

# Revascularización pulpar mediante la utilización de plasma rico en plaquetas autólogo o en combinación con una matriz colágena, como posibilidades terapéuticas para dientes con ápice abierto, pulpa necrótica y/o patología periapical: revisión narrativa de la literatura\*

Pulp revascularization using platelet rich plasma autologous or in conjunction with a collagen matrix as a therapeutic possibility for teeth with an open apex necrotic pulp and / or periapical pathology: A narrative literature review

Paula Alejandra Camargo Guevara <sup>1</sup>  
Henry Sossa Rojas <sup>2</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** describir el uso del plasma rico en plaquetas autólogo o en combinación con una matriz colágena como posibilidades terapéuticas de revascularización en dientes con ápices abiertos, pulpa necrótica y/o lesión periapical. **Métodos:** se realizó una búsqueda temática de la literatura entre los años 2007 y 2013, por medios electrónicos, bases de datos, revistas y journals con alto impacto en endodoncia. **Resultados:** la endodoncia regenerativa es un procedimiento biológico diseñado para reemplazar estructuras lesionadas, enfermas o ausentes del complejo pulpo-dental. Hay tres factores que guían y permiten la regeneración tisular: células madre mesenquimales (MSC), que pueden diferenciarse y apoyar la continuación en el desarrollo radicular, factores de crecimiento (GF), para la inducción de la proliferación celular y la diferenciación, y un andamio adecuado que brinde soporte y promueva la migración, crecimiento y la diferenciación celular. El colágeno y el plasma rico en plaquetas (PRP) han sido reportados como andamios de elección en la regeneración endodóntica, se dice que estimulan la formación de tejido, la organización y la adherencia celular, mejorando el tiempo de tratamiento y de evolución. **Conclusiones:** en los procedimientos de revascularización, elegir un andamio o soporte tridimensional como el colágeno tipo I o PRP sumado a la inducción de los tejidos periapicales, aumenta las posibilidades de éxito en el tratamiento de regeneración endodóntica gracias a las propiedades que brindan y a la interacción molecular.

## PALABRAS CLAVE

Terapia pulpar no vital, diente inmaduro, factores de crecimiento, plasma rico en plaquetas, células madre, colágeno, revascularización pulpar, matriz extracelular.

## ABSTRACT

**Objective:** Describe the use of the Autologous Platelet-Rich Plasma or in combination with a collagen matrix as a potential revascularization therapy in teeth with open apices, necrotic pulp and/or periapical lesion. **Methods:** A thematic literature search was conducted from 2007 to 2013 using electronic means, databases and journals with high impact on endodontic. **Results:** Regenerative endodontic is a biological based procedure designed to replace structures that have been damaged, diseased or absent of the pulpo-dental complex. There are three factors that guide and allow for tissue regeneration, mesenchymal stem cells (MSC), which can differentiate themselves and support the continuation of the root development, growth factors (GF), for the induction of cell proliferation and differentiation and finally, a suitable scaffold that provides support and promote cell growth and differentiation. Collagen and platelet-rich plasma (PRP) have been reported as the chosen scaffolds in the regenerative endodontic, it is said that they stimulate the formation of tissue, cell adhesion and organization, thus, improving treatment time and duration. **Conclusion:** In revascularization procedures, selecting a three-dimensional scaffold or support such as collagen type I or PRP in addition to the induction of periapical tissues, it increases the chances of a successful treatment of endodontic regeneration thanks to the properties that they provide and their molecular interaction.

## KEY WORDS

No vital pulp therapy, immature tooth, growth factors, platelet-rich plasma, stem cells, collagen, pulp revascularization, extracellular matrix.

\* Artículo de investigación e innovación resultado de procesos de **revisión**.

