su constante apoyo y creer en mí, incluso estando lejos, siempre sentí su presencia incondicional en los momentos tanto exitosos como difíciles. Sin su respaldo, nada de esto habría sido posible.

A mis hermanos Rodrigo e Ignacio, agradezco su humor y apoyo incondicional en todo momento. A mis primas por aguantarme en el departamento y a toda mi familia por estar presente de diversas maneras.

Agradezco a mi pololo Jorge por su escucha y apoyo constante, siempre creyendo en mis capacidades y motivándome a alcanzar mis metas.

A mis amigas y amigos de la carrera, gracias por acompañarme en paseos y momentos inolvidables como también desilusiones y frustraciones. Aunque a veces compartimos situaciones difíciles, siempre han sabido aportar positividad y alegría. Gracias en especial a Jose, Anto, Colo, Isi, Javi, Feña, Vero, Paula, Joseto, Oscar, Vicho, Caco, Mauro y mi primo Willy.

Gracias a mis amigos del colegio, especialmente a Ferni, Flo, Chochi, Anita, Isi, Kathe, Jaci y Gabi, por su constante apoyo y escucha, incluso a la distancia.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a la Dra. Marcela Alcota, mi tutora principal, por su invaluable tiempo y orientación. Siempre encontré el espacio no solo para guiarme en mi tesis, sino también en el ámbito clínico, aportando significativamente a mi formación. Además, agradezco al Dr. Fermín González por su tiempo e interés.

Mi agradecimiento al equipo de endodoncia y cuidados especiales por recibirme con los brazos abiertos como ayudante, integrarme y contribuir de manera valiosa a mi desarrollo profesional. He aprendido muchísimo y soy muy feliz de haber participado en ellos.

Agradezco al Dr. Peter Schmidt y al departamento de cuidados especiales de la Universidad de Witten/Herdecke por una experiencia de intercambio tan cálida y enriquecedora, que sin duda ha marcado mi crecimiento personal y profesional. También a la Dra. Susanne Krämer por hacerlo posible y contribuir a mi formación profesional.

A mis pacientes en la clínica universitaria, agradezco profundamente su contribución a mi formación. Especialmente a Angélica y Luis por su simpatía y compromiso.

Finalmente a todos los que han influido y participado en este proceso que culmina con este trabajo, mi más sincero agradecimiento.

## ÍNDICE

ABREVIACIONES Y SIGLAS.....	9
1. RESUMEN. ....	10
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
2.1. Ingeniería de tejidos.....	12
2.2. Células madre progenitoras.....	13
2.3. Factores de crecimiento.....	14
2.4. Andamios.....	15
2.4.1. Clasificación de andamios .....	15
2.4.1.1. Andamios naturales o biológicos.....	17
2.4.1.1.1. Andamios derivados del hospedero (autólogos).....	17
2.4.1.1.1.1. Coágulo sanguíneo.....	17
2.4.1.1.1.2. Plasma rico en plaquetas (PRP).....	17
2.4.1.1.1.3. Plasma rico en fibrina (PRF).....	18
2.4.1.1.2. Polímeros de origen natural.....	18
2.4.1.1.2.1. Polisacáridos.....	18
2.4.1.1.2.1.1. Alginato .....	19
2.4.1.1.2.1.2. Quitosano.....	19
2.4.1.1.2.1.3. Celulosa .....	20
2.4.1.1.2.2. Derivados de la MEC.....	20
2.4.1.1.2.2.1. Ácido hialurónico (AH).....	20
2.4.1.1.2.2.2. Colágeno .....	21
2.4.1.1.2.2.3. Gelatina .....	22
2.4.1.1.2.3. Proteínas y péptidos .....	22
2.4.1.1.2.3.1. Fibrina.....	22
2.4.1.1.2.3.2. Seda .....	22
2.4.1.1.2.3.3. Péptidos autoensamblados.....	23
2.4.1.2. Andamios artificiales o sintéticos.....	24
2.4.1.2.1. Andamios polímeros (artificiales).....	24
2.4.1.2.1.1. Ácido poliglicólico (PGA).....	24
2.4.1.2.1.2. Ácido poliláctico (PLA).....	24

2.4.1.2.1.3.	Ácido poliláctico co glicólico (PLGA).....	25
2.4.1.2.1.4.	Poli-epsilon caprolactona (PCL).....	25
2.4.1.2.1.5.	Ácido poli-L-láctico (PLLA).....	25
2.4.1.2.2.	Andamios Biocerámicos.....	26
2.5.	Interacción de novo o sinergia entre las células madre, andamios y el medio regenerativo.....	27
2.6.	Criterios de éxito en endodoncia regenerativa.....	27
2.7.	Planteamiento del problema.....	27
3.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	28
4.	OBJETIVO GENERAL.....	28
5.	METODOLOGÍA.....	28
5.1.	Criterios para considerar estudios para esta revisión.....	29
5.1.1.	Tipo de participantes.....	29
5.1.2.	Tipo de intervenciones.....	29
5.1.2.1.	Intervención de interés.....	29
5.1.2.2.	Control activo.....	29
5.1.3.	Tipos de medidas de desenlace.....	29
5.1.3.1.	Desenlaces principales.....	29
5.1.3.2.	Desenlaces secundarios.....	30
5.2.	Métodos de búsqueda para la identificación de estudios.....	30
5.2.1.	Búsquedas electrónicas.....	30
5.3.	Extracción de datos y análisis.....	32
5.3.1.	Selección de estudios.....	32
5.3.1.1.	Criterios de inclusión.....	33
5.3.1.2.	Criterios de exclusión.....	33
5.3.2.	Extracción y manejo de los datos.....	33
5.3.3.	Evaluación de riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	33
5.3.4.	Síntesis de datos.....	34
6.	RESULTADOS.....	34
6.1.	Descripción de los estudios.....	34
6.1.1.	Resultados de búsqueda.....	34

6.1.2. Diseño.....	36
6.1.2.1. Tipo de estudio.....	36
6.1.2.2. Tiempo de seguimiento.....	37
6.1.2.3. Cálculo de tamaño de muestra.....	37
6.1.2.4. Lugar .....	37
6.1.2.5. Comité de ética .....	37
6.1.2.6. Consentimiento informado .....	37
6.1.2.7. Financiamiento.....	38
6.1.3. Participantes.....	38
6.1.4. Intervenciones .....	39
6.1.4.1. Irrigantes .....	39
6.1.4.2. Medicación.....	40
6.1.4.3. Andamios .....	40
6.2. Proceso de aleatorización.....	43
6.2.1. Generación y ocultación de la secuencia de aleatorización.....	43
6.2.2. Cegamiento de los participantes.....	43
6.2.3. Cegamiento de los evaluador.....	43
6.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	43
6.4. Evaluación de Criterios.....	44
6.4.1. Metodología de evaluación clínica.....	44
6.5. Efectividad de tratamientos.....	47
6.5.1. Desenlaces primarios.....	47
6.5.1.1. Resolución de signos y síntomas.....	47
6.5.1.2. Cicatrización ósea y cierre apical.....	48
6.5.1.3. Longitud radicular .....	49
6.5.1.4. Grosor de paredes radiculares.....	50
6.5.2. Desenlaces secundarios.....	52
6.5.2.1. Vitalidad / sensibilidad pulpar.....	52
6.5.2.2. Calcificación pulpar .....	52
6.5.2.3. Cambio de coloración coronal.....	53
7. DISCUSIÓN.....	55

7.1. Resumen de los resultados principales.....	56
7.2. Cumplimiento general y aplicabilidad de la evidencia.....	60
7.3. Calidad de la evidencia .....	62
7.4. Acuerdos y desacuerdos con otros estudios y revisiones.....	64
7.5. Limitaciones del estudio y sugerencias.....	65
8. CONCLUSIONES.....	67
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
10. ANEXOS Y APÉNDICES.....	77



### **Abreviaciones y siglas:**

- bFGF: Factor de crecimiento fibroblástico básico
- BMP: Proteína morfogénica ósea
- CS: Coágulo sanguíneo
- DPI: Diente permanente inmaduro
- DPSC: Células madre de la pulpa dental
- DFPC: Células madre progenitoras del folículo dental
- ECA: Ensayo clínico randomizado
- ESC: Células madre embrionarias
- G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocito
- AH :Ácido Hialurónico
- iPSC: Células madre pluripotentes inducidas
- MEC: Matriz extracelular
- MSC: Células madre mesenquimales
- NGF: Factor de crecimiento nervioso
- PCL: Poli-epsilon caprolactona
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
- PDLSC: Células madre del ligamento periodontal
- PGA: Ácido poliglicólico
- PLA: Ácido poliláctico
- PLGA: Ácido poliláctico co glicólico
- PLLA: Ácido poli-L-láctico
- PRF: Plasma rico en fibrina
- PRP: Plasma rico en plaquetas
- SCAP: Células madre de la papila apical
- SHED: Células madre de dientes humanos deciduos exfoliados
- TER: Tratamientos de endodoncia regenerativa
- TGF- $\beta$ :factor de crecimiento transformante beta
- VC: Vasoconstrictor
- VEGF: factor de crecimiento epitelial vascular

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Los tratamientos de endodoncia regenerativa (TER) han surgido como respuesta a los tratamientos de apexificación tradicionales permitiendo un desarrollo radicular íntegro en dientes permanentes inmaduros (DPI). Los TER se basan en la ingeniería de tejidos, donde sus cuatro pilares son: las células madre progenitoras, factores de crecimiento, andamios e interacción de novo o sinergia entre los pilares anteriormente mencionados. En relación a los andamios utilizados, existen diferentes tipos según su origen: naturales o biológicos; o también artificiales o sintéticos. El andamio de coágulo sanguíneo (CS) es actualmente utilizado como *gold standard*, pero han surgido aditamentos que pueden ayudar a mejorar sus características. **Objetivo:** Analizar la calidad de la evidencia de los estudios que comparan la eficacia clínica del CS versus CS con aditamentos no autólogos durante los TER en pacientes con DPI no vitales. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL), PubMed, LILACS, Science Direct, Scielo, EBSCOhost, Scopus y OpenGrey. Con las palabras clave: “*regenerative endodontics*”, “*pulp regeneration*”, “*scaffolds*” y “*blood clot*”. La búsqueda se realizó mediante el uso de criterios Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DECs) junto a operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) atinentes al tema y se excluyeron artículos que no involucren DPI, que sean realizados en animales, que no involucren un TER, que se encuentren en idioma distinto al inglés o español y tener una antigüedad mayor a 10 años. **Resultados:** Un total de 912 artículos fueron recopilados, 167 se encontraban duplicados y 724 fueron excluidos por los criterios previamente determinados. Se examinaron 21 artículos mediante lectura del texto completo y finalmente 5 ECAs fueron seleccionados para el análisis. **Conclusiones:** No se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en los CS con aditamentos no autólogos en comparación al CS por sí solo. Colágeno y ácido hialurónico, como aditamento del CS, requieren estudios donde se evalúe su uso. Se hace necesaria la estandarización de protocolos para la correcta evaluación de los procedimientos.

## **2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La Asociación Americana de Endodoncia (AAE) define la endodoncia como: la rama de la odontología que se ocupa de la morfología, fisiología y patología de la pulpa dental humana y los tejidos perirradiculares. Su estudio y práctica abarcan las ciencias básicas y clínicas, incluida la biología de la pulpa normal y la etiología, diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades, lesiones de la pulpa y afecciones perirradiculares asociadas (AAE, Glossary of Endodontic Terms, 2020).

El procedimiento clásico de una endodoncia consiste en la remoción del tejido vital o necrótico del sistema de canales radiculares en conjunto con la dentina radicular infectada. Esto favorece la desinfección del espacio radicular y finalmente obtener un sellado hermético y tridimensional del canal radicular y la parte coronal de la cámara pulpar (Orti y cols. 2018).

La endodoncia convencional ha sido el tratamiento de elección en odontología para conservar dientes afectados por patologías pulpares y periapicales. Si bien este tratamiento tiene una alta tasa de éxito, el diente pierde el tejido pulpar como resultado del tratamiento, presentando como consecuencias una disminución de sus propiedades mecánicas, pérdida de la vitalidad, sensibilidad y además de los mecanismos de defensa que son dados por la pulpa dentaria. En este contexto, y al igual que el resto de las disciplinas odontológicas, se ha iniciado la búsqueda e investigación de manera de preservar la mayor cantidad de tejido posible en conjunto con las propiedades propias del diente como son por ejemplo su vitalidad y sensibilidad (Diogenes y Ruparel 2017; Soares y cols. 2018; Sugiaman y cols. 2023).

El desarrollo dentario es un proceso complejo y largo de organogénesis postnatal. Después de su erupción un diente tiene aproximadamente 3 años para completar su crecimiento y alcanzar una maduración radicular completa. La dentición en desarrollo se encuentra susceptible, en caso de ser expuesta a trauma o lesiones de caries, a inflamación pulpar, necrosis y desarrollo de anomalías dentarias como

dens evaginatus. En caso de desarrollar una de estas situaciones, estos dientes han sido tradicionalmente tratados mediante tratamientos de apexificación. Estos tienen resultado sobre los signos y síntomas, pero no promueven el desarrollo radicular en los dientes inmaduros. Debido a estas razones, en los últimos años se han buscado alternativas para promover la revitalización y desarrollo radicular de estos dientes (Diógenes y Ruparel 2017; Ulsoy y cols. 2019).

### **2.1. Ingeniería de tejidos**

Desde la década de los ´90, con el avance de las tecnologías e investigación relacionadas con la ingeniería de tejidos, se ha evidenciado la posibilidad de regenerar diversos tejidos de forma funcional. Se definen tres diferentes elementos que son la base para lograr la regeneración de tejidos: 1) Las células madre o progenitoras, 2) factores de crecimiento celular, y 3) andamios/matrices para favorecer la proliferación celular (Hargreaves y cols. 2013).

Estos elementos se aplican también en la regeneración pulpodentinaria donde se ha evidenciado la posibilidad de obtener vitalidad pulpar mediante su uso y lograr la regeneración *in situ* o *de novo* del complejo pulpo dentinario (Nakashima y cols. 2005; Huang y cols. 2009).

Según la AAE, la endodoncia regenerativa se define como: procedimientos de base biológica diseñados para reemplazar fisiológicamente estructuras dentarias, incluyendo dentina y estructura radicular dañada como células del complejo pulpo dentinario. En 2011-2012 el “*Current Dental Terminology*” de la AAE incluyó un nuevo código para regeneración endodóntica dentro de la sección de endodoncia, reconociendo así que es un procedimiento realizado en endodoncia (AAE, *Glossary of Endodontic Terms, 2020*; AAE, *Scope of Endodontics: Regenerative Endodontics, 2013*).

## **2.2. Células madre progenitoras**

Las células madre progenitoras son células inmaduras y no especializadas que tienen potencial de desarrollar diferentes linajes celulares mediante una diferenciación de ellas (Gathani y Surya Raghavendra, 2016).

Existen dos fuentes primarias de células madre: las células madre adultas y las células madre embrionarias (ESC), que están naturalmente presentes en el cuerpo humano; las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) se han generado mediante la manipulación genética de las células somáticas. Las ESC y las iPSC son comúnmente referidas como células madre pluripotenciales porque pueden evolucionar en todos los tipos de células, pertenecientes a las tres capas germinales. Las células madre adultas son consideradas como multipotenciales, es decir, que solo tienen un espectro limitado de células en las que se pueden diferenciar (Egusa y cols. 2012).

Aunque las células madre embrionarias tienen el mejor potencial de reparar y regenerar tejido, obtener estas células es controversial y emergen discusiones éticas. Obtener células madre postnatales es posible y pueden ser encontradas en casi todos los tejidos del cuerpo. En el área oral y maxilofacial se han identificado varias fuentes de células madre adultas, sobre todo en los tejidos de origen mesenquimal, por lo tanto, estas células reciben el nombre de células madre mesenquimales (MSCs) (Egusa y cols. 2012; Ajay Sharma y cols. 2013).

