

Revascularización pulpar en dientes permanentes inmaduros. Revisión bibliográfica sobre los últimos avances en la revascularización pulpar.

*Dr. Eric Funes Gómez¹, Dr. Ignacio Barbero Navarro²,
Dr. Diego Rodríguez Menacho³, Dr. Antonio Castaño Séiquer⁴.*

RESUMEN

Objetivo: Analizar el papel de la revascularización pulpar y sus principios básicos, así como los factores que influyen en ella constatando que es una alternativa real al tratamiento de conductos convencional, teniendo en cuenta las innovaciones producidas en los últimos cinco años en cuanto a los distintos procedimientos clínicos y materiales incluyendo su tasa de éxito.

Método: El material científico se obtuvo de la base de datos, PubMed, Los operadores booleanos utilizados han sido "AND" y "OR" combinados con las palabras clave como (pulp OR "dental pulp" OR "dental pulps") AND revascularization.

Resultados: La revascularización pulpar puede ser una alternativa al tratamiento de conductos convencional en dientes permanentes inmaduros, aunque faltan estudios y un protocolo universal estandarizado, actualmente faltan estudios para establecer una terapia que promueva la desinfección del conducto radicular y la regeneración del complejo pulpar-dentinario en casos de necrosis pulpar.

Conclusión: La inducción del coagulo sanguíneo es más efectiva cuando realizamos una inducción retardada que cuando realizamos una inducción inmediata, los dientes inmaduros traumatizados con pulpa necrótica con la técnica de revitalización no demostraron la continuación del desarrollo radicular ni la formación de dentina, sin embargo se observó el cierre apical y la curación periodontal.

PALABRAS CLAVE: pulpa, "pulpa dental", regeneración, "regeneración pulpar", revitalización, revascularización, "reparación periapical", "periodontitis apical", "dientes inmaduros", apexificación, "endodoncia regenerativa", "revascularización pulpar", "revascularización pulpar dental", "regeneración endodóntica".

ABSTRACT

Objective: To analyse the role of pulp revascularisation and its basic principles, as well as the factors that influence it, and to establish that it is a real alternative to conventional root canal treatment, taking into account the innovations that have taken place in the last five years in terms of the different clinical procedures and materials, including their success rate.

Method: The scientific material was obtained from the database, PubMed. The Boolean operators used were "AND" and "OR" combined with the keywords (pulp OR "dental pulp" OR "dental pulps") AND revascularization.

Results: Pulp revascularisation may be an alternative to conventional root canal treatment in immature permanent teeth, although studies and a universal standardised protocol are lacking, there is no current therapy that promotes root canal disinfection and regeneration of the pulp-dentine complex in cases of pulp necrosis.

Conclusion: Induction of the blood clot is more effective with delayed induction than with immediate induction. Traumatized immature teeth with necrotic pulp with the revitalisation technique did not show continued root development and dentine formation, but apical closure and periodontal healing were observed.

KEY WORDS: pulp, dental pulp, regeneration, pulp regeneration, revitalization, revascularization, periapical repair, apical periodontitis, immature teeth, apexification, regenerative endodontic, pulp revascularization, dental pulp revascularization, endodontic regeneration.

¹ Graduado en Odontología por la Universidad de Sevilla.

² Profesor Asociado del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla. Práctica exclusiva de endodoncia.

³ PSI del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla. Dentista, abogado ejerciente y perito judicial.

⁴ Profesor Titular del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla. Perito judicial.

Institución: Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.

Correspondencia: Dr. Eric Funes Gómez. C/ Rep. de El Salvador, Ed. Levante, Local 4 CP 11519 Río San Pedro - Puerto Real (Cádiz).

INTRODUCCIÓN

1. REVASCULARIZACION PULPAR

Es un tratamiento regenerativo alternativo que intenta preservar las células madre pulpares/papilares para lograr el desarrollo radicular en dientes inmaduros que han sufrido necrosis pulpar por caries o trauma. Tiene como objetivo recuperar la vitalidad pulpar del diente para que este continúe con su desarrollo radicular y finalmente se forme una raíz y un ápice de forma natural¹.

1.1. Premisas fundamentales

La revascularización pulpar tiene como premisas fundamentales la desinfección de los conductos radiculares, sin realizar la instrumentación de los mismos. Además,

también requiere un entorno adecuado para que el andamiaje biológico soporte los tejidos en crecimiento, así como un sellado hermético que eluda la entrada de bacterias al conducto radicular².

1.2. Bases biológicas

Los procedimientos de regeneración biológica en la revascularización pulpar consisten en restaurar la función de la pulpa dañada a través de la estimulación de células madres o troncales que se encuentran en el conducto radicular o bien por la introducción y estimulación de nuevas células madre bajo condiciones favorables para su diferenciación, que permiten reemplazar estructuras dañadas de la raíz y células del complejo dentino-pulpar³. Esto lo logramos a través del desbridamiento endodóntico y una combinación de medicamentos que disminuyen la infección para fomentar la reparación^{1,4,5}.

Al no poder determinar radiográficamente la regeneración debemos hacer su planteamiento a través de la observación histológica. La naturaleza del tejido formada en el conducto es especulativa porque la presencia de estudios histológicos es ocasional. En 2012, Shimizu procedió a revascularizar un incisivo central superior, que posteriormente debido a una fractura fue exodonciado. A este diente le fue realizado un estudio por medio de técnica histológica e inmunohistoquímica, presentando tejido conectivo laxo con escasas fibras colágenas, ausencia de células inflamatorias y presencia de fibroblastos jóvenes en el conducto y en el periápice. El tejido laxo era similar a un tejido pulpar inmaduro⁶.

En 2013, Martin, en un primer molar inferior exodonciado por una fractura después de dos años de la revascularización, encontró histológicamente en sus conductos un tejido mineralizado de naturaleza cementoide u osteoide, sin apreciar tejido pulpar caracterizado por la presencia de células odontoblasticas polarizadas a lo largo de dicho tejido⁷.

1.3. Eficacia

Ventajas:

- La regeneración del tejido en el conducto radicular con células sanguíneas propias del paciente elude la posibilidad de rechazo inmunológico y la potencial transmisión de patógenos a partir de la sustitución de la pulpa³.
- Los medicamentos necesarios para la desinfección del conducto radicular se pueden adquirir fácilmente y se pueden introducir por medio de instrumentos endodónticos convencionales⁸.
- Evidencia radiográfica del desarrollo radicular continuo y del fortalecimiento de la raíz como resultado del refuerzo de las paredes dentinarias^{9,10,11}.

Inconvenientes:

- Los resultados clínicos a largo plazo aún son debatibles con potenciales complicaciones, como la falta de conti-

nuidad significativa del desarrollo radicular, la ausencia de cierre apical o la calcificación del conducto^{4,12}.

- Se desconoce si la naturaleza del tejido que forma la pared del conducto se compone realmente de dentina^{6,7}.
- Posibles complicaciones como la pigmentación coronaria, desarrollo de cepas bacterianas resistentes y reacciones alérgicas a la medicación intraconducto al usar la pasta triantibiótica¹³⁻¹⁵.
- No existe un protocolo universal descrito en la literatura¹⁵.
- Se han recomendado periodos de seguimiento que van desde 6 y 36 meses hasta los cinco años, lo cual en muchos casos es poco factible⁹⁻¹¹.

1.4. Técnica

La revascularización pulpar es un tratamiento que presenta una alta complejidad, por lo que se tiene que realizar en dos visitas como mínimo, la primera visita consiste en realizar una desinfección del conducto radicular y en la segunda promovemos la creación del coagulo. Esta técnica/protocolo tiene su origen en la Asociación Americana de Endodoncistas (AAE)¹⁶.

Primera visita

- Anestesia local, aislamiento del diente con dique de goma y acceso a la cámara pulpar.
- Irrigación copiosa y suave con 20 ml de NaOCl utilizando un sistema de irrigación que minimice la posibilidad de extrusión de los irrigantes al espacio periapical (por ejemplo, aguja con un extremo cerrado y una salida lateral, o EndoVac™). Se aconsejan concentraciones más bajas de NaOCl [1,5% de NaOCl (20mL/canal, 5 min) y luego se irriga con solución salina o EDTA (20 mL/canal, 5 min)], con la punta de la aguja de irrigación colocada a 1 mm de la salida apical del conducto, para minimizar la citotoxicidad de las células madre en los tejidos apicales.
- Secar el conducto con puntas de papel.
- Colocar hidróxido de calcio o pasta antibiótica triple de baja concentración. Si se utiliza la pasta antibiótica triple 1) considerar el sellado de la cámara pulpar con un agente adhesivo dentinario [para minimizar el riesgo de tinción] y 2) mezclar 1:1:1 ciprofloxacina: metronidazol: minociclina hasta una concentración final de 1-5 mg/ml. La pasta antibiótica triple se ha asociado a la decoloración de los dientes. La pasta antibiótica doble sin pasta de minociclina o la sustitución de minociclina por otro antibiótico (por ejemplo, clindamicina; amoxicilina; cefaclor) es otra posible alternativa como desinfectante del conducto radicular. Los clínicos deben ser conscientes de que se han realizado estudios utilizando concentraciones más altas de pasta doble antibiótica/ pasta triple antibiótica, pero no se puede hacer una recomendación a una concentración más alta en este momento debido a la limitación de los estudios.

5. Introducirlo en el sistema de canales mediante una jeringa.
6. Si se utiliza un antibiótico triple, asegúrese de que permanezca por debajo de la unión cemento-esmalte (para minimizar las tinciones en la corona).
7. Sellar con 3-4mm de un material restaurador temporal como Cavit™, IRM™, glassionomer u otro material temporal. Citamos al paciente para el procedimiento entre la primera y la cuarta semana.