- 1 Odontóloga, residente de segundo año de Endodoncia, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Colombia. Dirección postal: Calle 152B No. 73B-51 Bogotá, Colombia. Correo electrónico: paacamargogu@unal.edu.co
- 2 Profesor asistente, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Colombia. Odontólogo, Universidad Nacional de Colombia, Especialista en Endodoncia, Universidad El Bosque. Dirección postal: Carrera 30 No. 45-30 Edificio 210 Bogotá. Correo electrónico: hsossar@unal.edu.co

## Citación sugerida

Camargo PA, Sossa H. Revascularización pulpar mediante la utilización de plasma rico en plaquetas autólogo o en combinación con una matriz colágena, como posibilidades terapéuticas para dientes con ápice abierto, pulpa necrótica y/o patología periapical: revisión narrativa de la literatura. *Acta Odontológica Colombiana* [en línea] 2014, [fecha de consulta: dd/mm/aaaa]; 4(1): 113-129. Disponible desde: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol>

Recibido	2 de marzo de 2014
Aprobado	30 de mayo de 2014
Publicado	30 de junio de 2014

## Introducción

Embriológicamente, los dientes son órganos ectodérmicos que se forman de interacciones recíprocas e inductivas entre células del epitelio oral y células ectomesenquimales. A través del desarrollo dental, las señales son intercambiadas para coordinar cada proceso (1). Por esto las estrategias para el reemplazo biológico del diente se basan en las diferentes etapas de la embriogénesis dental, en donde la mediación de moléculas señal en una matriz adecuada permite la inducción de células madre mesenquimales multipotentes (MSCs).

El diente erupcionado presenta una estructura externa biomineralizada expuesta a múltiples factores que pueden poner en riesgo su integridad, algunos de estos pueden ser las infecciones, el trauma físico o químico y los defectos congénitos (2,3). Cualquiera de estas alteraciones pueden llegar a verse reflejadas en el tejido pulpar, dado al contacto estructural y biológico que mantiene este tejido con la dentina.

La pérdida o las lesiones de la pulpa dental pueden llegar a debilitar el diente en toda su estructura, presentando así susceptibilidad a la reinfección, disminución de la resistencia a la fractura y de manera subsecuente la pérdida dental (4). Anteriormente, tratar este tipo de lesiones en dientes inmaduros era algo incierto, debido a las características biológicas y anatómicas que presentan estos dientes; a pesar de esto se describieron diversos tipos de tratamiento que pretendían mejorar el pronóstico; sin embargo a largo tiempo la pérdida de los dientes tratados era muy probable, en el 77% de los casos se presentaban fracturas radiculares.

A partir de esto, se han estudiado diferentes procedimientos con bases biológicas que buscan preservar los dientes jóvenes de manera funcional y estructural. Este tipo de tratamientos empezaron a estudiarse desde 1961 (5-7).

La revascularización es un tratamiento que cambió toda la perspectiva de las terapias endodónticas en dientes inmaduros, inicialmente se realizó de manera experimental mostrando continuidad en la formación radicular dental en dientes con necrosis pulpar. Luego de evidenciados los hallazgos surgieron varias hipótesis y subsecuentemente varias investigaciones acerca de la formación de nuevos tejidos, surgiendo de este modo el término regeneración endodóntica, definida como el proceso con base biológica, diseñado para reemplazar tejidos idénticos funcional y estructuralmente a los perdidos (4).

Actualmente, los principales retos en la regeneración han sido identificar fuentes no embrionarias de células con las mismas propiedades de las células germinales del diente y desarrollar sistemas de cultivo que puedan reemplazar las células que preservan la funcionalidad del diente.

Hoy en día, el área de la endodoncia comprende la investigación en el campo de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa a partir del conocimiento en MSCs, GF y andamios o matrices tridimensionales (8,9).

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y el Colágeno tipo I, son matrices de origen natural usadas en la regeneración endodóntica gracias a sus características ideales en cuanto al soporte, diferenciación, proliferación celular y adaptación tridimensional al conducto radicular. Por esta razón profundizaremos respecto del desempeño e interacción de estas matrices en la búsqueda de regeneración del complejo pulpo-dentinal.