En diferentes lugares en la región oral y maxilofacial se pueden obtener MSCs a partir de las células de la pulpa dental (DPSCs) o de células de dientes humanos deciduos exfoliados (SHED). En relación a los dos tipos de células anteriormente mencionados, se ha evidenciado después de una trasplante *in vivo* pueden diferenciarse en adipocitos, odontoblastos y condroblastos para luego formar dentina o tejido tipo pulpar. Otras células como las células madre progenitoras del folículo dental (DFPC), las células madre del ligamento periodontal (PDLSC) y las células madre de la papila apical (SCAP) pueden diferenciarse en adipocitos,

odontoblastos, células similares a cementoblastos y tejido conectivo. Aun así, cada célula tiene diferentes propiedades, como por ejemplo en relación a la actividad proliferativa que es mayor en SHED y SCAP en comparación a DPSCs (Egusa y cols. 2012; Ajay Sharma y cols. 2013; Sugiama y cols. 2023).

Existen estudios donde se ha determinado la presencia de MSCs en la papila apical de dientes inmaduros. Se ha comprobado que las células de SCAP son más resistentes a infecciones, tienen mejor habilidad para diferenciarse en células que forman dentina, mejor capacidad migratoria hacia el canal radicular y mejor tasa de duplicación de la población. Por estas razones y debido a la facilidad de acceso clínico a ellas a través del foramen apical, resultan una de las mejores candidatas para la regeneración de los tejidos pulpodentinarios (Sonoyama y cols. 2008; Egusa y cols. 2012; Raddall y cols. 2019).

### **2.3. Factores de crecimiento**

Son moléculas peptídicas específicas de la señalización intercelular y matriz extracelular (MEC) con la célula. Participan en la dinámica de la MEC a través de receptores de superficie específicos que regulan la actividad celular e inducen a la proliferación y/o diferenciación celular (Ajay Sharma y cols. 2013).

Una gran variedad de factores de crecimiento tienen importancia en la ingeniería de tejidos como la proteína morfogénica ósea (BMP) en la diferenciación y mineralización de odontoblastos; el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se involucran en la diferenciación celular, angiogénesis y eventos neurales y antiapoptóticos. Son buenos candidatos para ser usados en los procedimientos de regeneración pulpar los siguientes factores de crecimiento; el factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) están involucrados en la inducción de formación de vasos sanguíneos y también ayudan a los eventos de reparación y regeneración; el factor de crecimiento nervioso (NGF) en el alargamiento y sobrevida de los tejidos nerviosos; el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) involucrado en la respuesta inmune, quimiotaxis,

diferenciación de odontoblastos, proliferación y diferenciación de DPSC, producción y secreción de matriz que además envía señales al complejo pulpodentinario para liderar los patrones celulares de la regeneración (Gathani y Surya Raghavendra 2016; Orti y cols. 2018; Sugiaman y cols. 2023).

Se postula que el uso de factores de crecimiento embebidos en diferentes biomateriales ayudan a inducir la regeneración en la terapia deseada (Kimura y Tabata 2007; Orti y cols. 2018).

## **2.4. Andamios**

Los andamios en ingeniería tisular actúan como plataforma que proporciona un sustrato o matriz temporal para el desarrollo tridimensional de las células, por lo tanto cumplen un rol importante en la ingeniería tisular (Ajay Sharma y cols. 2013).

Los materiales que serán utilizados como andamios deben tener las siguientes características: (1) biocompatibilidad, (2) porosidad interconectada, (3) conductividad para la adhesión, (4) capacidad de promover la proliferación y diferenciación de las células involucradas y (5) habilidad para incorporar factores inductores, propiedades mecánicas apropiadas y biodegradabilidad. Para la ingeniería tisular del complejo pulpodentinario los aspectos a considerar son la vascularización, interacción con la matriz celular, incorporación de los factores de crecimiento, degradación de la matriz, mineralización y control de la contaminación (Galler y cols. 2011; Moussa y Aparicio 2019;).

### **2.4.1. Clasificación de andamios**

En la literatura se pueden encontrar distintas maneras de clasificar los andamios utilizados en endodoncia regenerativa, se habla de cuatro tipos de clasificación (Gathani y Surya Raghavendra 2016):

1. Basada en la degradabilidad de las matrices
  - Andamios biodegradables
  - Andamios permanentes o biestables
2. Basada en la forma

- Bloques sólidos
  - Láminas
  - Esponjas porosas
  - Hidrogeles (andamios inyectables)
3. Basada en la presencia o ausencia de células
- Andamios libres de células
  - Andamios cultivados con células madre
4. Basada en el origen
- Andamios biológicos o naturales
    - o Coágulo sanguíneo
    - o Plasma rico en plaquetas
    - o Plaquetas ricas en fibrina
    - o Colágeno
    - o Quitosano
    - o Glicosaminoglicanos/ ácido hialurónico
    - o Matriz de dentina desmineralizada o nativa
    - o Coágulo sanguíneo
    - o Seda
  - Andamios artificiales o sintéticos
    - Polímeros
      - o Ácido poliláctico (PLA)
      - o Ácido poliglicólico (PGA)
      - o Ácido poliláctico co glicólico (PLGA)
      - o Poli-epsilon caprolactona (PCL)
    - Biocerámicos
      - o Materiales de Calcio/fosfato
      - o Vidrios bioactivos
      - o Vidrios cerámicos



### **2.4.1.1. Andamios naturales o biológicos**

Dentro de los andamios naturales o biológicos podemos clasificarlos de la siguiente manera (Moussa y Aparicio 2019; Raddall y cols. 2019):

- Derivados del hospedero
  - o Coágulo sanguíneo
  - o Plasma rico en plaquetas
  - o Plasma rico en fibrina
- Polímeros de origen natural
  - o Polisacáridos como: Alginato, quitosano y celulosa.
  - o Componentes de la matriz extracelular como ácido hialurónico, colágeno y gelatina.
  - o Proteínas o péptidos: fibrina, seda y péptidos autoensamblados

#### **2.4.1.1.1. Andamios derivados del hospedero (autólogos)**

##### **2.4.1.1.1.1. Coágulo sanguíneo**

Los procedimientos comunes en endodoncia regenerativa normalmente utilizan este tipo de andamio. Se obtiene mediante la inducción del sangrado intracanal que provee un andamio a partir de células madre de la papila apical y un entramado de fibrina que soporta las células madre provenientes del sangrado apical. Esto permite la migración, diferenciación, vascularización y regeneración tisular necesaria en los procedimientos de endodoncia regenerativa. Presenta como ventaja la compatibilidad con el paciente con factores de crecimiento autólogos, económico y simplicidad clínica. Sus desventajas son que es inestable, los resultados son inconsistentes y presenta desafíos a la hora de ejercer fuerza mecánica inadecuada. (Raddall y cols. 2019).

##### **2.4.1.1.1.2. Plasma rico en plaquetas (PRP)**

Es un concentrado de plaquetario autólogo de primera generación que se obtiene a partir de sangre periférica mezclada con anticoagulantes en un tubo de ensayo, que es centrifugado para separar las plaquetas, leucocitos y eritrocitos, el PRP se separa del plasma pobre en plaquetas y es procesado para incrementar la

concentración a 1 millón/ $\mu\text{L}$ , aproximadamente 5 veces más que la concentración fisiológica. Entre sus ventajas tenemos buena compatibilidad con el paciente, abundancia de factores de crecimiento autólogos, alta tasa de revascularización y económico. Dentro de las desventajas tenemos la dificultad para recolectar la sangre, composición variable, reducción rápida de los factores de crecimiento, resistencia mecánica inadecuada y complejidad para formación del clínico. (Gathani y Surya Raghavendra 2016; Raddall y cols. 2019).

#### **2.4.1.1.1.3. Plasma rico en fibrina (PRF)**

Es un concentrado de plaquetario autólogo de segunda generación, se obtiene de sangre periférica del paciente recolectada en un tubo de ensayo sin anticoagulantes y es centrifugada inmediatamente a 3000 rpm por 10 minutos o a 2700 rpm por 12 minutos. Se obtienen tres capas: plasma acelular pobre en plaquetas en su nivel superior, coágulo de PRF en el nivel intermedio y fracción roja de glóbulos rojos en su nivel inferior. La coagulación es instantánea al contacto del tubo de ensayo debido a la ausencia de anticoagulantes. Referente a sus ventajas es que previene la invasión temprana de células no deseadas, biomaterial reparativo e interposicional, acelera el cierre de lesiones y la curación de la mucosa debido a las bandas de fibrina y la liberación del factor de crecimiento. En cuanto a sus desventajas se puede considerar al igual que en PRP la dificultad clínica de obtención de sangre y la dificultad para la formación del clínico (Gathani y Surya Raghavendra 2016).

#### **2.4.1.1.2. Polímeros de origen natural**

##### **2.4.1.1.2.1. Polisacáridos**

Son moléculas de carbohidratos polímeros compuestos por largas cadenas de monosacáridos unidos entre sí por enlaces glicosídicos. Alginato quitosano y celulosa son los polisacáridos más comúnmente usados para la regeneración del complejo pulpodentinario (Moussa y Aparicio, 2019).

#### **2.4.1.1.2.1.1. Alginato**

Derivado de las algas marinas pardas, macroalgas o bacterias. Es un polímero polisacárido lineal compuesto por monosacáridos de ácido D-manurónico (M) y ácido L-gulurónico (G). El orden de los monómeros G o M determinan la estructura y las propiedades del alginato. Los alginatos que están compuestos por más bloques G tienen un módulo de elasticidad mayor y mayor capacidad de difusión de solutos. Se puede formar hidrogel de alginato mediante enlaces cruzados entre polisacáridos con cationes divergentes para así formar puentes iónicos en una red hidrosoluble. En relación sus ventajas tenemos biocompatibilidad, baja inmunogenicidad, pocos requerimientos para la gelación, económico y estructura óptima para el intercambio de nutrientes. En cuanto a desventajas presenta viabilidad de SCAP reducida, resistencia mecánica inadecuada, potencial transmisión de patógenos y variabilidad del producto (Moussa y Aparicio, 2019; Raddall y cols. 2019).

#### **2.4.1.1.2.1.2. Quitosano**

Es un biopolímero lineal de amino polisacáridos catiónicos que es similar a los componentes de la MEC y es el polímero catiónico de la quitina. La quitina se encuentra en el exoesqueleto de los crustáceos marinos como camarones y cangrejos, también en insectos y en las paredes celulares de los hongos. El quitosano presenta grupos amino reactivos que pueden ayudar en la actividad de moléculas bioactivas. Puede ser degradado a través de reacciones enzimáticas o hidrolíticas en metabolitos no citotóxicos. El quitosano puede ser moldeado en una estructura altamente porosa a bajo costo, facilitando los procesos de migración celular. Sobre las ventajas del quitosano tenemos viabilidad de SCAP mejorada, mejora la diferenciación odontogénica, biocompatibilidad, biodegradable, poca citotoxicidad, baja inmunogenicidad, propiedades antibacteriales de amplio espectro y resistencia mecánica. Dentro de las desventajas tenemos difícil uso, estructura altamente cristalina y complejo esquema de gelación y degradación (Raddall y cols. 2019; Sugiaman y cols. 2023)

### **2.4.1.1.2.1.3. Celulosa**

La celulosa y sus derivados son unos de los polisacáridos más abundantes en la naturaleza. Es uno de los componentes importantes de la pared celular primaria de las plantas verdes, diferentes formas de alga y oomicetos. Algunos tipos de bacterias la secretan en forma de biofilm. La celulosa se biodegrada en la naturaleza a través de enzimas fúngicas y microbianas que pueden romper sus enlaces glicosídicos, sin embargo en animales o humanos esta propiedad es limitada o ausente debido a la escasa presencia de estas enzimas. Como ventajas se presenta una buena capacidad de retención de agua, fina red de fibras , fácil maleabilidad y biocompatibilidad y alta resistencia tensil. Entre sus desventajas tiene una respuesta inmune no deseada (Moussa y Aparicio, 2019).

### **2.4.1.1.2.2. Derivados de la MEC**

#### **2.4.1.1.2.2.1. Ácido hialurónico (AH)**

El ácido hialurónico es uno de los glucosaminoglucanos presentes en la MEC de los tejidos conectivos, tiene un excelente potencial de aplicación en la regeneración de tejidos. El AH es un polisacárido no ramificado formado por disacáridos que son el ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina.

El AH y sus derivados son conocidos por tener un excelente potencial en ingeniería de tejidos porque pueden ser química y estructuralmente modificados para diferentes aplicaciones. Los hidrogeles de AH han sido ampliamente investigados para sus aplicaciones en regeneración de tejidos. Estos son inyectables, biocompatibles y tienen un bajo potencial inmunogénico. Se han investigado para entrega y crecimiento de SCAP. Se sugiere que dentro de los productos de la degradación del AH, se incluyen factores de crecimiento pro angiogénicos que representan los elementos que permiten una revascularización del tejido dentario. Los andamios basados en AH son capaces de adaptarse a la morfología del canal radicular y tienen un tiempo relativamente rápido de aplicación, haciéndolo clínicamente atractivo.

Dentro de las ventajas tenemos excelente biocompatibilidad, gran contenido de agua, adecuadas propiedades viscoelásticas para distintos tipos de tejidos,

capacidad de degradar en productos seguros, capacidad de unirse a receptores de superficie específicos, estimulación de dentina reparativa, proliferación y diferenciación de células madre. En relación a las desventajas tenemos la imposibilidad de las células de adherirse a la superficie, bajas propiedades mecánicas y potenciales reacciones de hipersensibilidad (Gathani y Surya Raghavendra 2016; Moussa y Aparicio, 2019; Raddall y cols. 2019; Sugiaman y cols. 2023).

#### **2.4.1.1.2.2.2. Colágeno**

El colágeno es el componente más abundante de la MEC. Tiene múltiples aplicaciones en ingeniería de tejidos, distribución de medicamentos y cirugía reconstructiva en ortopedia y odontología. Como andamio, el colágeno permite una fácil distribución de células y factores de crecimiento y permite el reemplazo con tejidos naturales después del proceso de degradación. El colágeno tipo I es frecuentemente usado como andamio en ingeniería de tejidos. El colágeno alogénico como el colágeno de origen bovino, tiene excelente biocompatibilidad y bioactividad y baja inmunogenicidad. El colágeno puede ser procesado en diferentes formatos como esponjas porosas, geles y láminas que pueden ser entrecruzadas con químicos para hacerlas más fuertes o para alterar su tasa de degradación. La combinación con materiales naturales como el coágulo sanguíneo puede dar como resultado patrones predecibles en la formación de tejido y en la mineralización de estructuras dentales humanas en relación a la comparación de colágeno o coágulo sanguíneo por sí solos.

En cuanto a sus ventajas encontramos que es biocompatible, biodegradable, buena resistencia tensil, simula la MEC natural de la dentina, demuestra alta actividad de fosfatasa alcalina, permite la formación de tejidos blandos y duros y tiene una viscoelasticidad cercana al tejido de la pulpa dental.

Respecto a sus desventajas presenta rápida degradación, contracción, propiedades mecánicas irregulares y dificultad para la esterilización (Gathani y Surya Raghavendra 2016; Moussa y Aparicio, 2019; Sugiaman y cols. 2023).

#### **2.4.1.1.2.2.3. Gelatina.**

La gelatina es un proteína biopolímera que se obtiene a través de la hidrólisis del colágeno, esto facilita la proliferación y diferenciación de odontoblastos en las células madres DPSCs. Al comparar la gelatina con el hidrogel de gelatina este presenta mejor biocompatibilidad por su baja propiedad inmunogénica. En comparación con una matriz de fibrina, la matriz de gelatina presentó mejores resultados en la terapia endodóntica en un modelo animal (Jang y cols. 2020).

Acerca de las ventajas, la gelatina es biocompatible y biodegradable, exhibe baja antigenicidad, no produce productos dañinos después de la degradación enzimática y está disponible a bajo costo. Entre las desventajas, podemos encontrar que sus propiedades mecánicas son muy sensibles a las variaciones de temperatura en el tiempo y su dificultad para ser esterilizada y purificada (Moussa y Aparicio, 2019; Sugiaman y cols. 2023).

#### **2.4.1.1.2.3. Proteínas y péptidos**

##### **2.4.1.1.2.3.1. Fibrina**

La fibrina es un biomaterial natural producido a través de la polimerización del fibrinógeno de proteínas plasmáticas mediante la actividad enzimática de la trombina. En comparación a la mayoría de los polímeros sintéticos y geles de colágeno, la fibrina no presenta reacciones inmunogénicas no deseables cuando es obtenida de una fuente autóloga. En cuanto a las ventajas presenta una buena adhesión a la superficie, buena citocompatibilidad y biodegradación, bajo costo, no es tóxico y fácil de inyectar. Dentro de las desventajas tenemos rápida contracción y degradación, poca rigidez mecánica.