Segunda visita (entre la primera y la cuarta semana después de la primera visita)

1. Evaluar la respuesta al tratamiento inicial. Si hay signos/síntomas de infección persistente, considerar un tiempo de tratamiento adicional con un antimicrobiano.
2. Anestesia con mepivacaína al 3% sin vasoconstrictor, aislamiento del diente con dique de goma.
3. Eliminar el material de sellado temporal.
4. Irrigación abundante y suave con 20 ml de EDTA al 17%.
5. Secar con puntas de papel.
6. Crear hemorragia en el sistema de conductos mediante sobreinstrumentación (lima endo, endoexplorador) (inducir mediante la rotación de una lima K precurvada a 2 mm más allá del foramen apical con el objetivo de conseguir que el conducto se cubra de sangre hasta la unión cemento-esmalte). Como alternativa a la creación del coagulo de sangre podemos utilizar otros productos como por ejemplo el plasma rico en plaquetas (PRP), fibrina rica en plaquetas (PRF) o una matriz de fibrina autóloga (AFM).
7. Detener la hemorragia a un nivel que permita la colocación de 3-4 mm de material de restauración.
 - Colocar una matriz reabsorbible como CollaPlug™, Collacote™, CollaTape™ sobre el coágulo de sangre si es necesario y MTA blanco como material de recubrimiento.
 - Se aplica una capa de 3-4 mm de ionómero de vidrio (por ejemplo, Fuji IX™, GC America, Alsip, IL) suavemente sobre el material de recubrimiento y se fotopolimeriza durante 40 s. El MTA se ha asociado con la decoloración. Las alternativas al MTA (como las biocerámicas o los cementos de silicato tricálcico [por ejemplo, Biodentine®, Septodont, Lancasted, PA, USA, EndoSequence® BC RRM-Fast Set Putty, Brasseler, USA]) deben considerarse en dientes en los que exista una preocupación estética.
 - o Dientes anteriores y premolares. Considerar el uso de Collatape/Collaplug y restaurar con 3 mm de pro-

fundidad con un material restaurador que no tiña, sellando el margen del esmalte biselado.

o Dientes molares o con corona fusionada de porcelana a metal. Considerar el uso de Collatape/Collaplug y restaurar con 3 mm de MTA, seguido de ionómero de vidrio modificado con resina, composite o aleación.

SEGUIMIENTO

1. Examen clínico y radiológico:

- No hay dolor, inflamación de los tejidos blandos ni tracto sinusal (a menudo se observa entre la primera y la segunda cita).
- Resolución de la radiolucencia apical (suele observarse entre 6 y 12 meses después del tratamiento).
- Aumento de la anchura de las paredes radiculares (generalmente se observa antes del aumento aparente de la longitud de la raíz y a menudo se produce entre 12 y 24 meses después del tratamiento).
- Aumento de la longitud radicular.
- Respuesta positiva a la prueba de vitalidad de la pulpa.
- Se recomienda un seguimiento anual después de los 2 primeros años.
- La CBCT es muy recomendable para la evaluación inicial y las visitas de seguimiento. Poner con renglones.

2. El grado de éxito de los procedimientos de endodoncia regenerativa se mide en gran medida por el medida en que es posible alcanzar los objetivos primarios, secundarios y terciarios:

- Objetivo primario: La eliminación de los síntomas y la evidencia de la curación ósea.
- Objetivo secundario: Aumento del grosor de la pared radicular y/o aumento de la longitud radicular (deseable, pero quizás no esencial).
- Objetivo terciario: Respuesta positiva a la prueba de vitalidad (podría indicar un tejido pulpar vital más organizado).

2. MATERIAL Y METODOLOGÍA

El material científico se obtuvo de la base de datos, PubMed, ofrecidas por el portal web de la Biblioteca de Centros de la Salud de la Universidad de Sevilla.

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Fecha de publicación	Últimos 5 años	Anterior a los últimos 5 años
Estudio realizado en	Humanos Animales (ratas y perros)	
Idiomas	Español e inglés	Otro idioma
Tipo de artículo	Artículos en los que se puede acceder al texto completo	Artículos que no se pueden acceder al texto completo o la universidad no estaba suscrita a la revista

Para la identificación de los artículos de interés, se ha realizado una primera búsqueda en PubMed utilizando los términos MESH y aplicando los criterios de inclusión y exclusión que se muestran a continuación.

A partir de los distintos criterios de inclusión y exclusión utilizados para la limitación de resultados relacionados con el tema tratado de este trabajo, ha sido posible la selección de los artículos considerados de mayor utilidad en referencia a la revascularización pulpar.

Las palabras claves que se utilizaron para realizar la búsqueda fueron las siguientes: pulp, "dental pulp", regeneration, "pulp regeneration", revitalization, revascularization, "periapical repair", "apical periodontitis", "immature teeth", apexification, "regenerative endodontic", "pulp revascularization", "dental pulp revascularization", "Endodontic regeneration".

Los operadores booleanos utilizados para una segunda búsqueda han sido "AND" y "OR". Se han combinado las palabras claves con los conectores para poder encontrar artículos de interés para el trabajo.

Dando lugar a las siguientes frases para búsqueda de los artículos como son revitalization AND Pulp, Regeneration AND Pulp, Regeneration AND "dental pulp", Revascularization AND "periapical repair", Revascularization AND "apical periodontitis", Regeneration AND "immature teeth", (pulp OR "dental pulp" OR "dental pulps") AND revascularization, ("regenerative endodontic" OR "regenerative endodontics" OR "endodontic regeneration").

3. DISCUSIÓN

El tratamiento endodóntico regenerativo puede convertirse en una alternativa de tratamiento para los dientes con periodontitis apical y raíces inmaduras, Chen SJ y Chen LP recogieron datos clínicos y radiográficos de 38 dientes tratados con endodoncia (21 de apexificación y 17 de regeneración). Midiendo el resultado radiográfico cuantificando la lesión apical, no hubo diferencias estadísticas entre los dos tratamientos respecto a las puntuaciones del índice periapical²⁴.

Antonios Glynis, Federico Foschi, realizaron un estudio para evaluar sistemáticamente la evidencia existente sobre la eficacia de los procedimientos endodónticos regenerativos en los dientes maduros con necrosis pulpar y periodontitis apical, realizando búsquedas manuales y en bases de datos en 8 bases de datos de la literatura publicada y no publicada desde el inicio hasta el 3 de enero de 2021, llevando a cabo un metanálisis no diferenciando en el riesgo relativo de un resultado exitoso entre los procedimientos endodónticos regenerativos y el tratamiento convencional³⁵.

Al no existir directrices basadas en la evidencia adecuada para apoyar un protocolo único para los estudios publicados anteriormente. Tong HJ et al, realizaron un metaanálisis pretendiendo resumir y evaluar cuantitativamente

los resultados de los dientes permanentes inmaduros no vitales tratados mediante la técnica de endodoncia regenerativa, así como la valoración crítica del nivel y las calidades de las pruebas de las publicaciones existentes, se realizó la evaluación del riesgo del sesgo y la clasificación del nivel de evidencia de los estudios incluidos teniendo como resultado las tasas de éxito para la supervivencia de los dientes y la resolución de la patología periapical fué excelente, sin embargo, los resultados para el cierre apical y el desarrollo radicular continuado fueron inconsistentes habiendo pocos informes sobre los resultados a largo plazo y los efectos tardíos, ningún estudio evaluó los resultados económicos en materia de salud y las mejoras en la calidad de vida de los pacientes²⁹.

Simultáneamente, Conde MCM y cols, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la tasa de supervivencia y la naturaleza del tejido formado en el interior de los conductos radiculares de dientes permanentes inmaduros humanos con pulpa necrótica bajo revascularización del conducto radicular, este estudio incluyó un total de 367 dientes permanentes inmaduros con pulpa necrótica que fueron sometidos a la revascularización del conducto radicular, de los cuales solo 21 necesitaron tratamiento endodóntico adicional por reinfección del conducto radicular²⁸.

En 2021, Michael Smoljan y Mostafa Omran Hussein, realizan un estudio para comparar la resistencia residual del diente y la distribución de tensiones de un molar mandibular preparados con diferentes sistemas de limas rotatorias variables mediante el análisis de elementos finitos, demostrando que los valores de tensión máxima dentro del diente preparado con ProTaper Gold fueron mayores que los del diente preparado con V-Taper 2H, preservando este último más dentina pericervical, lo que puede aumentar la resistencia a la fractura³³.

Respecto a la desinfección del conducto radicular y la regeneración del complejo pulpar dentinario en los casos de necrosis pulpar, Bottino MC et al, que las pastas antibióticas utilizadas para erradicar la infección del conducto afectan negativamente a la supervivencia de las células madre, presentando los últimos avances en la biomodificación de membranas para dotarlas de las funcionalidades necesarias y las tecnologías para diseñar membranas/construcciones específicas para cada paciente con el fin de amplificar la regeneración periodontal²⁰.