## Materiales y métodos

Tipo de estudio: revisión narrativa de la literatura. Se analizaron estudios entre 2007 y 2013 acerca de la posibilidad terapéutica de la utilización de Plasma Rico en Plaquetas Autólogo o en combinación con una matriz colágena, en la revascularización pulpar de dientes con ápices abiertos, pulpa necrótica y/o lesión periapical. Los siguientes criterios, fueron tenidos en cuenta, con el fin de hacer la revisión más exacta y con un grado de confianza alto:

### Criterios de inclusión

- Estudios realizados entre 2007 y 2013.
- Estudios en diferentes idiomas extraídos de varias fuentes bibliográficas.
- Estudios de necrosis pulpar, trauma dentoalveolar, caries, ápices abiertos, lesión periapical relacionados con revascularización, células madre mesenquimales.
- Estudios clínicos en humanos e histológicos en animales.

### Criterios de exclusión

- No se incluirán estudios donde se reporten pacientes sistémicamente comprometidos.

Se realizó una búsqueda temática de la literatura, por medio del uso de Bases de Datos como: *PubMed, EBSCO, Science Direct, OVID, Hinari, Cochrane*; y en revistas y *journals* con alto impacto en endodoncia: *Journal of Endodontics, International Endodontic Journal, Dental Traumatology, Australian Endodontic Journal, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontology*, entre otras.

Para la revisión de bibliografía se utilizaron estudios experimentales, tesis, opiniones de expertos y revisiones bibliográficas, que se encuentren disponibles en las bases de datos y buscadores electrónicos como *Google Académico*.

Con la búsqueda realizada, utilizando palabras claves individuales y combinadas, se recopilaron en total 138.617 libros, que incluían artículos de *journals* y tesis. Al aplicar a esta búsqueda los criterios de inclusión y con base a su título y resumen se obtuvieron un total de 62 estudios. Posterior a la lectura y análisis de las referencias, se incluyeron finalmente en la revisión bibliográfica 69 artículos, 1 tesis y 1 libro.

## Resultados

### Embriogénesis dental

El desarrollo del diente ocurre a través de una serie de estadios fundamentales que comprometen procesos celulares, tisulares y moleculares.

Durante el proceso de morfogénesis, las células ectomesenquimales adyacentes al epitelio dental interno, comienzan a diferenciarse en odontoblastos secretores de matriz de dentina, mientras que las células ectomesenquimales remanentes de la papila dental, darán origen a la pulpa dental. Las células del epitelio dental interno formarán los ameloblastos y el resto de células epiteliales formaran el retículo estrellado que está limitado por el epitelio dental interno, externo y el estrato intermedio. Las interacciones que conducen a la diferenciación de odontoblastos y ameloblastos dependen de la señalización molecular entre el epitelio y el ectomesénquima, tal y como sucede en todos los órganos de origen ectodérmico (1).

Las estrategias para el reemplazo biológico del diente se basan en la utilización de estas moléculas señal, en una matriz adecuada que favorece la interacción entre células epiteliales y mesenquimales.

### Células madre

Una definición muy temprana de células madre o *stem* fue el de: Células ancestrales de la línea germinal. Sin embargo, más tarde, se hizo evidente que las células madre no están marginadas solamente a la línea germinal y que están provistas con propiedades específicas; por ello, Laitha propuso en 1970 una definición clásica: células que tienen la capacidad de dividirse simétricamente para expandir su número y asimétricamente para autorrenovarse y dar lugar a una progenie diferenciada (1,4,10-14).

Las células madre pueden clasificarse de distintas maneras; una clasificación general se basa en la capacidad o potencial de diferenciación, y se describe de la siguiente forma:

- **Células madre totipotentes**, cada célula es capaz de desarrollar un organismo completo (10,11).
- **Células madre pluripotentes**, células madre embrionarias, cuando crecen en el ambiente adecuado *in vivo*, son capaces de formar todo tipo de tejido (10,11).
- **Células madre multipotentes**, células madre post natales o llamadas comúnmente células madre adultas, son capaces de dar lugar a múltiples linajes celulares (11).

### Células somáticas o células madre adultas

La biología de las células madre se ha convertido en un campo importante para la regeneración de tejidos. Las células madres tienen dos propiedades importantes:

1. Son capaces de autorrenovarse.
2. Cuando se dividen algunas células hijas mantienen las características de la célula madre o dan lugar a células diferenciadas.