Los hidrogeles de fibrina pueden estimular la formación de tejidos de tipo pulpar con una capa de odontoblastos en el sistema de canales radiculares (Moussa y Aparicio, 2019; Sugiaman y cols. 2023).

##### **2.4.1.1.2.3.2. Seda**

Es una proteína natural que forma fibras con las que se pueden formar textiles. La seda producida por el gusano de seda se ha usado como material de sutura por

siglos. Recientemente se ha expandido su uso en ingeniería de tejidos para el diseño de andamios en tejidos duros y ligamentos. La proteína de la seda está compuesta por fibroína y serina que es producida por larvas al formar capullos. La fibroína es el centro estructural de la seda y la serina es un material viscoso que rodea la fibroína. La seda puede ser preparada en una amplia gama de configuraciones desde láminas, hidrogeles y microsferas. Tiene propiedades mecánicas únicas como una diversidad de cadenas químicas que permiten la conjugación de factores de crecimiento y adhesión.

Sobre las ventajas podemos decir que es biodegradable, no inmunogénico, presenta permeabilidad al oxígeno y al agua, permite la unión y proliferación de células, buena fuerza mecánica, degradación lenta y controlada que permite el reemplazo de fibroína por tejido recién formado, puede ser preparada en diversidad de formas. En relación a las desventajas está que requiere un proceso especial para remover la sericina externa que recubre la seda porque es irritante y la completa degradación del andamio de seda se produce después de 2 años (Gathani y Surya Raghavendra 2016; Moussa y Aparicio, 2019).

#### **2.4.1.1.2.3.3. Péptidos autoensamblados**

Los andamios fabricados con moléculas basadas en péptidos que son diseñados específicamente para autoensamblarse en nanofibras, son matrices sintéticas novedosas para la ingeniería de tejidos. Hay candidatos prometedores por su fácil síntesis, diversidad química y la posibilidad de diseñar a medida un amplio rango de propiedades importantes para la ingeniería de tejidos. Están formados por 15 a 25 aminoácidos que durante el autoensamblaje captan agua formando hidrogeles de nano fibras. Estos hidrogeles son biocompatibles y desencadenan respuesta celular. El diseño de la secuencia de péptidos permite control sobre el material en su rigidez, nucleación mineral, actividad antibacterial y biodegradabilidad. Los péptidos, creados a partir de una síntesis de péptidos sólidos, son materiales costosos y los parámetros del diseño son complejos. Un ejemplo de péptido autoensamblado es Puramatrix<sup>TM</sup> que es un hidrogel sintético de péptidos autoensamblados.

Dentro de las ventajas tenemos que forman sistemas de hidrogeles, son biodegradables, son estimulantes de las interacciones celulares y son creados en base a aplicaciones específicas. Dentro de las desventajas tenemos el complejo control preciso de las uniones peptídicas, materiales costosos y un difícil diseño de parámetros (Moussa y Aparicio, 2019; Raddall y cols. 2019).

#### **2.4.1.2. Andamios artificiales o sintéticos**

##### **2.4.1.2.1. Andamios polímeros (Artificiales)**

###### **2.4.1.2.1.1. Ácido poliglicólico (PGA)**

Es un poliéster lineal alifático que fue estudiado por primera vez en la década de 1980, a partir de 1990 se obtiene una adecuada porosidad para la regeneración de cartílagos. Se ha usado para la transplatación de células y se degrada a medida que las células secretan MEC. Dentro de sus propiedades se encuentra que es un poliéster altamente cristalino e hidrofílico, presenta mejor solubilidad en agua y la vida media de degradación es de dos semanas. Se ha visto que alrededor del 30% del polímero se mantiene después de las ocho semanas. Dentro de sus ventajas es que ayuda a la unión celular. En cuanto a su desventaja, presenta una tasa de degradación muy alta (Horst y cols. 2012; Gathani y Surya Raghavendra 2016; Sugiaman y cols. 2023).

###### **2.4.1.2.1.2. Ácido poliláctico (PLA)**

Es un polímero derivado del poliéster, es biodegradable y más hidrofóbico que el PGA. Se han realizado estudios en relación a la reparación de cartílagos y regeneración nerviosa. Dentro de sus propiedades destaca una buena resistencia mecánica. En relación a sus ventajas presenta biocompatibilidad, biodegradable, capacidad de producir una estructura con células tipo odontoblasto, dentina nueva y tejido tipo pulpa vascularizada. En cuanto a sus desventajas presenta poca resistencia al impacto, hidrofobicidad y lenta tasa de degradación (Li y cols. 2006; Horst y cols. 2012; Sugiaman y cols. 2023).



#### **2.4.1.2.1.3. Ácido poliláctico co glicólico (PLGA)**

Es un copolímero formado por la combinación de los monómeros ácido láctico y ácido glicólico. En una combinación de 50:50. Presenta un tiempo de degradación de 8 semanas. Este copolímero puede ser utilizado en combinación con otros andamios de polímeros naturales como la gelatina que ha sido estudiada en la regeneración de hueso trabecular. Dentro de sus propiedades está la cristalinidad, capacidad de transición a vidrio con la temperatura y buena resistencia mecánica. En relación a las ventajas es biodegradable, biocompatible, baja toxicidad e inflamación, reduce la inflamación pulpar y ayuda a la cicatrización pulpar, permite el crecimiento y proliferación celular además ayuda a transmitir fármacos antiinflamatorios, hormonas de crecimiento y proteínas de adhesión. Acerca de las desventajas se describe que el patrón de degradación es altamente dependiente de los monómeros que forman la estructura, los que liberan productos ácidos (Horst y cols. 2012; Randall y cols. 2019; Sugiaman y cols. 2023).

#### **2.4.1.2.1.4. Poli-epsilon caprolactona (PCL)**

Es un polímero de lenta degradación que ha sido utilizado en regeneración ósea como una mezcla con hidroxiapatita. Se degradan a partir de los 2 años. Dentro de sus propiedades presenta buenas propiedades mecánicas, alta elasticidad y alta resistencia. Referente a sus ventajas presenta biocompatibilidad, biodegradabilidad, baja toxicidad y lenta desintegración polímera. Sus desventajas son que presenta hidrofobicidad, lenta degradación y falta de grupos funcionales (Horst y cols. 2012; Gathani y Surya Raghavendra 2016; Sugiaman y cols. 2023).

#### **2.4.1.2.1.5. Ácido poli-L-láctico (PLLA)**

También es un derivado del poliéster y es usado en tejidos donde la fuerza estructural es importante. Se ha demostrado que promueve la diferenciación celular de la pulpa dentaria a células endoteliales y odontoblásticas. Dentro de sus propiedades se encuentra su excelente porosidad, alta relación volumen superficie, presencia de nanofibras y distribución variada en tamaños de poros. Con respecto a sus ventajas se encuentra que es biodegradable, promueve la unión y

diferenciación, promueven el desarrollo de células endoteliales de las células de la pulpa dentaria y odontoblastos. Acerca de las desventajas presenta poca resistencia al impacto, hidrofobicidad y una tasa lenta de degradación. (Gathani y Surya Raghavendra 2016; Sugiaman y cols. 2023).

#### **2.4.1.2.2. Andamios biocerámicos**

Este grupo de andamios reúne a los andamios de materiales de calcio / fosfato (Ca-P), vidrios bioactivos y vidrios cerámicos. Los materiales más comunes son los de Ca-P, el beta tricalcio-fosfato  $\beta$ -TCP y la hidroxiapatita teniendo como propiedades absorción, biocompatibilidad, baja inmunogenicidad, osteoconductividad, unión ósea y similitud con tejidos mineralizados. Los vidrios bioactivos y los vidrios cerámicos están basados en combinaciones de  $SiO_2$ ,  $Na_2O$ ,  $CaO$ ,  $P_2O_5$ ,  $MgO$  y  $Fe_2O_3$  y otros óxidos. Estos materiales presentan una buena cristalización. Los vidrios cerámicos se encuentran entre un 30% y un 90% de cristalinidad, lo que puede resultar en nula porosidad, alta resistencia, alta dureza, translucidez u opacidad, reabsorción y biocompatibilidad. Dentro de las desventajas que presentan los andamios biocerámicos son la dificultad de modelamiento, fabricación lenta, falta de fase orgánica, dificultad en el control de la porosidad, partículas no homogéneas en tamaño y forma, poca resistencia mecánica, fragilidad, lenta tasa de degradación y alta densidad. Estos materiales pueden ser modificados para controlar sus propiedades mediante la inclusión de otros materiales en su estructura (Gathani y Surya Raghavendra 2016; Moussa y Aparicio, 2019).

### **2.5. Interacción de novo o sinergia entre las células madre, andamios y el medio regenerativo**

Actualmente se considera un cuarto pilar en la endodoncia regenerativa donde se incluyen las interacciones producidas entre los pilares anteriormente mencionados. Estas interacciones contribuyen tanto a la especialización celular como a la mantención de la potencial estabilidad. Las interacciones son dinámicas e incluyen componentes celulares y acelulares (Brizuela y cols. 2022).

## **2.6. Criterios de éxito en endodoncia regenerativa**

El grado de éxito del procedimiento en endodoncia regenerativa se mide en la posibilidad de alcanzar objetivos que son (AAE Clinical guide, 2015):

- Objetivo primario: Resolución de síntomas y evidencia de cicatrización ósea
- Objetivo secundario: Aumento de grosor en la pared radicular y/o aumento de la longitud de la raíz (deseado, pero no esencial)
- Objetivo terciario: Respuesta positiva a los test de vitalidad (cuando es alcanzado indica un tejido pulpar vital más organizado).

## **2.7. Planteamiento del problema**

Se considera que el andamio realizado a partir de coágulo sanguíneo es el gold standard en endodoncia regenerativa, sin embargo, con el avance de la tecnología y la creación de nuevos andamios, los odontólogos clínicos deben estar actualizados y en conocimiento de los atributos de cada uno de ellos para seleccionar el que pueda otorgar el resultado clínico más exitoso dependiendo del caso a enfrentar. La combinación de varios andamios puede ser usada para compensar los inconvenientes individuales, lo que es una ventaja significativa (Gathani y Surya Raghavendra 2016).

En septiembre del 2019 la AAE emite una declaración que se titula “¿Están funcionando los procedimientos de endodoncia regenerativa?” informando acerca del debate respecto a las tasas de éxito de los tratamientos de endodoncia regenerativa comunicando que no se conoce a cabalidad las aristas del procedimiento. Esto se atribuye a que no existe una técnica estandarizada, una adecuada desinfección, conocimiento insuficiente sobre SCAP y los andamios usados (Paranjpe, 2019).

Aunque el coágulo sanguíneo y el PRF / PRP son andamios autólogos, la extracción de sangre en éstos últimos puede causar incomodidad o ser engorroso, sobre todo en pacientes pediátricos. Además puede hacer que los pacientes sean menos

cooperadores durante la atención. Por lo tanto se hace necesario investigar andamios que sean más fáciles de aplicar y dentro de estas opciones existen los andamios de origen no autólogo (Sharma y Mittal 2016).

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Son los andamios de coágulo sanguíneo combinados con aditamentos no autólogos más efectivos, en comparación al coágulo sanguíneo solo, en la resolución de síntomas, evidencia de cicatrización ósea, aumento de grosor en la pared radicular y/o aumento de la longitud de la raíz?

### **4. OBJETIVO GENERAL**

Analizar la calidad de la evidencia de los estudios que comparan la eficacia clínica del coágulo sanguíneo versus coágulo sanguíneo con aditamentos no autólogos durante el tratamiento de endodoncia regenerativa en pacientes con dientes permanentes inmaduros no vitales en relación a resolución de síntomas, cicatrización ósea, aumento de grosor en la pared radicular y/o aumento de la longitud de la raíz.

### **5. METODOLOGÍA**

La revisión sistemática se realizó según el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, segunda edición (Higgins JPT y cols., 2019). Los estudios seleccionados respondieron a la pregunta de investigación en estructura PICO<sub>R</sub>.

P (Población)	Pacientes con dientes permanentes inmaduros a los que se les ha realizado endodoncia regenerativa.
I (Intervención)	Coágulo sanguíneo complementado con aditamentos no autólogos mejor.
Co (Comparación)	Coágulo sanguíneo sin aditamentos.
R (Resultados)	Resolución de síntomas, evidenciar cicatrización ósea, aumento de grosor en la pared radicular y/o aumento de la longitud de la raíz.

**Tabla 1.** Pregunta de investigación en formato PICoR.

## **5.1. Criterios para considerar estudios para esta revisión**

### **5.1.1. Tipo de participantes**

Pacientes a los que se les ha indicado endodoncia regenerativa en uno o más dientes permanentes inmaduros que se encuentren no vitales.

### **5.1.2. Tipo de intervenciones**

#### **5.1.2.1. Intervención de interés**

Uso de aditamentos no autólogos como complemento al andamio de coágulo sanguíneo en procedimientos de endodoncia regenerativa en dientes permanentes inmaduros.

#### **5.1.2.2. Control activo**

Uso de coágulo sanguíneo como andamio en procedimientos de endodoncia regenerativa en dientes permanentes inmaduros que no se encuentren vitales.

- Objetivo primario: Resolución de signos y síntomas y evidencia de cicatrización ósea.
- Objetivo secundario: Aumento de grosor en la pared radicular y/o aumento de la longitud de la raíz (deseado, pero no esencial).
- Objetivo terciario: Respuesta positiva a los test de vitalidad (cuando es alcanzado indica un tejido pulpar vital más organizado (AAE Clinical guide, 2015)).

### **5.1.3. Tipos de medidas de desenlace**

#### **5.1.3.1. Desenlaces principales**

- Resolución de signos y síntomas clínicos
- Cicatrización ósea y cierre apical
- Aumento de grosor de la pared dentinaria
- Aumento de la longitud radicular

### 5.1.3.2. Desenlaces secundarios

- Recuperación de la vitalidad pulpar obteniendo una respuesta positiva en oximetría de pulso o flujometría por láser Doppler
- Calcificación del canal radicular
- Reabsorción radicular
- Cambio de coloración del diente

## 5.2. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

### 5.2.1. Búsquedas electrónicas

Se realizó una búsqueda sistemática por dos revisores (C.S. y M.A.) de manera independiente en las siguientes bases de datos: Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL), PubMed, LILACS, Science Direct, Scielo, EBSCOhost, Scopus y OpenGrey. Se realizó la búsqueda de las palabras clave: *“regenerative endodontics”*, *“pulp regeneration”*, *“scaffolds”* y *“blood clot”*. La búsqueda se realizó con el uso de criterios Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DECs) junto a operadores booleanos “AND” “OR” y “NOT”. Las búsquedas realizadas en las diferentes bases de datos fueron registradas con fecha. Los artículos pertenecen a bases de datos o revistas suscritas a la Universidad de Chile y de acceso liberado. Los estudios duplicados o no pertinentes fueron descartados.

**Tabla 2.** Resumen de estrategia de búsqueda de cada base de datos, con fecha de búsqueda y cantidad de resultados encontrados.

Fecha	Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
23/04/2024	Pubmed	((regenerative endodontics) OR (pulp revascularization) OR (pulp regeneration)) AND ((tissue scaffold) OR (scaffold)) AND (blood clot)	89
23/04/2024	ScienceDirect	((regenerative endodontics) OR (pulp revascularization) OR (pulp	245

		regeneration)) AND ((tissue scaffold) OR (scaffold)) AND (blood clot), filtro en Year: 2014-2024, filtro en Article Type: Research articles	
23/04/24	Scopus	(ALL ( regenerative AND endodontics ) OR ALL ( pulp AND revascularization ) OR ALL ( pulp AND regeneration ) AND ALL ( tissue AND scaffold ) OR ALL ( scaffolds ) AND ALL ( blood AND clot ) ) AND PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2025 AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) )	421
23/04/24	Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL)	regenerative endodontics in Title Abstract Keyword OR pulp revascularization in Title Abstract Keyword AND tissue scaffold in Title Abstract Keyword AND blood clot in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	142
23/04/24	Scielo	(endodoncia regenerativa) OR (revascularizacion pulpar) OR (regeneración pulpar) OR (revitalización pulpar) AND (andamios del tejido) AND (coágulo sanguíneo) OR (trombosis)	0
23/04/24	EBSCOhost	regenerative endodontics AND blood clot AND tissue scaffolds	11

23/04/24	Lilacs	(endodoncia regenerativa) OR (revascularización pulpar) OR (regeneración pulpar) OR (revitalización pulpar) AND (andamios del tejido) AND (coágulo sanguíneo) OR (trombosis)	1
23/04/24	OpenGrey	regenerative endodontics AND tissue scaffold AND (blood clot OR thrombosis)	0

### **5.3. Extracción de datos y análisis**

#### **5.3.1. Selección de estudios**

Los estudios fueron seleccionados a partir de la estrategia de búsqueda mencionada en la sección 5.3.1. Se utilizó la aplicación web gratuita “Rayyan”, que facilita el almacenamiento de datos, referencias e interacción en tiempo real entre los revisores, también permite la realización de una revisión a modo doble ciego de los estudios. Los estudios fueron clasificados por los revisores a través de la aplicación Rayyan en tres categorías : “Included”, “Maybe” y “Excluded”, evaluando de forma independiente los títulos y resúmenes de los estudios encontrados a partir de las búsquedas realizadas.