Sin embargo, en septiembre de 2017, un estudio demostró que la aplicación de la pasta antibiótica triple fue tan eficaz como el Ca(OH)₂ como medicamento intracanal²⁸. En 2021, se realiza un estudio con el objetivo de investigar la microbiota y la histopatología de los microambientes de los dientes inmaduros después de la desinfección con hidróxido de calcio, pasta antibiótica triple y un péptido antimicrobiano sintético para los procedimientos de

RESULTADOS

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
A prospective clinical study of regenerative endodontic treatment of traumatized immature teeth with necrotic pulps using bi-antibiotic paste¹⁷.	Nazzal H, Kenny K, Altimimi A, Kang J, Duggal MS	International Endodontic Journal. 2018	Evaluar los resultados del tratamiento de una técnica endodóntica de revitalización (RET) para el tratamiento de dientes inmaduros traumatizados con pulpas necróticas en niños.	La fiabilidad de las mediciones entre operadores fue consistentemente fuerte para todas las mediciones. No hubo diferencias significativas en las longitudes de las raíces o en las anchuras de las paredes de dentina de las raíces después de la técnica endodóntica de revitalización. Se observó diferencia significativa en las anchuras de los forámenes apicales después de 2 años (P = 0,013) con la resolución de los signos clínicos de infección en todos los casos. A pesar de omitir la minociclina y utilizar cemento Portland (que no contiene bismuto), se registró un cambio de color de la corona notable (más amarillo, más rojo y más claro), medido por un sistema de medición del color objetivo con $\Delta E = 7,39$. No obstante, la mayoría de los pacientes quedaron satisfechos con el resultado estético.
Treatment of Necrotic Teeth by Apical Revascularization: Meta-analysis¹⁸.	He L, Zhong J, Gong Q, Kim SG, Zeichner SJ, Xiang L, Ye L, Zhou X, Zheng J, Liu Y, Guan C, Cheng B, Ling J, Mao JJ.	International Journal of Scientific Reports. 2017	Realizar un metanálisis sobre la revascularización apical.	Después de la revascularización apical con recordatorios de 6 a 66 meses, los ápices radiculares permanecieron abiertos en el 13,9% de los casos (tipos I), mientras que se formó un puente de calcificación apical en el 47,2% (tipo II) y un cierre apical (tipo III) en el 38,9% de los casos. Las longitudes diente-raíz carecían de una ganancia postoperatoria significativa entre todos los sujetos (p = 0,3472) o en los subgrupos. El área radicular-dentinaria mostró un aumento significativo en los casos de tipo III, pero no en los de tipo I o II. Los ápices radiculares se estrecharon significativamente en los tipos II y III, pero no en los pacientes del tipo I
Regenerative Endodontic Procedures: An Umbrella Review¹⁹.	Lopes LB, Neves JA, Botelho J, Machado V, Mendes JJ	International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021	Revisión que tiene como objetivo evaluar críticamente las revisiones sistemáticas disponibles sobre el procedimiento endodóntico regenerativo	La calidad de las pruebas no fue favorable , se justifican futuras revisiones sistemáticas de alto nivel y ensayos clínicos bien diseñados para aclarar mejor los protocolos clínicos y los resultados de éxito del procedimiento endodóntico regenerativo

◀◀ 168

7

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Advanced Scaffolds for Dental Pulp and Periodontal Regeneration²⁰.	Bottino MC, Pankajakshan D, Nör JE	Dental Clinics of North America. 2017	Revisión en dos partes que ofrece una actualización de los avances relacionados con los biomateriales avanzados para la regeneración de la pulpa y el periodonto. En la primera parte se exponen brevemente los antecedentes de la estrategia del sangrado evocado, la importancia de una desinfección biocompatible y los aspectos más destacados del uso de andamios, células madre y factores de crecimiento en la regeneración de la pulpa dental. La segunda parte destacan los últimos avances en el desarrollo de membranas con propiedades terapéuticas y tecnologías, como la fabricación aditiva, para diseñar membranas/andamios específicos para cada paciente con el fin de ampliar la regeneración periodontal de los tejidos duros y blandos.	No existe ninguna terapia actual que promueva la desinfección del conducto radicular y la regeneración del complejo pulpar-dentinario en casos de necrosis pulpar. Se ha demostrado que las pastas antibióticas utilizadas para erradicar la infección del conducto afectan negativamente a la supervivencia de las células madre. Las nanofibras tridimensionales de fácil colocación que liberan antibióticos, combinadas con andamios inyectables, enriquecidos o no con células madre y/o factores de crecimiento (GF), pueden aumentar la probabilidad de lograr una regeneración pulpar dental predecible en humanos. Se presentan los últimos avances relacionados con la biomodificación de las membranas para dotarlas de las funcionalidades necesarias (capacidad antimicrobiana) y las tecnologías (fabricación aditiva) para diseñar membranas/construcciones específicas para el paciente con el fin de amplificar la regeneración periodontal de los tejidos duros y blandos.

RESULTADOS

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Effects of the nitric oxide releasing biomimetic nanomatrix gel on pulp-dentin regeneration: Pilot study²².	Moon CY, Nam OH, Kim M, Lee HS, Kaushik SN, Cruz Walma DA, Jun HW, Cheon K, Choi SC	Plos One. 2018	Evaluación de los efectos antibacterianos de un gel de nanomatriz biomimética liberadora de antibióticos y óxido nítrico sobre bacterias endodónticas de varias especies	Los resultados de este estudio apoyan la noción de que los antibióticos y el óxido nítrico fueron liberados del gel de la nanomatriz por degradación enzimática y demuestran efectos antibacterianos compatibles con concentraciones óptimas . El óxido nítrico no interfiere con el efecto antibacteriano de los antibióticos y puede eliminar los antibióticos en el régimen de tratamiento en el futuro. Del estudio piloto in vivo propuesto, los resultados de la revascularización mediante el gel de nanomatriz promovieron una maduración radicular favorable con potencial de revascularización en comparación con el procedimiento de endodoncia regenerativa convencional. Se requiere más investigación con un tamaño de muestra mayor, variando los marcadores de diferenciación y los factores de crecimiento para desarrollar un protocolo clínico sólido antes de los ensayos en humanos
A scoping review of root canal revascularization: relevant aspects for clinical success and tissue formation²⁸.	Conde MCM, Chisini LA, Sarkis-Onofre R, Schuch HS, Nör JE, Demarco FF	International Endodontic Journal. 2017	Evaluar la tasa de supervivencia y la naturaleza del tejido formado en el interior de los conductos radiculares de dientes permanentes inmaduros con pulpa necrótica (NIPT) bajo revascularización del conducto radicular (RCR)	La mayoría de los estudios incluidos informaron de un aumento significativo tanto de la longitud como de la anchura de la raíz . Sin embargo, como la mayoría de estos datos procedían de informes de casos, deben interpretarse con cuidado, ya que la mayoría se centraban en los éxitos del tratamiento (no en los fracasos). Por lo tanto, se necesitan ensayos controlados aleatorios bien diseñados que comparen la revascularización del conducto radicular con los tratamientos de apexificación disponibles para abordar esta laguna en la literatura.

169 ➤➤

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Clinical Evidence for Regenerative Endodontic Procedures: Immediate versus Delayed Induction?²³.	Tatiana M Botero, Xianli Tang, Richard Gardner, Jan C C Hu, James R Boynton, G Rex Holland	Journal of Endodontics. 2017	Ensayo clínico en que se plantea la hipótesis de que no hay diferencia de éxito entre los protocolos de inducción inmediata o retardada	Actualmente, de los 25 pacientes reclutados (28 dientes), 19 han completado su seguimiento a los 12 meses. El grupo con inducción retardada tuvo una tasa de éxito del 71% , y el grupo con inducción inmediata tuvo una tasa de éxito del 33%. En la mayoría de los casos (79%), la etiología fue un traumatismo. Todos los casos con éxito se iniciaron en el estadio 9 de desarrollo radicular (Nolla), y la mayoría mostraron una cicatrización de tipo 2. La determinación del estadio de formación de la raíz y la etiología son posibles factores críticos para cualquier decisión terapéutica. En resumen, es pronto para concluir o sugerir alguno de los protocolos. Está claro que se necesitan muchos más datos antes de poder cumplir los requisitos de tamaño de la muestra.
Radiographic outcome of necrotic immature teeth treated with two endodontic techniques: A retrospective analysis²⁴.	Chen SJ, Chen LP	Biomedical Journal. 2016	Ensayo clínico que compara el tratamiento endodóntico regenerativo con la apexificación en dientes con periodontitis apical y raíces inmaduras	No hubo diferencias estadísticas entre los dos tratamientos respecto a las puntuaciones del índice periapical en el seguimiento de 1, 3, 6 y 12 meses ($p > 0,05$). Además, los diferentes operadores y los distintos estadios de desarrollo radicular de ambas técnicas no mostraron diferencias estadísticas significativas en los resultados finales del tratamiento
GelMA-Encapsulated hDPSCs and HUVECs for Dental Pulp Regeneration²⁷.	Khayat A, Monteiro N, Smith EE, Pagni S, Zhang W, Khademosseini A, Yelick PC	Journal of Dental Research. 2017	Definir métodos fiables para regenerar los tejidos pulpareos en los segmentos radiculares de los dientes (SR)	Identifican el hidrogel de metacrilato de gelatina combinado con células madre de la pulpa dental humana y células endoteliales de la vena umbilical humana como un nuevo y prometedor tratamiento de revascularización pulpar clínicamente relevante para regenerar los tejidos de la pulpa dental humana

RESULTADOS

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Regenerative Endodontic Therapy in the Management of Nonvital Immature Permanent Teeth: A Systematic Review-Outcome Evaluation and Meta-analysis²⁹.	Tong HJ, Rajan S, Bhujel N, Kang J, Duggal M, Nazzal H	Journal of Endodontics. 2017	Resumir y evaluar cuantitativamente los resultados de los dientes permanentes inmaduros no vitales tratados mediante la técnica de endodoncia regenerativa (RET), así como valorar críticamente el nivel y la calidad de las pruebas de las publicaciones existentes.	Todavía existen muchas lagunas de conocimiento en los estudios publicados. Las pruebas actuales publicadas no pueden proporcionar conclusiones definitivas sobre la previsibilidad de los resultados de la técnica de endodoncia regenerativa
Clindamycin-modified Triple Antibiotic Nanofibers: A Stain-free Antimicrobial Intracanal Drug Delivery System³⁰.	Karczewski A, Feitosa SA, Hamer EI, Pankajakshan D, Gregory RL, Spolnik KJ, Bottino MC	Journal of Endodontics. 2018	Este estudio pretendía sintetizar nanofibras de polímero (polidioxanona [PDS]) modificadas con clindamicina y determinar in vitro sus propiedades antimicrobianas, la compatibilidad celular y la decoloración de la dentina	El diámetro medio de las fibras de las nanofibras que contienen CLIN (Clindamicina) osciló entre 352 ± 128 nm y 349 ± 128 nm y fue significativamente menor que el de las fibras de polidioxanona. El análisis de la espectroscopia infrarroja transformada de Fourier confirmó la presencia de antibióticos en las nanofibras. Las nanofibras modificadas con triple antibiótico CLIN-m (sin minociclina) hidratadas mostraron una resistencia a la tracción similar a la de las nanofibras sin antibióticos (PDS). Todas las nanofibras que contenían CLIN y las alícuotas demostraron una pronunciada actividad antimicrobiana contra todas las bacterias. Las alícuotas que contenían antibióticos provocaron una ligera reducción de la viabilidad de las células madre de la pulpa dental, pero no se consideraron tóxicas. No se observó ninguna decoloración visible de la dentina tras la exposición de las nanofibras que contienen CLIN. Por lo que las nanofibras antibióticas triples CLIN-m podrían ser una alternativa viable a las pastas antibióticas basadas en minociclinas