Las células derivadas de los tejidos dentales reportadas hasta el momento se muestran en la tabla 1 (4,10,15-21).

Tabla 1. Células madre de la cavidad oral.

DPSCs: Células <i>stem</i> de la pulpa dental humana.	Identificadas en el año 2000 por Gronthos <i>et al</i> (22) Se encuentran en la región perivascular de la pulpa dental Alta tasa de proliferación, capacidad limitada de autorrenovación (23) Capacidad de diferenciación en células parecidas al odontoblastos (1,12)
SHEDs: Células <i>stem</i> de dientes deciduos humanos exfoliados.	Descritas en el año 2003 por Miura <i>et al</i> Se localizan alrededor de los vasos sanguíneos de la pulpa Capacidad de proliferar rápidamente (1) Diferenciación en células parecidas al odontoblastos (4), adipocitos, células de tejido neural, células miogénicas, condrogénicas y células osteoinductivas
PDLSCs: Células <i>stem</i> del ligamento periodontal.	Se aislaron por primera vez en 2004 por Seo <i>et al</i> Alta tasa de proliferación Capacidad de diferenciación en linajes neurogénicos, cardiomiogénicos, condrogénicos y osteogénicos (1,17)
DFSCs: Células <i>stem</i> del folículo dental.	
TGPCs: Células progenitoras del germen dental.	Alta tasa de proliferación y diferenciación en osteoblastos, células neurales y hepatocitos (1)
SCAP: Células <i>stem</i> de la papila apical.	Descritas por Sonyama <i>et al</i> en 2006 (1) Fuente de odontoblastos primarios que son responsables de la formación de dentina primaria y secundaria (12) Se localizan en el tejido blando de los ápices radiculares de dientes permanentes en desarrollo (24) Capacidad de migración, organización y mineralización, produciendo estructuras tridimensionales (4,25) Sobreviven durante la periodontitis apical
OESCs: Células <i>stem</i> progenitoras del epitelio oral.	Capacidad de generar células epiteliales que dan lugar a un epitelio de mucosa oral (4)
GMSCs: Células <i>stem</i> mesenquimales derivadas de la gingiva	Ubicadas en la lámina propia de la encía Fuente de células <i>stem</i> mesenquimales con alta tasa de proliferación Capacidad de diferenciación osteogénica y adipogénica (4)
PSCs: Células <i>stem</i> derivadas del periostio.	
SGSCs: Células <i>stem</i> derivadas de la glándula salivar.	

Fuente: Huang GT. The Coming Era of Regenerative Endodontics (10).

### Tratamiento del diente permanente joven

Los tratamientos convencionales como la preparación biomecánica del conducto se ven totalmente limitados en este tipo de casos debido a la compleja anatomía del diente y a sus características. La presencia de un ápice abierto sumado a las paredes dentinales delgadas hace de estos dientes susceptibles a la fractura y de un pronóstico nada favorable.

La prevalencia de trauma dentoalveolar en jóvenes entre los 7 y 15 años se ha encontrado en un rango de 2,6% a 35%. Aproximadamente el 50% de estos dientes traumatizados son diagnosticados con necrosis pulpar (25).

La técnica de apexificación es un procedimiento clínico endodóntico utilizado en dientes permanentes inmaduros con pulpas necróticas y su objetivo es obtener una barrera mineralizada en el extremo apical (19) mediante el uso de medicamentos como el hidróxido de calcio  $\text{Ca(OH)}_2$  (13) o el mineral trióxido agregado (MTA) con el fin de permitir la obturación de los conductos con un material aloplástico (gutapercha) (26), pero con el inconveniente de no generar continuación en la maduración radicular, en otras palabras, no se obtendrá un engrosamiento ni una longitud radicular adecuada como se podría esperar a partir de la revascularización endodóntica (27). Otro inconveniente encontrado es que a nivel celular se puede dañar la vaina epitelial radicular de Hertwig (HERS), de esta manera se impide la promoción de las células indiferenciadas ante procesos de regeneración tisular (10,27).