En la primera etapa de revisión de estudios, fueron evaluados los títulos y resúmenes mediante los criterios de inclusión y exclusión definidos, excluyendo todos los estudios que no cumplían con estos criterios. Una vez realizada la primera etapa de la selección, se procedió a la lectura a cabalidad de los estudios los que fueron nuevamente analizados mediante los criterios de inclusión y exclusión. En caso de desacuerdos a la hora de evaluar los artículos, sea en la primera o segunda etapa de selección, se consultó un tercer revisor (F.G.) para llegar a un consenso. De esta manera se obtuvo la selección final de artículos.



#### **5.3.1.1. Criterios de inclusión**

Ensayos clínicos controlados que hayan realizado procedimientos de endodoncia regenerativa en dientes permanentes inmaduros no vitales, donde fueron utilizados andamios realizados con coágulo sanguíneo complementado con aditamentos artificiales y comparados con andamios realizados con coágulo sanguíneo. Estos ensayos deben evaluar la resolución de signos y síntomas clínicos, evaluar el estado radicular del diente y su evolución mediante evaluaciones radiográficas y tener un control mínimo durante 6 meses.

#### **5.3.1.2. Criterios de exclusión**

Fueron excluidos los estudios que presenten las siguientes características: (1) No involucrar dientes permanentes inmaduros, (2) realizados en animales, (3) reportes y series de casos, (4) estudios observacionales, (5) ensayos clínicos no controlados, (6) no tratarse de un procedimiento de endodoncia regenerativa, (7) encontrarse en un idioma distinto al inglés o español, (8) tener una antigüedad mayor a 10 años o fecha de publicación anterior al año 2014.

#### **5.3.2. Extracción y manejo de los datos**

Se creó una carpeta en “Google Drive” para facilitar la recolección de archivos en formato pdf y las citas de estos documentos fueron guardadas en la aplicación web Mendeley.

Se realizó un diagrama de flujo donde se representaron los estudios encontrados, los seleccionados en primera instancia en conjunto con incluidos y excluidos por criterios anteriormente definidos y la selección final a partir de la lectura completa del documento.

#### **5.3.3. Evaluación de riesgo de sesgo en los estudios incluidos**

El riesgo de sesgo de los ensayos clínicos se evaluó mediante la segunda versión de “Herramienta Cochrane de Evaluación de riesgo de sesgo para ensayos clínicos randomizados”, en inglés, “*Cochrane risk of bias tool for randomized trials*” (RoB 2). En esta herramienta se abordan seis dominios específicos que son: generación de

la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento, datos de resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados y “otros aspectos” (Higgins JPT y cols. 2019).

#### **5.3.4. Síntesis de datos**

Se realizó una descripción de forma narrativa, en conjunto con los datos obtenidos a través de los artículos encontrados, preseleccionados, excluidos y seleccionados. Se realizó un gráfico a modo de diagrama de flujo a modo explicativo del flujo de datos obtenidos. Los resultados de la búsqueda fueron analizados de forma narrativa y al mismo tiempo en tablas resumen en ambas se detallan características como autor, tamaño de muestra, rango etario, etiología, tipo de diente intervenido así mismo como detalles sobre las intervenciones realizadas como andamios, irrigación, anestesia, restauración utilizada y tiempo de seguimiento .

En relación a los resultados obtenidos se detallan de forma narrativa y en tablas resumen todos los resultados de los estudios evaluados en relación a los objetivos primarios como la resolución de signos y síntomas, cicatrización apical; objetivos secundarios como aumento de la longitud radicular, aumento del grosor de la pared radicular, cierre apical; por último los objetivos terciarios como respuesta al test eléctrico, calcificación pulpar, decoloración coronal de los tratamientos de endodoncia regenerativa realizados en los estudios analizados .

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. Descripción de los estudios.**

#### **6.1.1. Resultados de búsqueda.**

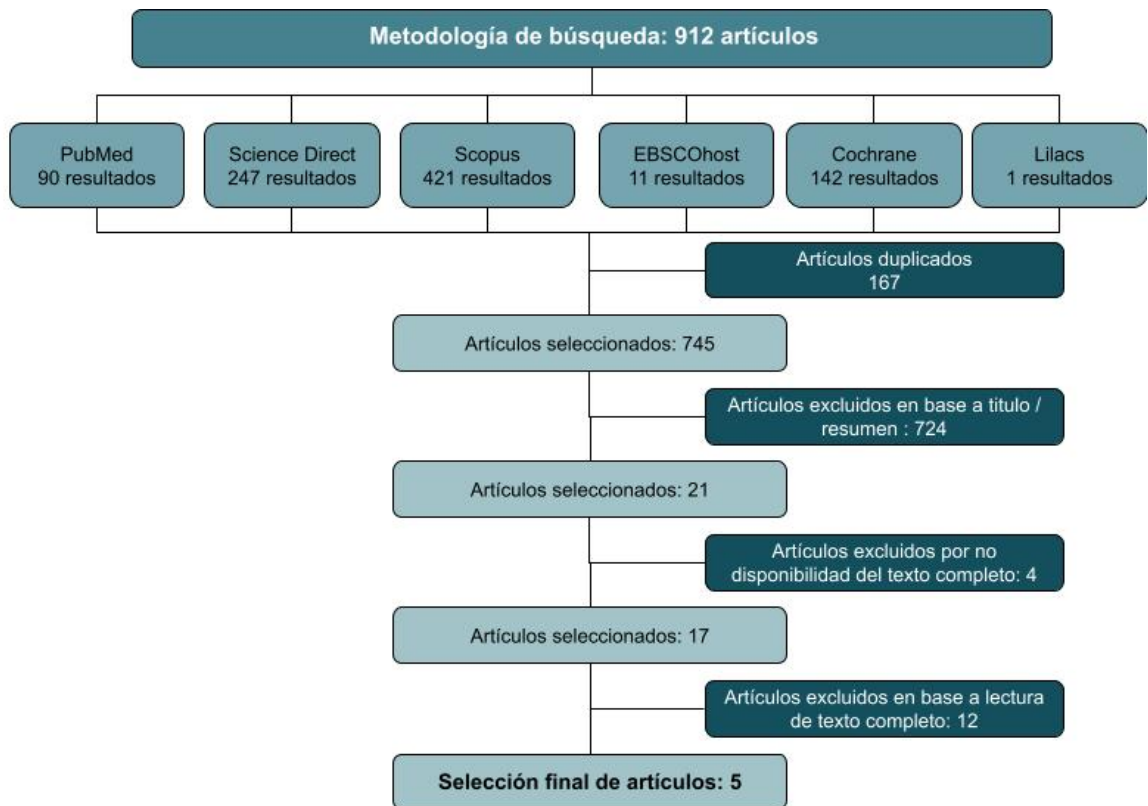
Un total de 912 registros fueron recuperados a partir de las estrategias de búsqueda electrónica anteriormente mencionadas. De estos resultados 167 fueron clasificados como duplicados. Una vez eliminados los duplicados se obtuvieron 745 registros, cuyos títulos y resúmenes fueron examinados por ambos revisores (C.S. y M.A.) de manera independiente. Como resultado de esto fueron seleccionados 21 artículos y excluidos 723. Luego de esta selección se procedió a leer los artículos a cabalidad, procediendo a la exclusión de 4 artículos debido a la no disponibilidad

del escrito completo, obteniendo así un total de 17 estudios legibles. Luego de la lectura de estos textos de manera completa, los revisores realizaron una discusión y acordaron la exclusión de 12 artículos por las razones detalladas en la tabla 3. Determinando así una selección definitiva de 5 ECAs para el análisis en este estudio.

**Tabla 3.** Estudios y su motivo de exclusión.

Estudios	Motivo de exclusión
Bellamy y cols., 2016	Estudio In Vitro
Botero y cols., 2017	Evalúa intervención inmediata o diferida
Cymerman y Nosrat, 2019	Reporte de caso
Nosrat y cols., 2019	No compara con CS
Ulsoy y cols., 2019	Solo utiliza andamios autólogos
Meschi y cols., 2021	No compara con CS
Mittal y cols., 2021	Intervención en dientes permanentes maduros
Gonçalves da Costa Sousa y col., 2022	Estudio In Vivo
Gupta y cols., 2022	No compara con CS
Kavitha y cols., 2022	No compara con CS
Piglioni y cols., 2023	Estudio Ex Vitro
Thant y cols., 2023	Estudio In Vitro

**Figura 1:** Flujograma de metodología de búsqueda.



### 6.1.2. Diseño.

Todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática corresponden a ensayos clínicos aleatorizados (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022).

#### 6.1.2.1. Tipo de estudio.

De los cinco ECAs recopilados tres tuvieron un diseño de estudio paralelo a 2 brazos: Un brazo donde se realiza el estudio y otro donde se realiza el control (Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). Un estudio tuvo tres brazos: un brazo de control y dos brazos de estudio (Nagy y cols., 2014). De la misma manera un estudio presentó un diseño de estudio con 4 brazos: un brazo de control y tres brazos de estudio (Sharma y Mittal, 2016).

#### **6.1.2.2. Tiempo de seguimiento.**

En relación al tiempo de seguimiento, el seguimiento menor fue de 12 meses (Sharma y Mittal, 2016; Mazen y cols., 2021). Un estudio presentó un seguimiento de 18 meses (Nagy y cols., 2014), un estudio un seguimiento de 24 meses (Jiang y cols., 2017) y el seguimiento más extenso fue durante 28 meses (Jiang y cols., 2022).

#### **6.1.2.3. Cálculo de tamaño de muestra.**

El cálculo del tamaño fue realizado en dos estudios (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022) a diferencia de los otros tres estudios donde no fue especificada la manera en que se definió el tamaño de la muestra (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Mazen y cols., 2021).

#### **6.1.2.4. Lugar.**

Tres estudios fueron realizados en Asia, dos de ellos en China (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022) y un estudio en India (Sharma y Mittal, 2016). Otros dos fueron realizados en África, específicamente en Egipto (Nagy y cols., 2014; Mazen y cols., 2021).

#### **6.1.2.5. Comité de ética.**

Cuarto de los cinco estudios analizados mencionan ser aprobados por sus respectivos comités de ética (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Un estudio no especifica la existencia de un comité de ética (Mazen y cols., 2021).

#### **6.1.2.6. Consentimiento informado.**

En dos de los cinco estudios se solicitó la firma de un consentimiento informado escrito a los participantes/tutores legales en caso de ser menores de edad (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016). En dos de los estudios se menciona la obtención del consentimiento (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022) y en uno de los cinco estudios no se menciona la presencia de consentimiento (Mazen y cols., 2021).

### **6.1.2.7. Financiamiento.**

Dos estudios declaran ser financiados por instituciones externas (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Por otra parte tres estudios no informan respecto a de donde fue obtenido el financiamiento (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Mazen y cols., 2021).

### **6.1.3. Participantes.**

En relación al tamaño de la muestra, dos estudios presentan menos de 30 dientes, estos corresponden al estudio de 2014, donde Nagy y cols. exhiben 29 dientes y al realizado en el 2016, por Sharma y Mittal donde se presentan 16 dientes. Entre 30 y 60 dientes como muestra fueron analizados dos estudios, en el 2017, Jiang y cols. analizaron 43 dientes y en el 2021, donde Mazen y cols. detallan 30 dientes. Con muestras mayores a los 60 dientes se encuentra el estudio de 2022, de Jiang y cols. quienes presentan 76 dientes. De esta manera en la presente revisión se analiza la intervención de un total de 194 dientes.

En cuanto al tipo de dientes tratados, dos estudios informan la intervención única de incisivos maxilares (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016). En dos estudios se indica la intervención de dientes anteriores y premolares (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Solamente un estudio no especifica el tipo de dientes utilizados (Mazen y cols., 2021).

El rango etario de los participantes se presentó de maneras distintas. Tres estudios presentaron las edades de sus participantes en forma de rango, de entre 9 – 13 años (Nagy y cols., 2014), 7 – 15 años (Jiang y cols., 2022), 10 – 25 años (Sharma y Mittal 2016). Un estudio presentó los datos en forma de promedio y sus desviaciones estándar,  $9,82 \pm 1,5$  en el grupo de control y  $10,3 \pm 1,9$  en el grupo experimental (Jiang y cols., 2017). Por último un estudio no da a conocer la edad de sus participantes (Mazen y cols., 2021).

Referente a la etiología de la necrosis de los dientes estudiados en los artículos recopilados, un estudio habla exclusivamente del uso de dientes con trauma dentoalveolar, con o sin evidencia radiográfica de lesión apical (Sharma y Mittal, 2016). En dos estudios se especifica que los dientes utilizados tenían etiología traumática, un defecto anatómico o fractura de cúspide central (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Un estudio solo menciona el análisis de dientes no vitales con o sin signos de lesión periapical (Nagy y cols., 2014). Solamente un estudio no especifica la etiología de la necrosis pulpar (Mazen y cols., 2021).

#### **6.1.4. Intervenciones.**

##### **6.1.4.1. Irrigantes.**

En relación a los irrigantes utilizados en las intervenciones, cuatro estudios utilizan expresamente hipoclorito de sodio como uno de sus irrigantes, esto en diferentes concentraciones y cantidades (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021). En un estudio fueron utilizados 10 mL con una concentración de 2,6% (Nagy y cols., 2014) y en otro artículo se emplearon 20 mL con una concentración de 1,25% (Jiang y cols., 2017). Un estudio especifica la concentración de 2,5%, pero no así la cantidad empleada (Sharma y Mittal, 2016) y otro estudio especifica únicamente el uso de 20mL pero no detalla la concentración de hipoclorito de sodio (Mazen y cols., 2021). Un estudio no menciona expresamente el uso de hipoclorito en la intervención, pero menciona que la intervención se realiza en base a los protocolos de la AAE (donde se recomienda el uso de 20mL de NaOCl entre 1,25% y 3% de concentración) (Jiang y cols., 2022).

En relación al uso de EDTA se menciona su uso en tres estudios en una cantidad de 20mL y concentración de 17% (Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). En dos estudios no se menciona el uso de EDTA (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016).

Respecto a la utilización de solución salina durante la intervención, se menciona específicamente en tres estudios (Nagy y cols., 2014; Jiang y cols., 2017; Mazen y

cols., 2021). En dos ensayos clínicos se menciona el uso de 20mL (Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021) y en uno el uso de 10mL (Nagy y cols., 2014). Por otro lado un estudio no define expresamente el uso de solución salina, pero menciona que la intervención se realiza en base a los protocolos de la AAE donde se recomienda el uso de 20mL (Jiang y cols., 2022). Solamente un estudio no menciona el uso de solución salina durante la intervención (Sharma y Mittal, 2016).

#### **6.1.4.2. Medicación.**

Sobre las medicaciones utilizadas, cuatro estudios mencionan el uso de medicación (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021). Dos estudios mencionan el uso de pasta triantibiótica, de los que solamente uno especifica los antibióticos contenidos en la pasta, que consisten en metronidazol, ciprofloxacino y doxiciclina (Nagy y cols., 2014). Otro estudio solo hace referencia al uso de pasta triantibiótica sin especificar su contenido (Sharma y Mittal, 2016). Un estudio utiliza hidróxido de calcio como medicación (Jiang y cols., 2017) y otro artículo menciona el uso de “metapasta” pero no define el contenido de ella (Mazen y cols., 2021). Por otro lado un estudio no define expresamente el uso de medicación, pero menciona que la intervención se realiza en base a los protocolos de la AAE donde se recomienda el hidróxido de calcio o pasta triantibiótica (Jiang y cols., 2022).