◀◀ 170

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Effects of Stem Cell Factor on Cell Homing During Functional Pulp Regeneration in Human Immature Teeth²⁶.	Ruangawadi N, Zehnder M, Patcas R, Ghayor C, Siegenthaler B, Gjoksi B, Weber FE	Tissue Engineering Part A. 2017	Se investiga si el factor de células madres podría facilitar la localización de las células en el conducto radicular inmaduro sin pulpa y promover la regeneración de una pulpa funcional	In vitro, se expusieron células madre mesenquimales humanas (hMSCs) al factor de células madre en varias concentraciones para evaluar la migración celular, la proliferación y la diferenciación hacia odonto/osteoblastos mediante portaobjetos de quimiotaxis 3D, el ensayo WST-1 y la actividad de la fosfatasa alcalina, respectivamente. Se utilizaron geles de fibrina para administrar $15 \mu\text{g/mL}$ de factor de células madre para los experimentos in vivo. Se evaluó la cinética de liberación de factor de células madre in vitro. Se colocaron dos premolares inmaduros humanos correspondientes, con o sin factor de células madre, en calvarios de rata durante 6 y 12 semanas. Todos los especímenes dentales fueron analizados histológicamente y se determinó el porcentaje de crecimiento tisular o se extrajeron las células del espacio pulpar, y se evaluó el nivel de ARNm de DMP1, DSPP, Col1, NGF y VEGF mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. En presencia de factor de células madre, se observó un aumento de la migración direccional, la proliferación y la diferenciación odonto/osteogénica de las hMSC . El factor de células madre también aumentó la extensión del crecimiento tisular a las 6 semanas, pero no a las 12 semanas . Sin embargo, en este punto de tiempo, el tejido formado parecía más maduro en las muestras con factor de células madre. En cuanto a la transcripción de genes, DMP1, Col1 y VEGF fueron los genes significativamente regulados al alza, mientras que DSPP y NGF no se vieron afectados

RESULTADOS

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Pulp regeneration with hemostatic matrices as a scaffold in an immature tooth minipig model²¹.	Jang JH, Moon JH, Kim SG, Kim SY	International Journal of Scientific Reports. 2020	Investigación sobre los efectos del uso de hidrogeles hemostáticos a base de gelatina y fibrina como andamio en la regeneración pulpar en un modelo de minipig	Los andamios a base de gelatina mostraron una viabilidad celular significativamente mayor que los andamios a base de fibrina después de 15 días (P < 0,05). Los grupos con un coagulo de sangre autologa y andamio de matriz a base de gelatina mostraron un desarrollo radicular favorable sin inflamación y tejido recién mineralizado depositado en el sistema de canales radiculares, mientras que el grupo del andamio de matriz a base de fibrina presentó cambios inflamatorios con la continuación del desarrollo radicular. El grupo sin la inserción de un andamio presentó reabsorción radicular interna con lesiones periapicales. La aplicación de andamio de matriz a base de gelatina en la terapia endodóntica regenerativa condujo a resultados clínicos favorables de desarrollo radicular sin cambios inflamatorios en comparación con la terapia endodóntica convencional. Estos resultados sugieren que el andamio de matriz a base de gelatina puede servir como un andamio regenerativo viable para la regeneración pulpar.

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Fibronectin-loaded Collagen/ Gelatin Hydrogel Is a Potent Signaling Biomaterial for Dental Pulp Regeneration³¹.	Maria Luísa Leite, Diana Gabriela Soares, Giovana Anovazzi, Caroline Anselmi, Josimeri Hebling, and Carlos Alberto de Souza Costa.	Journal of Endodontics. 2021	Los hidrogeles se prepararon variando la proporción de colágeno y gelatina (Col/Gel; v/v), y se utilizaron para establecer los siguientes grupos: Colágeno (control positivo); Col/Gel 4:6; Col/Gel 6:4; Col/Gel 8:2. En el sitio web Se evaluó la viabilidad, la adhesión y la propagación de las células sembradas en los hidrogeles. Se utilizaron diferentes concentraciones de FN (0, 5 o 10 mg/mL) se incorporaron a la mejor formulación del de colágeno/gelatina seleccionada. A continuación, se evaluó la migración, la viabilidad y la de los biomateriales se evaluó la migración celular, la viabilidad, la adhesión y la propagación expresión génica de ITGA5, ITGAV, COL1A1 y COL3A1	El grupo Col/Gel 8:2 mostró una mejor viabilidad celular, adhesión y propagación en comparación con el Control. Los valores más altos de migración de las hAPC, viabilidad, adhesión, extensión y expresión génica de los marcadores de regeneración pulpar de la pulpa, cuanto mayor era la concentración de FN incorporada en el hidrogel de colágeno/gelatina.gelatina

171 ➡➡

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Vascular Endothelial Growth Factor and/or Nerve Growth Factor Treatment Induces Expression of Dentinogenic, Neuronal, and Healing Markers in Stem Cells of the Apical Papilla³².	Zhen Shen, Helen Tsao, Sean LaRue, Richard Liu, Timothy C. Kirkpatrick, Leticia Chaves de Souza, Ariadne Letra, and Renato M. Silva.	Journal of Endodontics. 2021	Se evaluó la concentración óptima de VEGF y NGF en la viabilidad de las SCAP se evaluó y se introdujo en las SCAP durante 6-24 horas. Las SCAPs fueron también con lipopolisacárido de Escherichia coli (LPS). El ARN mensajero (ARNm) de DSPP, DMP1, TGFB1, OCN, SP7 y TWIST1 se examinó mediante la reacción en cadena de la de transcripción inversa en cadena de la polimerasa. Se utilizó la inmunohistoquímica para verificar expresión proteica. Además, se extrajo el ARN total de las SCAP tratadas con NGF en presencia o ausencia de LPS se extrajo para la secuenciación del ARN.	En comparación con las células no tratadas, las SCAP tratadas con NGF mostraron niveles notablemente superiores de ARNm de DSPP, DMP1 y TGFB1 (cambio de 0,9 veces, P , 0,05), y las SCAP tratadas tanto con VEGF como con NGF mostraron un aumento significativo de los ARNm de DSPP y TGFB1 (P , 0,05). Además, en las SCAPs desafiadas por LPS SCAPs, el tratamiento con estos factores de crecimiento también mostró un aumento de la expresión de DSPP DMP1 y TGFB1, siendo el cambio más significativo el inducido por el VEGF (P , 0,05). La inmunohistoquímica confirmó un aumento de la sialofosfoproteína dentinaria, la fosfoproteína ácida de la matriz dentinaria fosfoproteína ácida de la matriz dentinaria 1 y la expresión de la proteína del factor de crecimiento transformante beta 1 en las SCAP tratadas. SCAP tratados. La secuenciación del ARN reveló múltiples vías reguladas por el NGF, incluyendo el TGF-b y neurogénicas.

RESULTADOS

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Influence of Progressive Versus Minimal Canal Preparations on the Fracture Resistance of Mandibular Molars: A 3-Dimensional Finite Element Analysis³³.	Michael Smoljan, Mostafa Omran Hussein, Arndt Guentsch, and Mohamed Ibrahim.	Journal of Endodontics. 2021	Dos molares mandibulares preaccesionados TruTeeth (Endo 3DP; Acadental, Lenexa, KS) fueron sometidos a un tratamiento endodóntico simulado en este estudio. Un diente de diente se instrumentó con ProTaper Gold (Dentsply Tulsa Dental Specialties, Tulsa, OK) y el otro fue instrumentado con V-Taper 2H (SS White Dental, Lakewood, NJ). Los dos dientes se escanearon utilizando imágenes de tomografía microcomputada, y se desarrollaron mallas de superficie estereolitográficas para el análisis de elementos finitos. para el análisis de elementos finitos. Cada modelo se sometió a una carga multipunto de 200 N que simulaba la masticación. Los resultados del AEF proporcionaron mediciones cuantitativas y cualitativas de la distribución de tensiones de von Mises y de la deformación total..	El tensión máxima de von Mises fue mayor en el modelo preparado por ProTaper Gold que en el modelo preparado V-Taper 2H. En ambos modelos, los valores de deformación total fueron mayores en la corona clínica en la cara bucal del diente. Los valores de tensión más altos se encontraron en la Los valores de tensión más altos se encontraron en la dentina pericervical, y la tensión disminuyó apicalmente a través de la raíz.