#### **6.1.4.3. Andamios.**

En relación a los andamios utilizados, todos los artículos evaluados en esta revisión utilizan el coágulo sanguíneo en uno de sus grupos de estudio (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022).

Tres estudios describen el uso de colágeno como uno de los aditamentos a evaluar (Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). De estos, dos de ellos especifican el uso de Bio-Gide de marca Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suiza en uno de los brazos intervenidos (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022) y



un artículo detalla el uso en forma de esponja colágena estéril de la marca Cologenesis Healthcare Pvt. Ltd, India (Sharma y Mittal, 2016).

En torno al uso de ácido hialurónico como aditamento, se menciona el uso específico de Stylg en una intervención (Mazen y cols., 2021).

Un artículo menciona la utilización de cristales de PLGA estériles de marca Sigma Aldrich, EEUU en uno de sus brazos de estudio (Sharma y Mittal, 2016).

Otro estudio utiliza como aditamento hidrogel de gelatina con bFGF de Kaken Pharmaceutical Co, Tokio, Japón en uno de los brazos estudiados (Nagy y cols., 2014).

Un escrito menciona el uso de PRF en uno de sus brazos experimentales (Sharma y Mittal, 2016).

En uno de los estudios analizados, un brazo consistió en una terapia no considerada dentro de los TER que consiste en un tope apical con el material MTA de marca Angelus, Londrina, PR, Brasil (Nagy y cols., 2014).

Estudio	Participantes				Intervención				Tiempo de seguimiento
	Nº de dientes	Rango etario	Etiología de la necrosis	Anatomía dental	Andamio	Irrigación	Medicamento	Restauración	
Nagy y cols., 2014	29	9-13	No vitales con/sin signos de patología periapical	Anteriores maxilares	1. MTA 2. CS 3. Gelatina hidrogel con bFGF	10mL 2,6% NaOCl, 10mL sol. salina estéril	Pasta triantibiótica (metronidazol, ciprofloxacino, doxiciclina)	MTA + RC	18 meses
Sharma y Mittal, 2016	16	10-25	TDA, con o sin evidencia radiográfica de	Incisivos maxilares	1. CS 2. PRF 3. Colágeno 4. PLGA	2,5% NaOCl	Pasta triple antibiótica	Vidrio ionómero	12 meses

			lesión periapical						
Jiang y cols., 2017	43	9,82 ± 1,5 grupo control 10,3 ± 1,9 grupo experimental	TDA, Fractura de cúspide central	Anterior y PM	1.CS 2.Colágeno	-20mL 1,25% NaOCl, -20mL sol. salina -20mL EDTA 17%	Hidróxido de Calcio	ProRoot MTA + RC	24 meses
Mazen y cols., 2021	30	No específica	No específica	No específica	1.CS 2.HAc	20mL NaOCl, 20mL sol. salina estéril 20 mL EDTA 17%	Metapasta	MTA + RC	12 meses
Jiang y cols., 2022	76	7-15	TDA en anteriores y dens evaginatus en premolares	Anterior y PM	1.CS 2.Colágeno	-20mL EDTA 17%	No informada	ProRoot MTA + RC	Cada 3 meses por 28 meses

**Tabla 4** – Resumen de estudios seleccionados vs. participantes e intervenciones.

## 6.2. Proceso de aleatorización.

### 6.2.1. Generación y ocultación de la secuencia de aleatorización.

La generación de una secuencia de aleatorización fue realizada en la totalidad de los estudios evaluados en la presente revisión (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). En relación a la metodología de cómo fue desarrollada la aleatorización, dos estudios mencionan que fue realizada mediante el “*método del sobre*” (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022), los otros tres estudios no especifican la metodología utilizada (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Mazen y cols. 2021).

### 6.2.2. Cegamiento de los participantes.

Todos los estudios no especifican claramente si los participantes fueron cegados o no (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022).

### 6.2.3. Cegamiento del evaluador.

En relación al cegamiento del evaluador, tres estudios especifican que el o los examinadores realizan la evaluación de manera ciega (Nagy y cols., 2014; Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Por otra parte, dos estudios no hacen referencia al cegamiento de los evaluadores (Sharma y Mittal, 2016; Mazen y cols. 2021).

### 6.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

En la presente revisión se aplicó la herramienta “*RoB 2 tool Herramienta Cochrane revisada para valorar el riesgo de sesgo en ensayos randomizados*”. En torno a los resultados obtenidos gracias a la herramienta, dos estudios presentaron un “*bajo riesgo*” (Nagy y cols., 2014; Jiang y cols., 2017), un estudio presentó “*algunas preocupaciones*” (Jiang y cols., 2022) y dos estudios presentaron “*alto riesgo*” de sesgo (Sharma y Mittal, 2016; Mazen y cols. 2021). El detalle de la evaluación en los diferentes dominios y resultados se encuentran en la figura 3.

Study ID	Experimental	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Nagy y cols., 2014	ta MTA / BC + hg bFGF	+	+	+	+	+	+	+
Sharma y cols., 2016	PRF / BC + mC / BC + PLGA	+	+	+	-	+	-	-
Jiang y cols., 2017	CS + mC	+	+	+	+	+	+	+
Mazen y cols., 2021	CS + Ac.H	-	!	+	-	!	-	-
Jiang y cols., 2022	CS + mC	+	+	+	+	!	!	!

+	Low risk
!	Some concerns
-	High risk
D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

**Figura 3:** Resultados aplicación herramienta RoB 2

### 6.4. Evaluación de Criterios.

La evaluación del éxito obtenido en los diferentes estudios presentados en esta revisión, se hizo en relación a los tipos de medidas de desenlace que se pueden obtener. Existen desenlaces primarios y secundarios:

- Desenlaces primarios:
  - Resolución de signos y síntomas clínicos.
  - Cicatrización ósea y cierre apical.
  - Aumento de grosor en la pared radicular.
  - Aumento de la longitud radicular.
- Desenlaces secundarios:
  - Recuperación de la vitalidad pulpar obteniendo una respuesta positiva en la oximetría de pulso o flujometría por láser Doppler.
  - Recuperación de la sensibilidad pulpar obteniendo una respuesta positiva a los test eléctricos
  - Calcificación del canal radicular.
  - Reabsorción radicular.
  - Cambio de coloración del diente.

#### **6.4.1. Metodología de evaluación clínica.**

Para la evaluación clínica de los desenlaces fueron utilizadas diversas estrategias metodológicas que varían según el desenlace a evaluar.

Con respecto a los desenlaces primarios, se realizó una evaluación clínica de la resolución de signos y síntomas y la cicatrización ósea definidos de diversas maneras. Estos parámetros fueron evaluados en los cinco estudios (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). En dos estudios se menciona el dolor como uno de los síntomas a ser evaluados (Nagy y cols., 2014; Mazen y cols., 2021) y un estudio especifica que el dolor implica la ausencia de sensibilidad a la palpación y percusión (Sharma y Mittal, 2016). Dos estudios mencionan el aumento de volumen como un signo a evaluar en los controles clínicos (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016). En contraste, dos estudios no definen claramente cuáles son los signos y síntomas evaluados, pero clasifican el diente evaluado como asintomático (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Asimismo, dos estudios evalúan la ausencia de fístula o tracto sinusal (Sharma y Mittal, 2016; Mazen y cols., 2021) y solamente en un estudio se menciona

el análisis de ausencia de absceso dentro de la evaluación clínica (Mazen y cols., 2021).

En todas las investigaciones se realizó un registro radiográfico en los controles para la análisis de presencia o ausencia de cicatrización ósea (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). Todos los estudios incluyen la evaluación del grosor de la pared radicular o dentinaria, la longitud radicular y el análisis del diámetro o cierre apical (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022).

La forma de cuantificar la evaluación de los criterios difiere entre los estudios. En cuatro estudios se presenta la información en relación al grosor de la pared radicular, longitud radicular y diámetro apical a modo de porcentaje obtenido mediante la comparación entre las radiografías pre y post operatorias (Nagy y cols., 2014; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). En tres estudios se especifica la fórmula utilizada para el cálculo de porcentaje (figura 2) (Nagy y cols., 2014; Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022) y en un estudio, además de los porcentajes, se incluyen las mediciones realizadas en milímetros (Nagy y cols., 2014). Solamente un estudio presenta sus datos clasificándolos en tres criterios posibles definidos por los evaluadores. La clasificación consiste en “suficiente” que implica una cicatrización/crecimiento de 1 sobre la base, “buena” considerando una cicatrización/crecimiento de 2 sobre la base y “excelente” que implica una cicatrización/crecimiento de 3 sobre la base (Sharma y Mittal, 2016).

$\frac{(\text{longitud postoperatoria} - \text{longitud preoperatoria})}{\text{longitud preoperatoria}} \times 100\%$	$=$	Porcentaje de aumento de longitud radicular
$\frac{(\text{grosor postoperatorio} - \text{grosor preoperatorio})}{\text{grosor preoperatorio}} \times 100\%$	$=$	Porcentaje de aumento del grosor de la pared dentinaria
$\frac{(\text{ancho postoperatorio} - \text{ancho preoperatorio})}{\text{ancho preoperatorio}} \times 100\%$	$=$	Porcentaje de cambio en el diámetro apical

**Figura 2:** Cálculo utilizado en Nagy y cols., 2014; Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022 para la presentación de porcentajes.

Sobre los desenlaces secundarios, se menciona la respuesta positiva a los test de vitalidad. En relación a este criterio no se observó en ningún estudio la medición mediante oximetría de pulso o flujometría por láser Doppler, consideradas mediciones adecuadas para definir el éxito de este desenlace. En cambio fue evaluada la sensibilidad mediante una respuesta positiva al test eléctrico en dos estudios, el resultado es entregado en forma de porcentaje de dientes que presentan respuesta positiva (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). En cuanto al desenlace secundario de la decoloración coronal y calcificación pulpar, la información es entregada a modo de porcentaje de dientes que presentan decoloración coronal al examen clínico o calcificación pulpar observable en las radiografías de control (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). En tres estudios no se menciona la evaluación de desenlaces secundarios (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Mazen y cols., 2021).

En relación al estudio imagenológico, un estudio usa el *software* J Graph (Mazen y cols., 2021). Tres de ellos utilizan un *software* llamado IMAGE J para el análisis de radiografías (Nagy y cols., 2014, Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022) y además dos estudios especifican usar un *plug in* específico para este programa llamado TurboReg (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Un artículo usa particularmente, para el estudio del diámetro apical, el *software* Digora (Nagy y cols., 2014). Un

estudio de los cinco estudiados no explicita el uso de *software* para el análisis radiográfico (Sharma y Mittal, 2016).

## **6.5. Efectividad de tratamientos.**

En todos los estudios se evalúa la significancia estadística de los resultados calculando el valor de p (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). Tres estudios realizaron el análisis estadístico con el software SPSS (Nagy y cols., 2014; Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022), un estudio lo realizó mediante el test estadístico ANOVA y un test Z para las proporciones (Sharma y Mittal, 2016) y un estudio no especifica el software usado (Mazen y cols., 2021). Los cinco estudios definen que el valor de p para tener una significancia estadística tiene que ser menor o igual a 0.05. (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022).

### **6.5.1. Efectividad de desenlaces primarios.**

#### **6.5.1.1. Resolución de signos y síntomas.**

En relación a los desenlaces primarios, en el primer parámetro, cuatro de los cinco estudios presentan un 100% de resolución de síntomas en todos los brazos evaluados (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). Solo un estudio reporta, en el periodo de seguimiento de casos, que tres dientes de veintinueve presentaron signos y síntomas de fracaso del tratamiento. Dos de estos dientes pertenecían al grupo donde se realizó la intervención con solamente coágulo sanguíneo y un diente correspondía a la intervención con gelatina hidrogel con bFGF. Se detalla que en este criterio el coágulo sanguíneo presenta un 90% de éxito y la gelatina hidrogel con bFGF un 80%.

#### **6.5.1.2. Cicatrización ósea y cierre apical**

El segundo desenlace a evaluar es la evidencia de cicatrización ósea, mencionada en dos estudios (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016). Un estudio lo presenta como densidad ósea periapical (Nagy y cols., 2014) y el otro lo presenta como cicatrización apical (Sharma y Mittal, 2016). En el primer estudio de 2014, Nagy y cols. exponen los resultados en forma de porcentaje. La intervención con coágulo sanguíneo presenta un 12,77% de densidad ósea periapical y el hidrogel de gelatina con bFGF un 12,21%. Además se ve un aumento significativo de la densidad ósea después de los 12 meses en ambos grupos. Durante todo el periodo de seguimiento no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio (Nagy y cols., 2014).

En el estudio del 2016, Sharma y Mittal presentan los resultados clasificados en “suficiente”, “bueno” y “excelente”. Bajo este criterio PRF mostró un 75% de resultados calificados en “excelente” y 25% en “bueno”; seguido de colágeno con un 25% de resultados catalogados en criterio “excelente” y 75% en criterio “bueno”; a esto lo sigue el coágulo sanguíneo con 25% en “excelente”, 50% en “bueno” y 25% en “suficiente”. El peor resultado fue obtenido por PLGA que obtuvo 75% en criterio “suficiente” y 25% en “bueno”. En relación a los resultados estadísticamente significativos, el grupo PRF y el grupo colágeno obtuvo mejor respuesta que el grupo intervenido con PLGA (Sharma y Mittal, 2016). Otros tres estudios no reportaron expresamente la evaluación de la cicatrización apical (Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022).

En relación al cierre apical propiamente tal, este se reportó en los artículos como la disminución del diámetro apical. En los dientes intervenidos con CS se obtuvo un promedio de 50,5% en la disminución del diámetro apical y en los dientes intervenidos con hidrogel de gelatina con bFGF un promedio de 44,3%.

Un estudio reportó, en el brazo control con CS, un promedio de -55% en relación al diámetro apical y en el brazo intervenido con colágeno un promedio de -65% (Jiang y cols., 2017). Otro artículo presentó, en su brazo control con CS, un promedio de -61,7 mm y de -73,3 mm en los dientes del brazo intervenido con colágeno (Jiang y cols., 2022). Estos dos estudios de Jiang y cols., 2017 y Jiang y cols., 2022 no describen expresamente el registro de aumento o disminución del diámetro, a



diferencia de los otros artículos donde se especifica el registro de la disminución del diámetro. Los resultados se entregaron utilizando signo negativo, donde se hace alusión a una disminución del diámetro apical, es decir, al haber un aumento de diámetro habría sido registrado con un signo positivo.

En relación al estudio que compara CS, colágeno y PLGA se obtuvieron resultados donde el CS se clasificó con 25% de los resultados como “suficientes” y 75% calificados como “buenos”. El aditamento de colágeno fue clasificado con un 25% de resultados como “suficientes”, 25% “buenos” y 50% como “excelentes”. El PLGA fue clasificado con resultados suficientes en un 50% y el otro 50% en resultados buenos (Sharma y Mittal, 2016). Por otro lado, en el estudio donde se compara el CS con un aditamento de ácido hialurónico, el brazo del CS reporta un promedio de 23,33% y el brazo intervenido con ácido hialurónico un promedio de 58,69% de cierre apical. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.035$ ) (Mazen y cols., 2021).