◀ 172

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
The Role of Small Extracellular Vesicles Derived from Lipopolysaccharide reconditioned Human Dental Pulp Stem Cells in Dental Pulp Regeneration³⁴.	Wen-Jin Chen, , Jing Xie ,Xi Lin, ,Ming-Hang Ou, Jun Zhou, Xiao-Lang Wei and Wen-Xia Chen,	Journal of Endodontics. 2021	Todas las sEV se aislaron de hDPSCs cultivadas con o sin LPS (es decir, N-sEVs y L-sEVs, respectivamente). El efecto de las N-sEVs y las L-sEVs sobre la proliferación, migración, angiogénesis y diferenciación de las MSCs de médula ósea de rata in vitro. Además, las N-sEVs o las L-sEVs se implantaron en modelos de conductos radiculares sin pulpa de rata, y el tejido regenerado en los conductos radiculares se evaluó mediante tinción de hematoxilina-eosina, tinción de Masson e inmunohistoquímica después de 30 días de trasplante.	Tanto las N-sEV como las L-sEV podían modular la proliferación, la migración la angiogénesis y la diferenciación. Ambos tipos de VES mejoraron la estructura del tejido regenerado más cercano al de una pulpa dental normal in vivo. Las L-sEV tuvieron un efecto más significativo que las N-sEV

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
The Role of Small Extracellular Vesicles Derived from Lipopolysaccharide preconditioned Human Dental Pulp Stem Cells in Dental Pulp Regeneration³⁴.	Wen-Jin Chen, , Jing Xie ,Xi Lin, ,Ming-Hang Ou, Jun Zhou, Xiao-Lang Wei and Wen-Xia Chen,	Journal of Endodontics. 2021	Todas las sEV se aislaron de hDPSCs cultivadas con o sin LPS (es decir, N-sEVs y L-sEVs, respectivamente). El efecto de las N-sEVs y las L-sEVs sobre la proliferación, migración, angiogénesis y diferenciación de las MSCs de médula ósea de rata in vitro. Además, las N-sEVs o las L-sEVs se implantaron en modelos de conductos radiculares sin pulpa de rata, y el tejido regenerado en los conductos radiculares se evaluó mediante tinción de hematoxilina-eosina, tinción de Masson e inmunohistoquímica después de 30 días de trasplante.	Tanto las N-sEV como las L-sEV podían modular la proliferación, la migración la angiogénesis y la diferenciación. Ambos tipos de VEs mejoraron la estructura del tejido regenerado más cercano al de una pulpa dental normal in vivo. Las L-sEV tuvieron un efecto más significativo que las N-sEV

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Regenerative Endodontic Therapy in Mature Teeth Using Human-Derived Composite Amnion-Chorion Membrane as a Bioactive Scaffold: A Pilot Animal Investigation³⁶.	Sahng G. Kim, and Charles S. Solomon.	Journal of Endodontics. 2021	Se incluyeron un total de 24 raíces de premolares maduros de perros para procedimientos regenerativos utilizando coágulos de sangre (BC) (grupo 1, n 5 8), membrana de colágeno (CM) (grupo 2, n 5 8) y ACM (grupo 3, n 5 8). Cada diente se dejó abierto a través de un acceso bucal para inducir la infección e inflamación del conducto radicular. Los conductos radiculares se desinfectaron con NaOCl al 1,5% e hidróxido de calcio. Después de 2 semanas, se provocó una hemorragia para inducir la formación de coágulos de sangre (grupo 1) o antes de la colocación de las membranas (grupos 2 y 3). Al cabo de 12 semanas, se practicó la eutanasia a los animales para su evaluación histológica. Se analizaron cualitativa y cuantitativamente los datos histológicos, como el tejido conectivo fibroso intracanal, el revestimiento celular de tipo odontoblasto, el tejido mineralizado intracanal, la inflamación periapical y el cierre apical. analizados	El análisis histológico reveló que se identificó tejido conectivo fibroso intracanal en todos los grupos, pero se formó un mayor volumen de tejidos fibrosos en el grupo ACM . Sólo se observaron células similares a los odontoblastos en el grupo ACM. El tejido mineralizado intracanal sólo se observó en los grupos BC y CM. El grupo BC mostró más inflamación periapical que el grupo ACM (P<0.5). El cierre apical se encontró con más frecuencia en el grupo CM que en el grupo BC (P <0.5).

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Adipose Tissue-derived Microvascular Fragments as Vascularization Units for Dental Pulp Regeneration³⁷.	Xun Xu, Cheng Liang, Xin Gao, Haisen Huang, Xiaotao Xing, Qi Tang, Jian Yang, , Yutao Wu, Maojiao Li, Huanian Li, Li Liao, and Weidong Tian,	Journal of Endodontics. 2021	Los fragmentos microvasculares derivados del tejido adiposo (ad-MVFs) fueron aislados de tejidos adiposos humanos. Se evaluó la apoptosis y la senescencia de las DPSCs cultivadas en medios condicionados para explorar los efectos de los ad-MVFs en las DPSCs. Las DPSCs combinadas con ad-MVFs se insertaron en segmentos de raíz de diente humano y se implantaron por vía subcutánea en ratones inmunodeficientes. Los tejidos pulpaes regenerados se analizaron mediante hematoxilina y eosina e inmunohistoquímica. Los vasos de los tejidos regenerados se analizaron mediante Micro-CT e inmunofluorescencia	Los ad-MVF aislados contenían células endoteliales y pericitos. Los ad-MVF previenen eficazmente la apoptosis y la senescencia de las DPSC trasplantadas tanto in vivo como in vitro. En combinación con las DPSCs, los ad-MVFs facilitaron obviamente la formación de redes vasculares en los trasplantes. Las DPSCs combinadas con ad-MVFs formaron tejidos similares a la pulpa dental con abundantes células y matriz después de tejidos similares a la pulpa dental con abundantes células y matriz tras 4 semanas de implantación. La suplementación de ad-MVFs dio lugar a más células similares a los odontoblastos y aumentó la formación de sustancia mineralizada alrededor del canal radicular.

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Antibacterial Effect and Bioactivity of Innovative and Currently Used Intracanal Medicaments in Regenerative Endodontics³⁸.	Sarah Alfadda, Theeb Alquria, Eda Karaismailoglu, Hacer Akseil, and Adham A. Azim,	Journal of Endodontics. 2021	Los conductos radiculares se infectaron con una biopelícula de <i>Enterococcus faecalis</i> de 3 semanas y luego se medicaron durante 7 días con TAP, Ca(OH) ₂ o Ca(OCl) ₂ (n 5 10/grupo). Los canales no tratados y no infectados se utilizaron como controles positivos y negativos. El efecto antibacteriano se determinó mediante unidades formadoras de colonias y un kit de viabilidad bacteriana viva/muerta. Se sembraron células madre de la pulpa dental en superficies de dentina medicadas durante 7 días. También se utilizó tiosulfato de sodio y varias concentraciones de ácido ascórbico (1%, 5% y 10%) para neutralizar las muestras tratadas con Ca(OCl) ₂ antes de la siembra de células (n 5 3 por triplicado). Las células La viabilidad y la morfología de las células se evaluaron mediante un ensayo de viabilidad y un análisis de células vivas/muertas. También se midió la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) para determinar la actividad de mineralización de las células	Todos los fármacos disminuyeron la carga bacteriana inicial (P< 0,05). La mayor reducción bacteriana en el canal principal y en los túbulos dentinarios se observó en el tratamiento con Ca(OCl)₂ (P<0.05). La superficie de la dentina tratada con TAP o Ca(OH) ₂ mejoró la viabilidad celular y la actividad ALP en comparación con la superficie de la dentina no tratada (P < 0.05), mientras que el Ca(OCl) ₂ disminuyó la viabilidad celular y la actividad ALP (P<0,05). El Ca(OCl) ₂ disminuyó la viabilidad celular y la actividad ALP (P< 0,05). El ácido ascórbico al 10% neutralizó el efecto del Ca(OCl)₂ en la superficie de la dentina tratada, mostrando un aumento de la viabilidad celular (P< 0,05) y una actividad ALP similar a la de la superficie de la dentina no tratada y a la de los otros grupos (P >0.05).

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
The potential application of concentrated growth factor in pulp regeneration: an in vitro and in vivo study²⁵.	Xu F, Qiao L, Zhao Y, Chen W, Hong S, Pan J, Jiang B	Stem Cell Research and Therapy. 2019	Investigar el factor de crecimiento concentrado en la proliferación, migración y diferenciación de las células pulpareas madre dentales humanas expuesta al lipopolisacárido in vitro y su potencial papel en la regeneración pulpar en los dientes inmaduros in vivo	Las células cultivadas mostraron las características de las células madre mesenquimales. El tratamiento de lipopolisacáridos aumentó significativamente la expresión de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 en las células pulpareas madre dentales humanas, y el factor de crecimiento concentrado inhibió la expresión de mRNA de IL-8 en las células pulpareas madre dentales humanas estimuladas por lipopolisacárido. Los valores de proliferación del grupo del factor de crecimiento concentrado en las células pulpareas madre dentales humanas estimuladas por lipopolisacáridos fueron significativamente mayores que los del grupo de control desde el día 3 hasta el día 7 (P < 0,05). Además, el número de células migratorias del grupo del factor de crecimiento concentrado fue mayor que el del grupo de control a las 24 h con o sin tratamiento de lipopolisacáridos. Las actividades de la fosfatasa alcalina aumentaron gradualmente en ambos grupos desde el día 4 hasta el día 7. Los nódulos mineralizados y la expresión de los genes relacionados con la odontogénesis de la proteína de la matriz de la dentina 1 y la sialofosfoproteína de la dentina, y de los genes relacionados con la osteogénesis que son la osteopontina, el factor de transcripción con Runt 2 y la osteocalcina fueron dramáticamente mejorados por el factor de crecimiento concentrado en las células pulpareas madre dentales humanas estimuladas por lipopolisacáridos en los días 21 y 28. Experimento in vivo: En el grupo tratado con factor de crecimiento concentrado, los resultados de la radiografía, técnica de hematoxilina-eosina, y la tinción de tricrómico de Masson mostraron un diente de desarrollo continuo de los dientes inmaduros en los perros beagle (es decir, el crecimiento de los tejidos blandos en el canal de la raíz, las paredes internas de la dentina de la raíz engrosada, y el ápice cerrado), que se asemejó al desarrollo normal del diente en el grupo de control positivo. La tinción inmunohistoquímica mostró que el factor de crecimiento endotelial vascular y la Nestina se expresaban moderadamente en los tejidos pulpareos regenerados, lo que indicaba la vascularización y la inervación