#### **6.5.1.3. Longitud radicular.**

Dentro de los desenlaces primarios evaluados se presenta la longitud radicular como uno de ellos. El aumento de la longitud radicular fue estudiado en todos los estudios evaluados (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). Nagy y cols reportaron un aumento de longitud de un promedio de 11,6% en los dientes intervenidos con coágulo sanguíneo y de 12,4% en los dientes intervenidos con hidrogel de gelatina con bFGF. La diferencia no fue estadísticamente significativa entre los grupos del coágulo sanguíneo e hidrogel de gelatina con bFGF, sin embargo, se presentó una diferencia estadísticamente significativa en la longitud radicular a los 18 meses de seguimiento en el grupo donde la intervención fue realizada con coágulo sanguíneo. En relación a los estudios que evaluaron el colágeno, en uno de sus brazos en 2017, Jiang y cols. reportó un aumento de en promedio 16,4% en el brazo intervenido con colágeno y un 15,4% en el control con coágulo sanguíneo, este resultado no fue estadísticamente significativo. En 2022, Jiang y cols., la longitud radicular se presentó en milímetros y se reportó en el brazo del coágulo sanguíneo un promedio

de 14,2 mm y 14,8 mm en el brazo intervenido con colágeno. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. En 2016, Sharma y Mittal, además de evaluar el CS y CS con aditamento colágeno, se evalúa el CS con aditamento de PLGA, presentándose los resultados en una clasificación de “suficiente”, “bueno” y “excelente”. En este estudio el CS presento un 25% en clasificación “suficiente” y 75% en “bueno”, el CS con colágeno como aditamento presentó un 75% en clasificación “bueno” y un 25% “excelente”, por último el CS con aditamento de PLGA presenta un 75% en clasificación “suficiente” y un 25% “bueno”. Las diferencias estadísticas no fueron significativas. Mazen y cols., en 2021 evaluaron la utilización de un aditamento de ácido hialurónico en la endodoncia regenerativa, los resultados obtenidos en coágulo sanguíneo fueron un 12,33% de aumento de longitud en comparación a un 12,49% en el brazo con aditamento de ácido hialurónico. Los resultados no fueron estadísticamente significativos

#### **6.5.1.4. Grosor de paredes radiculares.**

Sobre el criterio de grosor de las paredes dentinarias en el estudio de Nagy y cols. del 2014, el brazo con HG más bFGF presentó un aumento del 11,6% y el brazo intervenido con CS un aumento de 12,7%. No se mostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de HG con bFGF y CS hasta los 18 meses, donde se vio diferencia estadísticamente significativa en el aumento de grosor de los grupos del CS y del HG con bFGF. En relación a los estudios que evaluaron colágeno como aditamento, dos estudios dividieron sus resultados evaluando el tercio medio y el tercio apical. En relación al tercio medio en el estudio de Jiang y cols del 2017, el brazo del CS presentó un aumento del 6,4% y el de CS con aditamento colágeno un aumento de 23,8%. Esta diferencia fue definida como estadísticamente significativa. En el estudio de Jiang y cols. del 2022, con relación al tercio medio, se vio en el brazo control de coágulo sanguíneo un aumento de en promedio 12,1 mm y en la intervención con aditamento de colágeno un promedio de 23,4 mm, estos resultados también fueron definidos como estadísticamente significativos. En cuanto al tercio apical, en el primer estudio se evidenció un crecimiento promedio de 21,2% en los dientes del brazo control con CS y en el brazo intervenido con

colágeno como aditamento un aumento en promedio de 21,5%, este resultado no fue definido como estadísticamente significativo (Jiang y cols., 2017). En relación al estudio de 2022, Jiang y cols., el brazo control con CS presentó un aumento promedio de 25 mm y el brazo con aditamento colágeno un promedio de 25,1 mm, resultados definidos como estadísticamente no significativos. Por otra parte, en el estudio de Sharma y Mittal del 2016 donde se evaluaron aditamentos de colágeno y PLGA se obtuvieron los siguientes resultados; en el brazo control de CS se obtuvo un 50% de resultados definidos como suficientes y 50% como buenos, el brazo intervenido con aditamento colágeno un 25% se clasificó como suficiente, un 50% como bueno y un 25% como excelente. El aditamento de PLGA presentó un 75% de los resultados en criterio suficiente y 25% en criterio bueno. Estos resultados se definieron como no significativos estadísticamente. En relación al estudio de 2021, Mazen y cols., que evaluó el aditamento de ácido hialurónico presentó un promedio de aumento del 58,69% en comparación a un 23,33% en promedio del CS. Estos resultados se presentaron como estadísticamente significativos.

En el estudio de Jiang y cols. 2022, se presenta también un análisis cuantitativo del desarrollo radicular continuo, donde se exponen diferentes clasificaciones basadas en la presentada en 2012, por Chen y cols. La clasificación se describe de la siguiente manera: tipo I aumento del grosor de las paredes del canal con aumento significativo de la longitud radicular con el ápice en vías de cierre; tipo II aumento del grosor de las paredes del canal con aumento significativo de la longitud radicular con el ápice dentario en vías de cierre y con apariencia despuntada; tipo III desarrollo radicular continuado con foramen apical abierto; tipo IV calcificación severa (obliteración) del espacio del canal radicular; tipo V desarrollo radicular no continuado; tipo VI desarrollo radicular poco común de tipo segmentado. Los resultados entregados fueron los siguientes: en el grupo control el CS presentó 15 dientes clasificados en tipo I, 1 diente en tipo II, 14 dientes en tipo III, 4 dientes en tipo IV, 3 dientes en tipo V y 1 diente en tipo IV. El grupo experimental de CS con aditamento colágeno presentó 19 dientes clasificados en tipo I, 1 diente en tipo II, 14 dientes en tipo III, 1 diente en tipo IV, 2 dientes en tipo V y 1 diente en tipo IV. En

el estudio no se reportó diferencia estadística entre los grupos evaluados (Jiang y cols., 2022).

### **6.5.2. Desenlaces secundarios.**

En cuanto a los desenlaces secundarios, éstos fueron evaluados en dos estudios (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). En tres estudios, de los cinco evaluados en esta revisión, no se reportaron resultados en relación a los criterios secundarios de éxito de la endodoncia regenerativa (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal, 2016; Mazen y cols., 2021).

#### **6.5.2.1. Vitalidad / sensibilidad pulpar.**

Ningún estudio realizó un test de vitalidad pulpar con oximetría de pulso o flujometría de laser Doppler, evaluaciones adecuadas para la evaluación de la vitalidad pulpar. Dos estudios evaluaron la sensibilidad pulpar de manera dicotómica según la respuesta a la realización del test eléctrico, en un estudio los dientes del brazo control con CS obtuvieron un 18% de positividad y los con aditamento de colágeno un 33% de positividad al test (Jiang y cols., 2017) En otro estudio se evaluó de igual manera y el brazo control con CS obtuvo un 18% y el brazo con aditamento colágeno un 32% de positividad al test (Jiang y cols., 2022).

#### **6.5.2.2. Calcificación pulpar.**

En relación a este criterio, los resultados también fueron evaluados de manera dicotómica, es decir, en base a la presencia o ausencia de calcificación pulpar. En el primer estudio un 56% de los dientes evaluados pertenecientes al brazo control con CS presentaron calcificación pulpar y en el brazo con aditamento de colágeno un 48% de los dientes (Jiang y cols., 2017). En el estudio de 2022, Jiang y cols., un 53% de los dientes evaluados pertenecientes al brazo control con CS presentaron calcificación pulpar y en el brazo con aditamento de colágeno un 47% de éstos (Jiang y cols., 2022).

#### **6.5.2.3. Cambio de coloración coronal.**

En relación a este criterio los resultados, al igual que todos los desenlaces secundarios, fueron evaluados de manera dicotómica, es decir, en base a la presencia o ausencia de decoloración coronal. En el primer estudio un 64% de los dientes evaluados pertenecientes al brazo control con CS presentaron decoloración coronal y en el brazo con aditamento de colágeno un 71% de los dientes (Jiang y cols., 2017). En el estudio de Jiang y cols. del 2022 un 74% de los dientes evaluados pertenecientes al brazo control con CS presentaron decoloración coronal y en el brazo con aditamento de colágeno el mismo porcentaje (74%) (Jiang y cols., 2022).

Finalmente, en la Tabla 5 se muestra un resumen de los resultados en los diferentes estudios con relación a los desenlaces primarios y secundarios y en la Tabla 6 un resumen de las intervenciones estadísticamente significativas.

**Tabla 5 – Resumen resultados obtenidos / S: Suficiente, B: Bueno, E: Excelente/ taMTA: tope apical con MTA/ Col.: Colágeno / HG con bFGF: Hidrogel gelatina con bFGF**

Estudio	Desenlaces primarios					Desenlaces secundarios			
	Resolución de signos y síntomas	Cicatrización periapical	Aumento de longitud radicular	Aumento de grosor pared dentinaria		Cierre apical	Test eléctrico	Calcificación pulpar	Decoloración coronal
Nagy y cols. 2014	ta.MTA: 100%	ta.MTA: 14,61%	ta.MTA: 0%	ta.MTA: 0%		ta.MTA: 0%	No reporta	No reporta	No reporta
	CS: 90%	CS: 12,77%	CS: 11,8%	CS: 12,7%		CS: 50,5%			
	HG con bFGF: 80%	HG con bFGF: 12,21%	HG con bFGF: 12,4%	HG con bFGF: 11,6%		HG con bFGF: 44,3%			
Jiang y cols. 2017	100%	No reporta	CS: 15,4%	1/3 medio	1/3 apical	CS: --55%	CS: 18%	CS: 55%	CS: 64%
				CS: 6,9%	CS: 21,2%				
			Col: 16,4%	Col: 23,8%	Col: 21,5%	Col: -65%			
Jiang y cols. 2022	100%	No reporta	CS: 14,2mm	CS: 12,1mm	CS: 25mm	CS: - 61,7mm	CS: 18%	CS: 53%	CS: 74%

			Col.: :14,8mm	Col: 23,4m m	Col: 25,1mm	Col: - 73,3mm	Col: 32%	Col: 47%	Col: 74%
Sharma y Mittal 2016	100%	CS: S: 25% B: 50% E: 25%	CS: S:25% B: 75%	CS S:50% B:50%	CS: S: 25% B:75%	No reporta	No reporta	No reporta	
		PRF: B: 25% E: 75%	PRF: S: 100%	PRF: S:25% B:75%	PRF B: 50% E: 50%				
		Colágeno B: 75% E: 25%	Colágeno S: 75% B: 25%	Colágeno S: 25% B: 50% E: 25%	Colágeno S:25% B:25% E: 50%				
		PLGA: S: 75% B: 25%	PLGA S: 50% B: 50%	PLGA S:75% B: 25%	PLGA: S: 50% B: 50%				
Mazen y cols. 2021	No reporta	No reporta	CS: 12,33%	CS: 23,33%	CS: 23,33%	No reporta	No reporta	No reporta	
			HAc: 12,49%	HAc: 58,69%	HAc: 58,69%				

**Tabla 6 – Resumen intervenciones estadísticamente significativas**

Estudio	Resolución de signos y síntomas	Cicatrización apical	Cierre apical	Aumento de longitud radicular	Aumento de grosor pared dentinaria
Nagy y cols. 2014			Disminución de diámetro CS y hidrogel de gelatina con bFGF en los 12 y 18 meses de seguimiento	18 meses de seguimiento aumento en el grupo de CS	18 meses de seguimiento aumento en grupo de CS y bFGF
Jiang y cols. 2017					½ medio
					Colágeno un aumento de 23,8%
Jiang y cols. 2022					Colágeno un promedio de 23,4 mm
Sharma y Mittal 2016		PRF y colágeno con mejores resultados en			

		comparación a PLGA			
Mazen y cols. 2021			CS reporta un promedio de 23,33% y el brazo intervenido con ácido hialurónico un promedio de 58,69%		Ácido hialurónico presentó un promedio de aumento del 58,69% en comparación a un 23,33% en promedio del CS

## **7. DISCUSIÓN.**

### **7.1. Resumen de los resultados principales.**

Se seleccionaron un total de cinco estudios para esta revisión sistemática. En todos los estudios se realizó TER en DPI con un andamio de coágulo sanguíneo que fue comparado con andamio de coágulo sanguíneo con aditamentos no autólogos, como colágeno (Sharma y Mittal, 2016; Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022), PLGA (Sharma y Mittal 2016), ácido hialurónico (Mazen y cols., 2021) e hidrogel de gelatina con bFGF (Nagy y cols., 2014). Otros estudios también evaluaron el uso de PRF (Sharma y Mittal 2016) y el uso de tope apical de MTA (Nagy y cols. 2014) los que no se encuentran dentro de la evaluación objetivo de este estudio, debido a que PRF se considera un andamio autólogo y el tope apical con MTA se encuentra dentro de los procedimientos de apexificación y no dentro de la TER.

En los TER existen diferentes desenlaces posibles para definir como exitosa la intervención. En primer lugar dentro de los desenlaces primarios la resolución de signos y síntomas. Cuatro de los cinco estudios reportaron una completa resolución de los signos y síntomas (Sharma y Mittal 2016; Jiang y cols., 2017, Mazen y cols. 2021; Jiang y cols. 2022), solo en un estudio se reportó tasas de éxito correspondientes a 100% con tope apical con MTA, 90% con CS y 80% con hidrogel de gelatina más bFGF. Aun así, estos resultados se mantuvieron dentro de un rango sobre el 80% de éxito (Nagy y cols., 2014).

En relación al desenlace primario de cicatrización apical, los resultados son evaluados por dos estudios, que presentan cicatrización apical en el 100% de los dientes estudiados (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal 2016). Cabe destacar que Nagy y cols., en el estudio de 2014, en los dientes que no tuvieron éxito en la resolución de signos y síntomas, se cambió el tratamiento a apexificación con MTA y los dientes fueron descartados para el estudio posterior de los otros parámetros. Además, estos autores presentaron los datos realizando una comparación entre la imagen inicial y la posterior, obteniendo resultados que no son estadísticamente significativos con relación a la diferencia en la cicatrización del TER realizada



únicamente con CS o con aditamento de hidrogel de gelatina con bFGF (Nagy y cols. 2014). Por otro lado, Sharma y Mittal en el estudio del 2016, presentaron una diferencia estadísticamente significativa en relación a la discrepancia observada entre los grupos intervenidos con PRF y colágeno y el grupo intervenido con PLGA. Esto implica que el PRF y el colágeno, en esta intervención, obtuvieron mejores resultados que el PLGA en el parámetro de cicatrización apical. Los otros estudios no reportaron resultados en torno a este parámetro (Jiang y cols. 2017, Jiang y cols. 2022, Mazen y cols. 2021).

Sobre el cierre apical, en los tres estudios donde se comparó el CS y el CS con aditamento de colágeno, este último presentó mejores resultados, pero no estadísticamente significativo (Jiang y cols. 2017, Jiang y cols. 2022; Sharma y Mittal 2016). Por otro lado, Mazen y cols. en el 2021 al utilizar como aditamento ácido hialurónico, reportó mejores resultados estadísticamente significativos al compararlos con el CS sin aditamentos. En relación a los estudios que evalúan aditamentos de hidrogel de gelatina con bFGF y PLGA éstos presentaron resultados inferiores a los del CS sin aditamentos, sin diferencias estadísticamente significativas. (Sharma y Mittal 2016; Nagy y cols. 2014).

En torno al aumento de la longitud radicular, en cuatro de los cinco estudios, el CS con aditamento no autólogo presentó mejores resultados que el que tenía únicamente el CS como andamio (Nagy y cols. 2014; Jiang y cols. 2017, Jiang y cols. 2022, Mazen y cols. 2021). Solamente el estudio de Sharma y Mittal el 2016 presentó al CS con mejores resultados, en comparación con CS con aditamento de colágeno y con aditamento de PLGA. En ningún estudio se observó una diferencia estadística entre el CS y CS con aditamentos no autólogos en el parámetro de longitud radicular.

Respecto al desenlace primario que evalúa el aumento del grosor de la pared radicular en relación al CS comparado con CS con aditamento de hidrogel de gelatina con bFGF, presentó resultados inferiores, que no fueron estadísticamente

relevantes (Nagy y cols. 2014). Los estudios que compararon aditamento de colágeno obtuvieron todos mejores resultados que el CS sin aditamentos (Jiang y cols. 2017, Jiang y cols. 2022; Sharma y Mittal 2016). Sin embargo, solo fueron determinados como estadísticamente relevantes los resultados en su rendimiento en el tercio medio donde se encontraba posicionada la membrana colágena que se utilizó en los estudios (Jiang y cols. 2017, Jiang y cols. 2022). En cuanto al aditamento de PLGA, en el estudio donde se compara con el CS presenta un peor rendimiento, pero este resultado no fue definido como estadísticamente significativo (Sharma y Mittal 2016). Por último el estudio donde se compara el CS con el CS con aditamento de ácido hialurónico, este presentó un desempeño mejor que el CS sin aditamentos y fue calificado como estadísticamente significativo (Mazen y cols., 2021).

Acercas de los desenlaces secundarios, fueron evaluados de manera dicotómica, es decir, en base a la presencia o ausencia del desenlace evaluado, lo que fue analizado en sólo dos estudios (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). En relación al test eléctrico, en ambos estudios el grupo intervenido con aditamento de colágeno presentó mejores respuestas que el grupo de CS. Es necesario mencionar que no se midió vitalidad pulpar mediante flujometría láser Doppler u oximetría de pulso, que son la manera adecuada de evaluar el flujo sanguíneo presente en la pulpa. Los resultados fueron clasificados como sin significancia estadística. En cuanto a la calcificación, en ambos estudios el aditamento de colágeno presentó menor presencia de calcificación pulpar que el brazo de CS. En relación a la decoloración coronal, el brazo estudiado con aditamento de colágeno presentó mayor decoloración coronal que el brazo con CS en ambas publicaciones. Estos resultados también fueron clasificados como sin significancia estadística (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Cabe destacar que estos estudios utilizaron ProRoot MTA en el sellado coronal sobre la terapia TER. El uso de ProRoot MTA ha demostrado alterar la coloración coronal debido a su composición, además se ha visto que el contacto con la sangre (de la propia TER) altera la composición propiciado mayor

tendencia a generar tinciones que pueden ser observadas clínicamente (Pednekar y cols., 2021).

En relación al tiempo de seguimiento, el mínimo fue de 12 meses en dos estudios (Sharma y Mittal 2016; Mazen y cols., 2021) y el máximo estudiado fue de 28 meses (Jiang y cols., 2022). Ningún estudio reportó fallas a largo plazo de los tratamientos efectuados. Sin embargo, en relación al tiempo de estudio, se recomienda un tiempo mayor a los 2 años (24 meses) debido a que la mayoría de las fallas en los TER son reportadas posterior a los 2 años (Almutairi y cols., 2019).

A modo de resumen, dentro de los resultados otorgados, todos los estudios que incluyeron colágeno como aditamento en el TER presentaron mejores resultados que el CS por sí solo (Nagy y cols., 2014; Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Sin embargo, en relación a las intervenciones estadísticamente significativas, podemos concluir que, en relación al aumento del grosor de la pared dentinaria a la altura del tercio medio, el colágeno tuvo mejor rendimiento que el coágulo sanguíneo (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). En relación a estas dos intervenciones, el estudio realizado en 2017, Jiang y cols. presentó un bajo riesgo de sesgo y en 2022, Jiang y cols. presentó un sesgo con algunas preocupaciones. Dos estudios concluyeron que el colágeno no era esencial para la continuación del desarrollo radicular en el TER (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2022). Un estudio concluyó que el aditamento de colágeno era mejor que el CS por sí solo y el aditamento de PLGA (Sharma y Mittal 2016). También este estudio definió como estadísticamente significativa la diferencia en la resolución de signos y síntomas presentada por el colágeno en comparación al aditamento de PLGA. Como conclusión se determinó que el PRF y el aditamento de colágeno son mejores aditamentos que el CS por sí solo y el aditamento de PLGA. No obstante el estudio presentó un alto riesgo de sesgo en la evaluación con la herramienta revisada por Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo (Sharma y Mittal 2016).

Sobre el estudio que analizó el uso de hidrogel de gelatina con bFGF, este presentó peores resultados en comparación al CS sin aditamentos en todos los parámetros estudiados excepto en uno, el aumento de longitud radicular. En torno a los resultados estadísticamente significativos, a los 18 meses de seguimiento el CS

presentó un aumento significativo en la longitud radicular. También a los 18 meses de seguimiento el grosor de la pared radicular, en el grupo de CS y en el grupo de CS con aditamento de hidrogel de gelatina con bFGF, fue estadísticamente significativo, pero sin diferencias entre estos dos grupos. También se vio una disminución en el diámetro del ápice de los grupos de CS y CS con HG de gelatina con bFGF a los 12 y 18 meses de seguimiento. En este estudio se concluye que el uso de hidrogel de gelatina con bFGF no es esencial para la reparación. Cabe destacar que este estudio presenta un bajo riesgo de sesgo. (Nagy y cols., 2014). En base al análisis del aditamento de AH en comparación al CS, en el estudio el AH presentó mejores resultados que el CS por sí solo en todos los parámetros estudiados. En relación a las intervenciones estadísticamente significativas se definen de esa forma el aumento del grosor de la pared dentinaria y en el cierre apical. Se concluyó en el estudio que el AH puede ser considerado como prometedor para su uso como aditamento al CS. Este estudio presenta un alto riesgo de sesgo (Mazen y cols., 2021).

## **7.2. Cumplimiento general y aplicabilidad de la evidencia.**

Debido a la variabilidad en los protocolos utilizados, se hace complicada la comparación entre estudios. Si bien existen recomendaciones de parte de la AAE y la AEE en cómo realizar los TER, los ECA muchas veces no siguen estas recomendaciones o las siguen parcialmente. Incluso al usar el mismo aditamento, estos tienen distintas presentaciones por ejemplo en láminas, esponjas, hidrogeles y otros, lo que dificulta aún más la comparación de ellos. De esta manera también existen variaciones en la etiología de la necrosis utilizada en los estudios, tipos dientes estudiados, irrigación, medicamentos utilizados, sellado coronario y tiempo de seguimiento.

En este estudio, en relación a las intervenciones previas a la de interés, podemos encontrar la irrigación y medicación realizadas en el canal. Según la AAE se recomienda la irrigación con 20mL de NaOCl al 1,5% durante 5 minutos por canal, luego lavado con 5mL de solución salina y finalmente irrigación de 20mL de EDTA

al 17% durante 5 minutos por canal. Estos procedimientos deben ser realizados previos a la inducción del sangrado. En relación a este comunicado realizado por la AAE, tres estudios analizados en esta revisión utilizaron a cabalidad los irrigantes mencionados, sólo se presentó una diferencia en la cantidad de solución salina (Jiang y cols., 2017; Mazen y cols., 2021; Jiang y cols., 2022). Dos estudios no declaran haber utilizado EDTA y utilizan NaOCl a una concentración de 2,5% que es distinta a la recomendada (Nagy y cols., 2014; Sharma y Mittal 2016). Un estudio utiliza únicamente NaOCl al 2,5% como irrigante sin detallar la cantidad utilizada (Sharma y Mittal 2016).

Según un comunicado de la AAE en 2019, posterior al uso de NaOCl se recomienda el uso de solución salina para minimizar los efectos citotóxicos que puede tener el NaOCl en los tejidos vitales. Se comunica también que el EDTA al 17% tiene un efecto positivo en la supervivencia, diferenciación y unión de las células madre. También promueve la liberación de factores de crecimiento biológicamente activos incorporados en la matriz dentinaria durante la dentinogénesis que participa activamente en la angiogénesis y la proliferación, migración y diferenciación de células madre (Lee, 2019).

En relación a los estudios evaluados en esta revisión, el uso inadecuado en concentraciones, cantidades o la omisión de algunos irrigantes, puede aumentar la variabilidad de los resultados del TER y dificultar la comparación entre estudios.

En relación a los tiempos de seguimiento, todos los estudios muestran resultados de 12 meses o más. Sin embargo, lo recomendado en el TER es un seguimiento mayor a los dos años, debido a que después de los 24 meses existe un aumento en el fracaso de los tratamientos (Almutairi y cols., 2019). En esta revisión sólo dos estudios presentaron un seguimiento mayor o igual a 24 meses. Si bien se reporta un éxito cercano al 100% de los TER, se hace importante realizar una crítica a los tiempos de seguimiento, que después de los dos años podrían evidenciar el fracaso de estos tratamientos.

### **7.3. Calidad de la evidencia .**

Se establece como criterio de inclusión la necesidad que sea un ensayo clínico aleatorizado, este tipo de evidencia es clasificada como la más confiable en relación a los datos entregados. Esto aporta a la objetividad al evitar el sesgo relacionado a que el estudio quede susceptible a decisiones personales, ya sea de los investigadores o de la población estudiada. Lamentablemente, existen dificultades propias de los estudios que no siempre permiten estar libres de sesgo. En este estudio se presentan exclusivamente ECAs permitiendo una mayor confianza en las conclusiones que podemos obtener. Sin embargo, no hay que olvidar la evaluación del riesgo de sesgo, donde si bien los estudios presentan una alta calidad de la evidencia, las conclusiones deben ser clasificadas también en base al riesgo de sesgo.

En este estudio se evaluaron cinco ensayos clínicos donde se obtuvo dos estudios con bajo riesgo de sesgo, un estudio con algunas preocupaciones y dos estudios con alto riesgo de sesgo. Se reportaron más problemas en relación a la medición del resultado (dominio 4).

Se presentaron dos estudios con bajo riesgo de sesgo en todos los dominios, por lo tanto, como resultado presentan bajo riesgo de sesgo general (Nagy y cols., 2014; Jiang y cols.,2017). Un estudio presentó algunas preocupaciones en el dominio de selección en el resultado reportado (dominio 5), por ese motivo, se clasificó con algunas preocupaciones. Esto se debe a que el artículo, en un principio, define el estudio de dientes anteriores y premolares, pero luego en la discusión deciden considerar los dientes premolares y excluir a los dientes anteriores de las conclusiones debido a la etiología traumática de la necrosis. Si bien presentan los datos de todos los dientes no siguen el protocolo predefinido (Jiang y cols., 2021).

En el caso de los dos estudios que se reportaron con alto riesgo general, en uno de los casos se reportó un alto riesgo en la manera de medir los resultados (dominio 4), por lo tanto, al tener alto riesgo en uno de los dominios, su riesgo general es alto.

Esto se debe a que se presentaron los resultados en relación a una clasificación de “nula”, “suficiente”, “buena” y “excelente”. Esta clasificación queda definida según las estimaciones personales de cada evaluador y no de forma clara y cuantitativa. Además, al presentar los datos de esta manera, se dificulta aún más la comparación entre estudios. (Sharma y Mittal, 2016).

Otro estudio presentó alto riesgo de sesgo general debido a que evidenció alto riesgo en el proceso de aleatorización (dominio 1) y en la medición de los resultados (dominio 4). Esto se debió a que solo menciona que los pacientes fueron escogidos aleatoriamente, pero no detalla el proceso de ninguna manera. En cuanto a la entrega de resultados, se indica de manera insuficiente las mediciones y la influencia de los participantes y examinadores en el proceso. Además, este estudio presentó algunas preocupaciones en el dominio de desviaciones de las intervenciones intencionadas (dominio 2) y en la selección del resultado reportado (dominio 5). Nuevamente en relación a este estudio la falta de detalles en lo realizado dificultan la obtención de una buena clasificación en relación al sesgo.

Considerando los eventos estadísticamente significativos de cada estudio, en torno al AH podemos decir que se presenta como estadísticamente significativa en la diferencia con el CS en el aumento del grosor de la pared dentinaria y el cierre apical. Al tener un alto riesgo de sesgo, no se puede realizar una aseveración de alta calidad, por lo tanto, sería recomendable realizar otros estudios con un menor riesgo de sesgo para llegar a una conclusión adecuada (Mazen y cols., 2021).

En relación al PLGA, según los datos estadísticamente significativos, no es mejor que el colágeno en la resolución de signos y síntomas, pero teniendo en cuenta el alto riesgo de sesgo se requieren más estudios para realizar esta afirmación con propiedad (Sharma y Mittal, 2016).

Sobre el hidrogel de gelatina con bFGF, en relación a los resultados estadísticamente significativos, no presentó mejores resultados que el CS por sí solo. Este estudio presentó un bajo riesgo de sesgo, por lo tanto, podríamos sugerir preferir otras líneas de investigación y no priorizar el estudio del hidrogel de gelatina con bFGF (Nagy y cols., 2014).

En cuanto al colágeno existen distintos datos estadísticamente significativos. Un estudio afirma un mejor rendimiento que el PLGA, esta afirmación proviene de un artículo con alto riesgo de sesgo, por lo tanto, requiere más investigaciones con menor riesgo de sesgo para comprobarlo (Sharma y Mittal, 2016). También, en torno a su rendimiento en el tercio medio, se indica que potencia el aumento del grosor de las paredes dentinarias. Los dos estudios que afirman esto presentan alguna preocupaciones y bajo riesgo de sesgo, de esta manera se hace importante mencionar que, si bien requiere más estudios para la evaluación de su rendimiento en otras zonas que no sean donde fue localmente posicionado, este material se presenta como una buena alternativa a estudiar (Jiang y cols., 2017; Jiang y cols., 2021).

#### **7.4. Acuerdos y desacuerdos con otros estudios y revisiones.**

Existe dificultad a la hora de comparar exactamente con otros estudios similares, son pocos los análisis con respecto a los aditamentos no autólogos, gran parte de las revisiones realizadas se basan en una comparación de andamios autólogos.

En 2023, Brizuela y cols. realizó una revisión literaria con metaanálisis donde se evaluó la sobrevida de diferentes andamios en los TER. En torno a los andamios no autólogos analizados concluyó, en base a un estudio realizado en dientes permanentes maduros, que el uso de hidroxiapatita y colágeno reportan una sobrevida del 100%. Sin embargo, estos aditamentos deben ser estudiados con un mayor tamaño muestral y mayor tiempo de seguimiento (Brizuela y cols., 2023). En relación a este estudio, se dificulta la comparación debido a que el procedimiento se realiza en dientes permanentes maduros, por lo tanto, no se evalúa el desarrollo radicular que es central en el análisis del éxito del tratamiento realizado en dientes inmaduros. Puede sentar un precedente, pero en esta revisión no puede ser comparado en iguales condiciones.



Otro estudio realizado en 2021, donde se evaluaron diversos andamios y aditamentos en los TER en dientes inmaduros, incluye en sus artículos revisados aditamentos no autólogos como el colágeno y el hidrogel de gelatina con bFGF. Esta revisión sistemática con metaanálisis, realiza la revisión de todas las novedades que existen en TER, es decir, todos los tratamientos que incluyan andamios diferentes al CS por sí solo. Este estudio concluye que en ambos no se presenta un aumento en el éxito clínico de los procedimientos en comparación al coágulo sanguíneo por sí solo. Además concluyen que ninguno de los andamios estudiados presenta, según la evidencia, mejores resultados que el CS por sí solo (Castro-Gutiérrez y cols. 2021). Estos dos artículos fueron también incluidos en esta revisión (Nagy y cols., 2014; Jiang y cols., 2017). Podemos estar de acuerdo con la afirmación realizada en este estudio debido a que no se presenta una diferencia estadística significativa.

Un estudio recientemente publicado analiza si diferentes andamios tienen impacto terapéutico sobre la eficacia de las TER. Este estudio también evalúa andamios autólogos y no autólogos. Se indica que si bien hay diferentes niveles de evidencia ningún estudio presenta una diferencia estadística en el éxito de los tratamientos, es decir, independiente del andamio o aditamento utilizado existe una buena tasa de éxito en las TER`s (Yang y cols., 2024).

### **7.5. Limitaciones del estudio y sugerencias.**

En cuanto a las limitaciones del estudio cabe mencionar que este estudio se basa en el análisis de cinco ECAs por lo que se hace necesario obtener mayor cantidad de estudios en relación al análisis de aditamentos no autólogos. No hay gran cantidad de estudios clínicos realizados en humanos que permitan aumentar el número de estudios analizados.

Otra limitación que se evidenció en este estudio es la diferencia en los protocolos estudiados. Si bien existen recomendaciones de la AAE en los estudios estudiados la comunidad odontológica no necesariamente adopta estos protocolos, al igual que en muchas áreas de la odontología.

En esta revisión los protocolos utilizados presentaban similitudes, sin embargo, no eran iguales. Esto dificulta la comparación de estudios en igualdad de condiciones. Además algunos estudios presentaron sus datos de manera incompleta o poco clara. Se entiende que muchas veces en las publicaciones no se pueden incluir todos los datos debido a un máximo de caracteres definido por la revista a publicar, por lo tanto, algunos datos son clasificados como evidentes pero, al mismo tiempo, muchas veces la no comunicación expresa perjudica la evaluación del riesgo de sesgo en relación a la claridad de la información o de los datos entregados.

En relación al sesgo de los estudios, se evidencia un alto riesgo en dos estudios, algunas consideraciones respecto al sesgo en un estudio y bajo riesgo de sesgo en otros dos estudios. Esto refleja la heterogeneidad en los protocolos de estudio y la comunicación de datos, por lo tanto, se dificulta una definición de conclusiones debido a que las realizadas por estos estudios están sujetas al sesgo de las publicaciones.