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Characterization of Histopathology and Microbiota in Contemporary Regenerative Endodontic Procedures: Still Coming up Short³⁹.	Yeon-Jee Yoo, Hiran Perinpanayagam Youngnim Choi, Yu Gu, Seok-Woo Chang, k Seung-Ho Baek, Qiang Zhu, Ashraf F. Fouad, and Kee-Yeon Kum,	Journal of Endodontics. 2021	La necrosis pulpar y las lesiones periapicales fueron inducidas en premolares inmaduros de perros beagle. Los dientes aleatorizados en bloque se dejaron sin infectar (control negativo, n=6), o se medicaron con un desinfectante. control negativo, n=6), se dejaron infectados (control positivo, n= 6), o se medicaron con un desinfectante (n =6/ grupo). Tras la desinfección (2 semanas), se volvieron a acceder a los dientes, se irrigaron con EDTA al 17%, se indujeron coágulos de sangre inducido, se sellaron con ProRoot MTA (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK) y se restauraron con ionómero de vidrio modificado con resina. Los animales fueron controlados radiográficamente y eutanasiados (12 semanas) para análisis histopatológicos y metagenómicos	Las raíces tratadas con REP mostraron una reparación radiográfica de la radiolucencia periapical (67,65%, 23/34), un desarrollo radicular continuado (73,53%, 25/34) y un cierre apical (70,59%, 24/34) independientemente del desinfectante utilizado (P>0.05). Los microambientes del canal histológicamente desprovistos de bacterias contenían nuevos tejidos mineralizados y pulpares en patrones característicos que variaban según el desinfectante. La secuenciación de nueva generación (ARN ribosómico 16S) identificó a Firmicutes, Proteobacterias, Actinobacterias y Bacteroidetes como filos dominantes de la microbiota en los dientes inmaduros. Los dientes infectados mostraron cambios en la diversidad y riqueza de la microbiota con respecto a los controles negativos. En comparación con los controles positivos, todos los dientes tratados mostraron una disminución de las unidades taxonómicas operativas, con una menor diversidad filogenética de dientes tratados con beta-defensina-3-C15 humana sintética

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
The potential application of concentrated growth factor in pulp regeneration: an in vitro and in vivo study²⁵.	Xu F, Qiao L, Zhao Y, Chen W, Hong S, Pan J, Jiang B	Stem Cell Research and Therapy. 2019	Investigar el factor de crecimiento concentrado en la proliferación, migración y diferenciación de las células pulpares madre dentales humanas expuesta al lipopolisacrido in vitro y su potencial papel en la regeneración pulpar en los dientes inmaduros in vivo	Las células cultivadas mostraron las características de las células madre mesenquimales. El tratamiento de lipopolisacridos aumentó significativamente la expresión de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 en las células pulpares madre dentales humanas, y el factor de crecimiento concentrado inhibió la expresión de mRNA de IL-8 en las células pulpares madre dentales humanas estimuladas por lipopolisacrido. Los valores de proliferación del grupo del factor de crecimiento concentrado en las células pulpares madre dentales humanas estimuladas por lipopolisacridos fueron significativamente mayores que los del grupo de control desde el día 3 hasta el día 7 (P < 0,05). Además, el número de células migratorias del grupo del factor de crecimiento concentrado fue mayor que el del grupo de control a las 24 h con o sin tratamiento de lipopolisacridos. Las actividades de la fosfatasa alcalina aumentaron gradualmente en ambos grupos desde el día 4 hasta el día 7. Los nódulos mineralizados y la expresión de los genes relacionados con la odontogénesis de la proteína de la matriz de la dentina 1 y la sialofosfoproteína de la dentina, y de los genes relacionados con la osteogénesis que son la osteopontina, el factor de transcripción con Runt 2 y la osteocalcina fueron dramáticamente mejorados por el factor de crecimiento concentrado en las células pulpares madre dentales humanas estimuladas por lipopolisacridos en los días 21 y 28. Experimento in vivo: En el grupo tratado con factor de crecimiento concentrado, los resultados de la radiografía, técnica de hematoxilina-eosina, y la tinción de tricrómico de Masson mostraron un diente de desarrollo continuo de los dientes inmaduros en los perros beagle (es decir, el crecimiento de los tejidos blandos en el canal de la raíz, las paredes internas de la dentina de la raíz engrosada, y el ápice cerrado), que se asemejó al desarrollo normal del diente en el grupo de control positivo. La tinción inmunohistoquímica mostró que el factor de crecimiento endotelial vascular y la Nestina se expresaban moderadamente en los tejidos pulpares regenerados, lo que indicaba la vascularización y la invasión

175 ➡

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Clinical and Radiographic Outcomes of Regenerative Endodontic Procedures in Traumatized Immature Permanent Teeth: Interappointment Dressing or Single-Visit?⁴²	Ana Carolina C. L. Cerqueira-Neto, Marina C. Prado, Andrea C. Pereira, Matheus L. Oliveira, Julio Vargas-Neto, Brenda P. F. A. Gomes, Caio C. R. Ferraz, Jose Fl avio A. Almeida, and Adriana de Jesus-Soares,	Journal of Endodontics. 2021	Comparan los resultados clínicos y radiográficos de las REP entre los protocolos de apósitos entre citas o de visita única.	Un diente mostró persistencia de la infección. No se observaron diferencias en la colocación de la barrera cervical (P >.05); entre los grupos respecto a resultados primarios, secundarios y terciarios (P > 0,05); y en los parámetros de los resultados radiográficos cuantitativos (P > 0,05). resultados radiográficos cuantitativos (P > .05).

TITULO	AUTOR	REVISTA Y AÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Endocannabinoids Regulate Stem Cells of the Apical Papilla via a Cannabinoid Receptor and TRPV1-Independent Mechanism. ⁴⁰	Claudia Caroline Bosio Menezes, Lais N. Pizzatto, Carla R. Sipert, and Anibal Diogenes.	Journal of endodontics. 2021	Pretendía evaluar si las células madre de la papila apical (SCAP) expresan los receptores receptores y enzimas del sistema endocannabinoide (ECS) y si los eCBs regulan su proliferación y el potencial de mineralización	Las enzimas del SCE y el TRPV1 pero no los receptores cannabinoides (receptores cannabinoides 1 y 2) se expresaron en el SCAP. La anandamida, el 2-araquidonilglicerol y la N-araquidonilfenolamina (AM-404) redujeron la viabilidad de la SCAP en todos los períodos experimentales a la concentración más alta en comparación con el grupo sin tratamiento. La anandamida y la AM-404 no inhibieron el potencial de diferenciación de las SCAP, pero sí lo hizo el 2 araquidonilglicerol en la concentración más alta. La SCAP tratada con AM-404 presentó una regulación a la baja de la expresión génica de la fosfatasa alcalina (ALP), la proteína de la matriz dentinaria 1 (DMP-1) y la sialofosfoproteína dentinaria (DSPP) en comparación con el grupo de grupo del medio de proliferación, pero no con el grupo de control.
Antibacterial Efficacy of Triple Antibiotic Medication With Macrogol (3Mix-MP), Traditional Triple Antibiotic Paste, Calcium Hydroxide, and Ethanol Extract of Propolis: An Intratubular Dentin Ex Vivo Confocal Laser Scanning Microscopic Study. ⁴¹	Miguel Angelo da Cunha Neto, Jessica de Almeida Coelho, Kareem Paula Pinto, Maricel Rosario Cardenas Cuellar, Maria Cristina Marcucci, Emmanuel Joao Nogueira Leal Flaviana Bombarda de Andrade, and Luciana Moura Sassone.	Journal of endodontics. 2021	Evaluar la eficacia de la actividad antibacteriana de medicamentos utilizados en el tratamiento endodóntico regenerativo.	Triple medicación antibiótica con macrogol (3Mix-MP), 3Mix-MP modificada con clindamicina (m3Mix-MP), presentaron una eficacia antibacteriana significativamente mayor en comparación con los demás medicamentos probados (P < 0,05), excepto el TAP modificado con clindamicina (Mtap). más eficaz que la pasta triple antibiótica (TAP) (P < 0,05). La eficacia antibacteriana de extracto de etanol de propoleo (EEP) y hidróxido de calcio (CH) no difirió significativamente de la de TAP y mTAP. significativamente de TAP y mTAP (P > .05). Todos los medicamentos mostraron una acción antibacteriana eficaz en comparación con el grupo de control (P , 0,05).

endodoncia regenerativa, obteniendo como resultado que los dientes tratados con esta técnica mostraron resolución de la radiolucidez periapical, desarrollo radicular continuado y un cierre apical satisfactorio independientemente del desinfectante utilizado³⁹.

Simultáneamente, Sarah Alfadda y cols, realizan un estudio para determinar el efecto antibacteriano y la bioactividad de la pasta triple antibiótica, el hidróxido de calcio y el hipoclorito de calcio, demostrando que todos estos medicamentos disminuyeron la carga bacteriana inicial³⁸. Nazzal H et al, hicieron un estudio prospectivo clínico en el que evaluaban la técnica endodóntica de revitalización con pasta bi-antibiótica, en el cual no hubo diferencias significativas en las longitudes de las raíces o en las anchuras de las paredes dentinales de las raíces después de la técnica de endodoncia regenerativa, pero si hubo diferencia en las anchuras de los forámenes apicales después de 2 años, observándose un cambio de color en la corona notable aunque los pacientes quedaron satisfechos con el resultado estético¹⁷.