Se presenta como limitante es la ausencia de metaanálisis. El metaanálisis corresponde al análisis cuantitativo, en contraste a la revisión sistemática donde se analiza de una manera cualitativa. Para la creación de un metaanálisis, a partir de esta revisión sistemática, es necesario someter los datos entregados a una evaluación de calidad mediante una lista de verificación llamada PRISMA. El metaanálisis tiene como objetivo cuantificar en una cifra si existe efecto (ya sea positivo o negativo). Este efecto es cuantificado en una medida de asociación binaria (riesgo relativo u *odds ratio*) en el caso de datos categóricos o una diferencia estandarizada en caso de datos continuos (Ojeda y Wurth, 2014). La ausencia del metaanálisis limita a esta revisión a no poder recomendar de forma fidedigna alguna decisión clínica que permita elegir un aditamento de CS por sobre otro. Sin embargo, no forma parte de los requisitos para la obtención del título de cirujano dentista. Además la recolección de datos, análisis y evaluación de calidad de la metodología de los estudios encontrados realizados en este trabajo de

investigación, nos permite realizar recomendaciones y sugerencias en diversos ámbitos siempre, cuidando las proporciones del caso.

## **8. CONCLUSIONES.**

Como conclusión podemos decir que, en relación a los estudios analizados en esta revisión sistemática y considerando los riesgos de sesgo de los ensayos clínicos, no se puede evidenciar una diferencia estadísticamente significativa en los aditamentos no autólogos del CS en comparación al CS por sí solo. De esta manera el CS sanguíneo se mantiene como el *Gold standard* para la intervención de dientes permanentes inmaduros. Es necesario mencionar también la necesidad de una mayor cantidad de estudios de tipo ensayo clínico aleatorizado en aditamentos de CS en dientes inmaduros para poder llegar a tomar decisiones en torno a las recomendaciones con importancia clínica sobre su uso.

Hasta ahora el colágeno como aditamento del CS se presenta como buena alternativa para la mayor realización de investigaciones. En cuanto al ácido hialurónico como aditamento del CS debe ser considerado en estudios de mejor calidad para evaluar su uso.

Se hace necesaria una propuesta de estandarización de protocolo sugeridos por la AAE, para realizar intervenciones de calidad. Incluyendo de manera detallada los instrumentos y materiales utilizados en la intervención, en conjunto con una entrega de datos clara, lo que propiciaría la definición de conclusiones con implicancia clínica. También hay que considerar que estos procedimientos involucran ingeniería de tejidos, por lo que pueden ser llevados a otras áreas, además de la odontológica.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

American Association of Endodontists (2018) Clinical Considerations for a Regenerative Procedure Revised [https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2018/06/ConsiderationsForRegEndo\\_AsOfApril2018.pdf](https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2018/06/ConsiderationsForRegEndo_AsOfApril2018.pdf)

American Association of Endodontists (2020). Glossary of Endodontic Terms Tenth Edition American Association of Endodontists <https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/glossary-endodontic-terms/>

AAE Special Committee on the Scope of Endodontics (2013) Scope of Endodontics: Regenerative Endodontics [https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/scopeofendo\\_regendo.pdf](https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/scopeofendo_regendo.pdf)

Ajay Sharma, L., Sharma, A., & Dias, G. J. (2015). Advances in regeneration of dental pulp – a literature review. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 6(2), 85–98. <https://doi.org/10.1111/jicd.12064>

Bellamy, C., Shrestha, S., Torneck, C., & Kishen, A. (2016). Effects of a bioactive scaffold containing a sustained transforming growth factor- $\beta$ 1–releasing nanoparticle system on the migration and differentiation of stem cells from the apical papilla. *Journal of Endodontics*, 42(9), 1385–1392. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.06.017>

Botelho, J., Cavacas, M. A., Machado, V., & Mendes, J. J. (2017). Dental stem cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine. *Annals of Medicine*, 49(8), 644–651. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1347705>

Botero, T. M., Tang, X., Gardner, R., Hu, J. C. C., Boynton, J. R., & Holland, G. R. (2017). Clinical evidence for regenerative endodontic procedures: Immediate versus

delayed induction? *Journal of Endodontics*, 43(9), S75–S81.  
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.07.009>

Castro-Gutiérrez, M. E. M., Argueta-Figueroa, L., Fuentes-Mascorro, G., Moreno-Rodríguez, A., & Torres-Rosas, R. (2021). Novel approaches for the treatment of necrotic immature teeth using regenerative endodontic procedures: A systematic review and meta-analysis. *Applied Sciences (Basel, Switzerland)*, 11(11), 5199.  
<https://doi.org/10.3390/app11115199>

Ceccarelli, G., Presta, R., Benedetti, L., Cusella De Angelis, M. G., Lupi, S. M., & Rodriguez y Baena, R. (2017). Emerging perspectives in scaffold for tissue engineering in oral surgery. *Stem Cells International*, 2017, 1–11.  
<https://doi.org/10.1155/2017/4585401>

Chang, B., Ahuja, N., Ma, C., & Liu, X. (2017). Injectable scaffolds: Preparation and application in dental and craniofacial regeneration. *Materials Science & Engineering. R, Reports: A Review Journal*, 111, 1–26.  
<https://doi.org/10.1016/j.mser.2016.11.001>

Chen, M. Y.-H., Chen, K.-L., Chen, C.-A., Tayebaty, F., Rosenberg, P. A., & Lin, L. M. (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>

Chrepa, V., Austah, O., & Diogenes, A. (2017). Evaluation of a commercially available hyaluronic acid hydrogel (restylane) as injectable scaffold for dental pulp regeneration: An in vitro evaluation. *Journal of Endodontics*, 43(2), 257–262.  
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.10.026>

Cymerman, J. J., & Nosrat, A. (2020). Regenerative endodontic treatment as a biologically based approach for non-surgical retreatment of immature teeth. *Journal of Endodontics*, 46(1), 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.10.010>

Diogenes, A., & Ruparel, N. B. (2017). Regenerative endodontic procedures. *Dental Clinics of North America*, 61(1), 111–125. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.08.004>

Egusa, H., Sonoyama, W., Nishimura, M., Atsuta, I., & Akiyama, K. (2012a). Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources. *Journal of Prosthodontic Research*, 56(3), 151–165. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2012.06.001>

Egusa, H., Sonoyama, W., Nishimura, M., Atsuta, I., & Akiyama, K. (2012b). Stem cells in dentistry – Part II: Clinical applications. *Journal of Prosthodontic Research*, 56(4), 229–248. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2012.10.001>

Galler, K. M., D'Souza, R. N., Hartgerink, J. D., & Schmalz, G. (2011). Scaffolds for dental pulp tissue engineering. *Advances in Dental Research*, 23(3), 333–339. <https://doi.org/10.1177/0022034511405326>

Gathani, K., & Raghavendra, S. (2016). Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dental Research Journal*, 13(5), 379. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.192266>

Gonçalves da Costa Sousa, M., Conceição de Almeida, G., Martins Mota, D. C., Andrade da Costa, R., Dias, S. C., Limberger, S. N., Ko, F., Lin, L. T., Haney, E. F., Etayash, H., Baquir, B., Trimble, M. J., Shen, Y., Su, Z., Haapasalo, M., Pletzer, D., Chaves de Souza, L., Schuindt Teixeira, G., Silva, R. M., ... Berto Rezende, T. M. (2022). Antibiofilm and immunomodulatory resorbable nanofibrous filing for dental pulp regenerative procedures. *Bioactive Materials*, 16, 173–186. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.01.027>

Gupta, S., Mittal, N., Baranwal, H., Rath, C., Shankari, T., & Gupta, S. (2022). Comparative evaluation of bioglass nanofiber, dexamethasone-coated bioglass nanofiber, and platelet-rich fibrin, as scaffolds in regenerative endodontic treatment of immature necrotic teeth: A randomized controlled trial. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*, 25(5), 561. [https://doi.org/10.4103/jcd.jcd\\_264\\_22](https://doi.org/10.4103/jcd.jcd_264_22)

Hargreaves, K. M., Diogenes, A., & Teixeira, F. B. (2013). Treatment options: Biological basis of regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics*, 39(3), S30–S43. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.025>

Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10 (Suppl 1). [dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601](https://doi.org/10.1002/14651858.CD201601)

Horst, O. V., Chavez, M. G., Jheon, A. H., Desai, T., & Klein, O. D. (2012). Stem cell and biomaterials research in dental tissue engineering and regeneration. *Dental Clinics of North America*, 56(3), 495–520. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2012.05.009>

Huang, G. T. J. (2009). Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: Current progress. *Regenerative Medicine*, 4(5), 697–707. <https://doi.org/10.2217/rme.09.45>

Jamal, M., Greish, Y., Chogle, S., Goodis, H., & Karam, S. M. (2018). Growth and differentiation of dental stem cells of apical papilla on polycaprolactone scaffolds. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 31–40). Springer Singapore.

Jang, J.-H., Moon, J.-H., Kim, S. G., & Kim, S.-Y. (2020). Pulp regeneration with hemostatic matrices as a scaffold in an immature tooth minipig model. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69437-6>

Jiang, X., 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>

Jiang, X., Liu, H., & Peng, C. (2022). 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>

Kavitha, M., Sivaprakasam, S. P., Arunaraj, D., Hemamalini, R., Velayudham, S., & Bakthavatchalam, B. (2023). Comparative evaluation of platelet-rich fibrin and concentrated growth factor as scaffolds in regenerative endodontic procedure: A randomized controlled clinical trial. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 23(12), 1211–1217. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3443>

Lee, S.-M. (2019). Infection control in regenerative endodontic procedures. <https://www.aae.org/specialty/infection-control-in-regenerative-endodontic-procedures/>

Li, W.-J., Cooper, J. A., Jr, Mauck, R. L., & Tuan, R. S. (2006). Fabrication and characterization of six electrospun poly( $\alpha$ -hydroxy ester)-based fibrous scaffolds for tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia*, 2(4), 377–385. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2006.02.005>



Mazen, E., Batouty, K., & Nagy, M. (2021). Regeneration ability of immature teeth with necrotic pulp using hyaluronic acid a scaffold (clinical study). *Ain Shams Dental Journal*, 22(2), 22–27. <https://doi.org/10.21608/asdj.2021.73775.1041>

Meschi, N., EzEldeen, M., Garcia, A. E. T., Lahoud, P., Van Gorp, G., Coucke, W., Jacobs, R., Vandamme, K., Teughels, W., & Lambrechts, P. (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>

Mittal, N., Kumar, P., Baranwal, H., & Gupta, S. (2021). Assessment of pulp sensibility in the mature necrotic teeth using regenerative endodontic therapy with various scaffolds – Randomised clinical trial. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research*, 32(2), 216. [https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr\\_253\\_21](https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_253_21)

Moussa, D. G., & Aparicio, C. (2018). Present and future of tissue engineering scaffolds for dentin-pulp complex regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, term.2769. <https://doi.org/10.1002/term.2769>

Nagy, M. M., Tawfik, H. E., Hashem, A. A. R., & Abu-Seida, A. M. (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>

Nakashima, M. (2005). Tissue engineering in endodontics. *Australian Endodontic Journal: The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 31(3), 111–113. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4477.2005.tb00317.x>

Nosrat, A., Kolahdouzan, A., Khatibi, A. H., Verma, P., Jamshidi, D., Nevins, A. J., & Torabinejad, M. (2019). Clinical, radiographic, and histologic outcome of

regenerative endodontic treatment in human teeth using a novel collagen-hydroxyapatite scaffold. *Journal of Endodontics*, 45(2), 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.10.012>

Ojeda, D., & Dagoberto Wurth, O. (s/f). ¿Qué es un metaanálisis? / What is a metaanalysis?

Orti, V., Collart-Dutilleul, P.-Y., Piglionico, S., Pall, O., Cuisinier, F., & Panayotov, I. (2018). Pulp regeneration concepts for nonvital teeth: From tissue engineering to clinical approaches. *Tissue Engineering. Part B, Reviews*, 24(6), 419–442. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2018.0073>

Palasuk, J., Kamocki, K., Hippenmeyer, L., Platt, J. A., Spolnik, K. J., Gregory, R. L., & Bottino, M. C. (2014). Bimix antimicrobial scaffolds for regenerative endodontics. *Journal of Endodontics*, 40(11), 1879–1884. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.07.017>

Pednekar, A. (2021). Spectrophotometric analysis of coronal discoloration induced by ProRoot MTA, Biodentine and MTA repair HP used for pulpotomy procedures. *European endodontic journal*. <https://doi.org/10.14744/eej.2021.66375>

Piglionico, S. S., Varga, B., Pall, O., Romieu, O., Gergely, C., Cuisinier, F., Levallois, B., & Panayotov, I. V. (2023). Biomechanical characterization of a fibrinogen–blood hydrogel for human dental pulp regeneration. *Biomaterials Science*, 11(20), 6919–6930. <https://doi.org/10.1039/d3bm00515a>

Raddall, G., Mello, I., & Leung, B. M. (2019). Biomaterials and scaffold design strategies for regenerative endodontic therapy. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00317>

Sharma, S., & Mittal, N. (2016). A comparative evaluation of natural and artificial scaffolds in regenerative endodontics: A clinical study. *Saudi Endodontic Journal*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.4103/1658-5984.171995>

Soares, C. J., Rodrigues, M. de P., Faria-e-Silva, A. L., Santos-Filho, P. C. F., Veríssimo, C., Kim, H.-C., & Versluis, A. (2018). How biomechanics can affect the endodontic treated teeth and their restorative procedures? *Brazilian oral research*, 32(suppl 1). <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0076>

Sonoyama, W., Liu, Y., Fang, D., Yamaza, T., Seo, B.-M., Zhang, C., Liu, H., Gronthos, S., Wang, C.-Y., Shi, S., & Wang, S. (2006). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PloS One*, 1(1), e79. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000079>

Thant, A. A., Ruangpornvisuti, V., Sangvanich, P., Banlunara, W., Limcharoen, B., & Thunyakitpisal, P. (2023). Characterization of a bioscaffold containing polysaccharide acemannan and native collagen for pulp tissue regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 225, 286–297. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.015>

Ulusoy, A. T., Turedi, I., Cimen, M., & Cehreli, Z. C. (2019). Evaluation of blood clot, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and platelet pellet as scaffolds in regenerative endodontic treatment: A prospective randomized trial. *Journal of Endodontics*, 45(5), 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.002>

Wu, D. T., Munguia-Lopez, J. G., Cho, Y. W., Ma, X., Song, V., Zhu, Z., & Tran, S. D. (2021). Polymeric scaffolds for dental, oral, and craniofacial regenerative medicine. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(22), 7043. <https://doi.org/10.3390/molecules26227043>

Yang, F., Sheng, K., Yu, L., & Wang, J. (2024). Does the use of different scaffolds have an impact on the therapeutic efficacy of regenerative endodontic procedures? A systematic evaluation and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04064-5>

## 10. ANEXOS Y APÉNDICES

**Anexo 1:** Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo (RoB 2): Consideraciones preliminares.

**Study design**

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

: Experimental:  Comparator:

**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 numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

**Is the review team's aim for this result...?**

- 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? (tick as many as apply)**

- Journal article(s)
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- 'Grey literature' (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

## Anexo 2: Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo (RoB 2): Plantilla para completación

### Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		Y / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk-of-bias judgement</b>		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

### Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / 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?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y / PY / PN / N / 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 randomized?		NA / Y / PY / PN / N / NI
<b>Risk-of-bias judgement</b>		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.3. [If applicable:] <b>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</b> Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6. <b>If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5:</b> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y / PY / PN / N / NI
3.2 <b>If N/PN/NI to 3.1:</b> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N
3.3 <b>If N/PN to 3.2:</b> Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 <b>If Y/PY/NI to 3.3:</b> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Anexo 3: Carta aprobación proyecto PRI-ODO





## CARTA-CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE PROYECTO PRI-ODO

Santiago, 28 de agosto de 2020

**DIFO N°: 2020/13**

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

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

Estimada Dra. Alcota:

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

**PRI-ODO 2020                      PRI-ODO 2020/13**

Este proyecto cuenta con:



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

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

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

Usted deberá hacer llegar a la Dirección de Investigación el Informe Final del Proyecto en el Formulario ad-hoc, que encontrará en la página Web de la Facultad, en el enlace de INVESTIGACIÓN:  
<http://odontologia.uchile.cl/investigacion/formularios>

Deseándole éxito en su propuesta, se despide cordialmente,

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

AMB/rcm.

Correo electrónico: [investigacion@odontologia.uchile.cl](mailto:investigacion@odontologia.uchile.cl) - Teléfono: +56 (2) 29781845  
Facultad de Odontología de la Universidad de Chile - Olivos #943 Independencia, Santiago