Para promover la erradicación bacteriana dentro del sistema de conductos radiculares tras la necrosis pulpar, Karczewski A y cols, realizan un estudio que pretendía sintetizar nanofibras de polímero modificadas con clindamicina y determinar sus propiedades antimicrobianas, compatibilidad celular y decoloración de la dentina, se procesaron nanofibras de solo clindamicina (CLIN) y nanofibras modificadas con triple antibiótico (CLIN-m, sin minociclina) mediante electrospinning, como resultado el diámetro medio de las fibras de las nanofibras que contenían CLIN fue significativamente menor que el de

las fibras de las nanofibras de polímero. Todas las nanofibras que contenían CLIN y las alícuotas demostraron una pronunciada actividad antimicrobiana contra todas las bacterias sin poderse considerar tóxicas hacia las células madre de la pulpa dental y sin producir ninguna decoloración visible de la dentina tras la exposición de las nanofibras que contienen CLIN³⁰. Otro estudio reciente realizado por Miguel Angelo da Cunha Neto et al, demostró que utilizar la triple medicación antibiótica con macrogol y la modificada con clindamicina, presentaron una eficacia bacteriana significativamente mayor en comparación con las demás, excepto la pasta triple antibiótica modificada con clindamicina presentaba una efectividad similar⁴¹.

Moon CY y cols, realizaron un estudio para mejorar el actual procedimiento de endodoncia regenerativa en el que se analiza el desarrollo de un gel de nanomatriz biomimética liberador de antibióticos y óxido nítrico, según este estudio los antibióticos y óxido nítrico fueron liberados del gel de la nanomatriz por degradación enzimática y demuestran efectos antibacterianos compatibles con concentraciones óptimas, de este estudio se colige que el gel de nanomatriz promovió una maduración radicular favorable con potencial de revascularización en comparación con el procedimiento de endodoncia regenerativa convencional²².

Tatiana M Botero et al, realizan un ensayo clínico en el que plantea la hipótesis de que no hay diferencia de éxito entre los protocolos de inducción inmediata o retardada del coágulo sanguíneo, la tasa de éxito (71%) en el grupo de inducción retardada fue considerablemente

mayor en el que se realizó la inducción inmediata (33%)²³. Sin embargo en otro estudio realizado en 2021 por Ana Carolina et al, se comparan los resultados clínicos y radiográficos de los procedimientos de endodoncia regenerativa entre los protocolos de apósitos entre citas o de visita única, presentando resultados clínicos y radiográficos similares.⁴²

Ruangwasdi N y cols, investigaron si el factor de células madre (SCF) podría facilitar la localización de las células en el conducto radicular inmaduro sin pulpa y promover la regeneración de una pulpa funcional, sus resultados sugieren que el SCF puede acelerar la localización de las células y la maduración del complejo pulpo dentinario en los dientes inmaduros humanos²⁶.

En 2021, Xun Xu y Cheng Liang, realizan un estudio para averiguar como promover la reconstitución vascular que es esencial para la supervivencia de las células madre y la regeneración de la pulpa dental tras el trasplante en el diente adulto, obteniendo como resultado que el cotrasplante con fragmentos microvasculares derivados del tejido adiposo promueve la angiogénesis y la revascularización de los agregados de células madre de la pulpa dental transplantados, conduciendo a una sólida regeneración de la pulpa dental³⁷.

En este mismo año, Wen-Jin Chen, Jing Xie, demuestran que tanto las pequeñas vesículas extracelulares precondicionadas con o sin liposacáridos podían modular la proliferación, migración, angiogénesis y diferenciación de las células madres mesenquimales³⁴.

Zhen Shen, Helen Tsao, simultáneamente realizan un estudio con el objetivo de preservar y estimular las células madre de la papila apical para desarrollar el complejo pulpo-dentinario utilizando varios factores de crecimiento y andamios, obteniendo como resultado que la expresión de marcadores dentinógenos/neurales/cicatrización inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento nervioso como la expresión de marcadores de cicatrización en las células madre de la papila apical, indican un valor potencial de la aplicación de estos factores de crecimiento en la endodoncia regenerativa³².

Khayat A et al, fijaron como objetivo definir métodos fiables para regenerar los tejidos pulpares en los segmentos radiculares de los dientes, obteniendo el resultado de que el hidrogel de metacrilato de gelatina combinado con células madre de la pulpa dental humana y células endoteliales de la vena umbilical humana como un nuevo y prometedor tratamiento de revascularización pulpar clínicamente relevante para regenerar los tejidos de la pulpa dental humana²⁷.

Claudia Caroline Bosio Meneses y cols, demuestran que las células madre de la papila apical expresaron los genes de los principales componentes de las enzimas del sistema endocannabinoides y del receptor potencial

transitorio vailloide 1, además de que los endocannabinoides pueden afectar a la viabilidad de las células madre de la papila apical, la mineralización y a la expresión genética⁴⁰.

Maria Luísa Leite y Diana Gabriela Soares, realizaron un estudio en el que se desarrollo un hidrogel de colágeno/gelatina que contenía o no dosis de fibronectina evaluando su potencial bioactivo y quimiotáctico sobre las células de la papila apical humana, mostrando el grupo colágeno/gelatina 8:2 mejor viabilidad, adhesión y propagación de las células en comparación con el grupo de control³¹.

A la hora de investigar los efectos del factor de crecimiento concentrado (CGF) en la proliferación migratoria y diferenciación de las células madres dentales humanas expuesta al liposacárido in vitro y su potencial papel en la regeneración pulpar de los dientes inmaduros in vivo. Xu F y cols, demostraron que este factor tiene un efecto positivo en la proliferación, migración y diferenciación de las células madres dentales humanas expuestas a liposacáridos in vitro, y promover la regeneración del complejo dentina-pulpa en los dientes inmaduros en los perros Beagle in vivo²⁵.

Jang JH, Moon JH, Kim SG, Kim SY, investigaron los efectos del uso de hidrogeles hemostáticos a base de gelatina y fibrina como andamio en la regeneración pulpar en un modelo de minipig, demostrando que la matriz a base de gelatina presenta buena viabilidad celular de la diferenciación odontoblástica de las células madre de la pulpa dental en cultivos tridimensionales in vitro y resultados favorables en la terapia de endodoncia regenerativa con desarrollo radicular y sin cambios inflamatorios en los dientes inmaduros de un modelo de minipig in vivo²¹. En 2021, Sahng G. Kim y Charles S. Solomon, realizan un estudio en el que trataron 24 raíces de premolares maduros de perros, observándose mas tejido fibroso intracanal y revestimiento celular similar al de los odontoblastos, y menos inflamación periapical tras el tratamiento endodóntico regenerativo en dientes maduros utilizando la membrana compuesta de amnios y coriones que el coagulo de sangre solo o coagulo de sangre con membranas de colágeno³⁶.

He L y cols, efectuan un metaanálisis sobre la revascularización apical, en niños y adolescentes, obteniendo como resultados que la revascularización apical favorece el desarrollo de la raíz del diente pero carece de consistencia para promover el alargamiento, ensanchamiento o el cierre apical de la raíz¹⁸.

El procedimiento endodóntico regenerativo es un método de base biológica en el que se sustituye un complejo pulpar dentinario dañado por un nuevo tejido vital, Lopes LB et al, realizaron una revisión general que tenía como objetivo evaluar críticamente las revisiones sistemáticas sobre el procedimiento endodóntico regenera-

tivo, con el resultado de que la calidad de las pruebas producidas por las revisiones sistemáticas disponibles no fue favorable¹⁹.

4. CONCLUSIONES

I. El hidrogel de metacrilato de gelatina combinado con células madre de la pulpa dental y células endoteliales de la vena umbilical humana es un nuevo y prometedor tratamiento de revascularización pulpar clínicamente relevante para la regeneración de los tejidos de la pulpa dental humana. El hidrogel de colágeno/gelatina con 10mg/ml de fibronectina tuvo potentes efectos bioactivos y quimiotácticos sobre las células de la papila apical humana cultivadas

II. La inducción del coagulo sanguíneo es más efectiva cuando realizamos una inducción retardada que cuando realizamos una inducción inmediata.

III. Las nanofibras antibióticas triples de clindamicina sin minociclina es una alternativa viable a las pastas antibióticas basadas en minociclinas.

IV. Los dientes inmaduros traumatizados con pulpa necrótica tratados con la técnica de revitalización no demostraron la continuación del desarrollo radicular ni la formación de dentina, sin embargo, se observó el cierre apical y la curación periodontal.

V. Los antibióticos y óxido nítrico que fueron liberados por el gel de la nanomatriz por degradación enzimática demuestran efectos antibacterianos compatibles con concentraciones óptimas.

VI. El factor de crecimiento concentrado podría ser un biomaterial alternativo prometedor en la endodoncia regenerativa.

VII. La matriz hemostática comercializada a base de gelatina puede servir como andamio endodóntico regenerativo viable para la ingeniería de tejidos en la endodoncia regenerativa. El uso de membrana compuesta de amnios y coriones puede ser útil para una regeneración pulpar en dientes maduros.

VIII. Los procedimientos endodónticos regenerativos parecen ser una alternativa de tratamiento viable para los dientes necróticos maduros con lesiones periapicales en la actualidad.

IX. El hipoclorito de calcio mejora la desinfección del canal radicular contra la biopelícula de *E. Faecalis* en comparación con la pasta triple antibiótica y el hidróxido de calcio, los efectos adversos causados por el hipoclorito

en la viabilidad celular y la actividad de mineralización pueden neutralizarse con ácido ascórbico al 10%.

X. Las pequeñas vesículas extracelulares liberadas por las células madre de la pulpa dental humana en un microambiente inflamatorio leve, son capaces de facilitar la regeneración de la pulpa dental mediante la funcional en lugar de la cicatrización lo que tiene aplicaciones potenciales en la endodoncia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huang, GT, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The hidden treasure in apical papilla: the potencial role in pulp/dentin regeneration and bio-root engineering. *J Endod.* 2008; 34 (6): 645-51.
2. Verónica Méndez González, Keilla Cristell Madrid Aispuro, Edith Araceli Amador Lizardi, Daniel Silva-Herzog Flores, Ricardo Oliva Rodríguez. Revascularización en dientes permanentes con ápice inmaduro y necrosis pulpar: Revisión bibliográfica. *Revista ADM* 2014; 71 (3): 110-14.
3. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod.* 2007; 33: 377-90.
4. Chen MY, Chen KL, Chen CA et al. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *Int Endod J.* 2012; 45: 294-305.
5. Huang GT. A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *J Dent.* 2008; 36: 379-86.
6. Shimizu E, Jong G, Partridge N, Rosenberg PA, Lin LM. Histologic observation of a human immature permanent tooth with irreversible pulpitis after revascularization/regeneration procedure. *J Endod.* 2012; 38 (9): 1293-7.
7. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, Lin LM. Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J Endod.* 2013; 39 (1): 138-44.
8. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatric Dent.* 2007; 29: 47-50.
9. Huang, GT, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The hidden treasure in apical papilla: the potencial role in pulp/dentin regeneration and bio-root engineering. *J Endod.* 2008; 34 (6): 645-51.
10. Waya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol.* 2001; 17: 185-7.
11. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod* 2004; 30: 196-200.
12. Cotti E, Mereu M, Lusso D. Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: Report of a case. *J Endod.* 2008; 34 (5): 611-16.
13. Ding RY, Cheung GS, Chen J, Yi XZ, Wang QQ, Zhang CF. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *J Endod.* 2009; 35 (5): 745-9.
14. Kim JH, Kim Y, Shin Sj et al. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. *J Endod.* 2010, 36 (6): 1086-91.

15. Wingler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N. Revascularization: A treatment for permanent teeth with necrotic pulp an incomplete root development. *J Endod.* 2013; 39 (3): 319-26.
16. Consent I, Appointment F. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure Revised 4-12-15. *Aae.* 2015;1-6
17. Nazzal H, Kenny K, Altimimi A, Kang J, Duggal MS. A prospective clinical study of regenerative endodontic treatment of traumatized immature teeth with necrotic pulps using bi-antibiotic paste. *Int Endod J.* 2018 Apr;51 Suppl 3:e204-e215.
18. He L, Zhong J, Gong Q, Kim SG, Zeichner SJ, Xiang L, Ye L, Zhou X, Zheng J, Liu Y, Guan C, Cheng B, Ling J, Mao JJ. Treatment of Necrotic Teeth by Apical Revascularization: Meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Oct 24;7(1):13941.
19. Lopes LB, Neves JA, Botelho J, Machado V, Mendes JJ. Regenerative Endodontic Procedures: An Umbrella Review. *JJ. Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 17;18(2):754.
20. Bottino MC, Pankajakshan D, Nör JE. Advanced Scaffolds for Dental Pulp and Periodontal Regeneration. *JE. Dent Clin North Am.* 2017 Oct;61(4):689-711.
21. Jang JH, Moon JH, Kim SG, Kim SY. Pulp regeneration with hemostatic matrices as a scaffold in an immature tooth minipig model. *Sci Rep.* 2020 Jul 27;10(1):12536.
22. Moon CY, Nam OH, Kim M, Lee HS, Kaushik SN, Cruz Walma DA, Jun HW, Cheon K, Choi SC. Effects of the nitric oxide releasing biomimetic nanomatrix gel on pulp-dentin regeneration: Pilot study. *PLoS One.* 2018 Oct 11;13(10):e0205534.
23. Tatiana M Botero , Xianli Tang , Richard Gardner , Jan C C Hu , James R Boynton , G Rex Holland. Clinical Evidence for Regenerative Endodontic Procedures: Immediate versus Delayed Induction? *J Endod.* 2017 Sep;43(9S):S75-S81.
24. Chen SJ, Chen LP. Radiographic outcome of necrotic immature teeth treated with two endodontic techniques: A retrospective analysis. *Biom J.* 2016 Oct;39(5):366-71.
25. Xu F, Qiao L, Zhao Y, Chen W, Hong S, Pan J, Jiang B. The potential application of concentrated growth factor in pulp regeneration: an in vitro and in vivo study. *Stem Cell Res Ther.* 2019 May 20;10(1):134.
26. Ruangsawasdi N, Zehnder M, Patcas R, Ghayor C, Siegenthaler B, Gjoksi B, Weber FE. Effects of Stem Cell Factor on Cell Homing During Functional Pulp Regeneration in Human Immature Teeth. *Tissue Eng Part A.* 2017 Feb;23(3-4):115-23.
27. Khayat A, Monteiro N, Smith EE, Pagni S, Zhang W, Khademhosseini A, Yelick PC. GelMA-Encapsulated hDPSCs and HUVECs for Dental Pulp Regeneration. *J Dent Res.* 2017 Feb;96(2):192-9.
28. Conde MCM, Chisini LA, Sarkis-Onofre R, Schuch HS, Nör JE, Demarco FF. A scoping review of root canal revascularization: relevant aspects for clinical success and tissue formation. *Int Endod J.* 2017 Sep;50(9):860-74.
29. Tong HJ, Rajan S, Bhujel N, Kang J, Duggal M, Nazzal H. Regenerative Endodontic Therapy in the Management of Nonvital Immature Permanent Teeth: A Systematic Review-Outcome Evaluation and Meta-analysis. *J Endod.* 2017 Sep;43(9):1453-64.
30. Karczewski A, Feitosa SA, Hamer EI, Pankajakshan D, Gregory RL, Spolnik KJ, Bottino MC. Clindamycin-modified Triple Antibiotic Nanofibers: A Stain-free Antimicrobial Intracanal Drug Delivery System. *J Endod.* 2018 Jan;44(1):155-62.
31. Leite ML, Soares DG, Anovazzi G, Anselmi C, Hebling J, de Souza Costa CA. Fibronectin-loaded Collagen/ Gelatin Hydrogel Is a Potent Signaling Biomaterial for Dental Pulp Regeneration. *J Endod* 2021;47:1110-17.
32. Shen Z, Tsao H, LaRue S, Liu R, Kirkpatrick TC, Chaves de Souza L, Leira A, Silva RM. Vascular Endothelial Growth Factor and/or Nerve Growth Factor Treatment Induces Expression of Dentinogenic, Neuronal, and Healing Markers in Stem Cells of the Apical Papilla. *J Endod* 2021;47:924-31.
33. Smoljan M, Hussein MO, Guentsch A, Ibrahim M. Influence of Progressive Versus Minimal Canal Preparations on the Fracture Resistance of Mandibular Molars: A 3-Dimensional Finite Element Analysis. *J Endod* 2021;47:932-8.
34. Wen-Jin Chen, Jing Xie, Xi Lin ,Ming-Hang Ou, Jun Zhou, Xiao-Lang Wei and Wen-Xia Chen. The Role of Small Extracellular Vesicles Derived from Lipopolysaccharide preconditioned Human Dental Pulp Stem Cells in Dental Pulp Regeneration. *J Endod* 2021;47:961-9.
35. Glynis A, Foschi F, Kefalou I, Koletsis D, Tzanetakos GN. Regenerative Endodontic Procedures for the Treatment of Necrotic Mature Teeth with Apical Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endod* 2021;47:873-82.
36. Sahng G. Kim, and Charles S. Solomon. Regenerative Endodontic Therapy in Mature Teeth Using Human-Derived Composite Amnion-Chorion Membrane as a Bioactive Scaffold: A Pilot Animal Investigation. *J Endod* 2021;47:1101-09.
37. Xun Xu, Cheng Liang, Xin Gao, Haisen Huang, Xiaotao Xing, Qi Tang, Jian Yang, Yutao Wu, Maojiao Li, Huanian Li, Li Liao and Weidong Tian. Adipose Tissue-derived Microvascular Fragments as Vascularization Units for Dental Pulp Regeneration. *J Endod* 2021;47:1092-100.
38. Alfadda S, Alquria T, Karaismailoglu E, Aksel H, Azim AA. Antibacterial Effect and Bioactivity of Innovative and Currently Used Intracanal Medicaments in Regenerative Endodontics. *J Endod* 2021;47:1294-300.
39. Yeon-Jee Yoo, Hiran Perinpanayagam, Youngnim Choi, Yu Gu, Seok-Woo Chang, K Seung-Ho Baek, Qiang Zhu, Ashraf F. Fouad, and Kee-Yeon Kum. Characterization of Histopathology and Microbiota in Contemporary Regenerative Endodontic Procedures: Still Coming up Short. *J Endod* 2021;47:1285-93.
40. Bosio Meneses CC, Pizzatto LN, Sipert CR, Diogenes A. Endocannabinoids Regulate Stem Cells of the Apical Papilla via a Cannabinoid Receptor and TRPV1-Independent Mechanism. *J Endod* 2021;47:1617-24.
41. da Cunha Neto MA, Almeida Coelho J, Pinto KP, Cardenas Cuellar MR, Marcucci MC, Nogueira Leal EJ, Bombarda de Andrade F, Moura Sassone L. Antibacterial Efficacy of Triple Antibiotic Medication With Macrofol (3Mix-MP), Traditional Triple Antibiotic Paste, Calcium Hydroxide, and Ethanol Extract of Propolis: An Intratubular Dentin Ex Vivo Confocal Laser Scanning Microscopic Study. *J Endod* 2021;47:1609-16.
42. Cerqueira-Neto AC, Prado MC, Pereira AC, Oliveira ML, Vargas-Neto J, Gomes BPPA, Ferraz CCR, Almeida A, de Jesus-Soares A. Clinical and Radiographic Outcomes of Regenerative Endodontic Procedures in Traumatized Immature Permanent Teeth: Interappointment Dressing or Single-Visit?. *J Endod* 2021;47:1598-608.