Un enfoque alternativo de tratamiento consiste en la formación continua de dentina a través de la activación, proliferación y diferenciación de células madre mesenquimales de la pulpa o de la papila apical. Diferentes trabajos describen que bajo condiciones en donde al menos quede parte del tejido pulpar, se continúa la formación radicular, descrito como desarrollo continuo de las raíces (madurogénesis) o cierre apical (apexogénesis) (13).

Iwaya *et al*, con un estudio experimental, en 1996, demostraron que la terapia de revascularización mediante el uso de un coágulo sanguíneo permitió un desarrollo radicular lento y una neoformación tisular dentro del conducto (28). Hoy en día existen diferentes técnicas y procedimientos que permiten el desarrollo más rápido y con resultados exitosos. Los andamios permiten regenerar tejidos de forma más predecible comparado con el coágulo sanguíneo (7).

Un aspecto crítico, antes de considerar la posibilidad de un tratamiento endodóntico regenerativo para los dientes permanentes inmaduros, es el tamaño del foramen apical. Un foramen apical pequeño puede limitar el flujo sanguíneo, en estos casos hay una gran probabilidad de no lograrse la revascularización y/o regeneración (15,29). Ápices abiertos con diámetro de 1,1 mm o más son los mejores candidatos para procedimientos de endodoncia regenerativas (25,30).

### Historia de la Endodoncia biológica

En 1961, Nygaard-Ostby y Hjortdal (30) demostraron que se puede inducir la formación de un nuevo tejido vascularizado en el tercio apical del conducto radicular de dientes permanentes maduros tratados endodónticamente con pulpas necróticas y lesiones apicales. Propusieron que a través de la formación de un coágulo como andamio, un sistema vascular se podría establecer para apoyar el crecimiento de nuevo tejido en el conducto radicular. Y demostraron histológicamente, el crecimiento de tejido conectivo fibroso y cemento dentro del conducto radicular en dientes maduros con tejido pulpar necrótico después de la instrumentación y desinfección con sulfatiazol y formaldehído al 4%, y posterior sobreinstrumentación para incitar sangrado (6-27).

En 1974, Myers *et al* (30), demostraron en un estudio que la mayoría de los incisivos con ápices maduros que fueron desinfectados con  $\text{NaOCl}$ , ampliados apicalmente y se les indujo formación

de un coágulo al interior de la raíz, evidenciaron un aumento de la longitud radicular y presencia de tejido mineralizado en los conductos (27).

En 1976, Nevins *et al*, mostraron diversas formas de tejido conectivo, incluyendo cemento, hueso y dentina reparativa que recubría las paredes del conducto radicular en incisivos necróticos inmaduros de monos, después de la colocación de un gel (colágeno, cloruro de calcio, y fosfato de hidrógeno dipotásico) y obturación corta con gutapercha. Por lo tanto, los resultados de los primeros casos demostraron la posibilidad de obtener la revitalización de un espacio del conducto previamente infectado, con variados resultados histológicos (27).

En 2001, Iwaya *et al* (8,30), describieron un procedimiento denominado "revascularización", llevado a cabo en un segundo premolar inferior inmaduro con pulpa necrótica y absceso apical crónico. Después de 30 meses se observó un engrosamiento de las paredes del conducto radicular por tejido mineralizado y continuación en el desarrollo radicular (8,28).

Banchs y Trope (31) describieron un procedimiento de revascularización para el tratamiento de un segundo premolar inferior inmaduro con pulpa necrótica, ápice abierto y una gran lesión apical. Después de 24 meses, encontraron que el desarrollo radicular del diente tratado estaba progresando de manera similar a los dientes adyacentes y contralaterales. Sobre la base de estos hallazgos, se propuso un protocolo clínico para la revascularización de los dientes inmaduros (6,32).

### Revascularización

La revascularización es un procedimiento, descrito a partir de varios estudios, donde por medio de la inducción de los tejidos periapicales se crea un sangrado dentro del conducto radicular, el cual se convierte en un coágulo estable que después del tiempo permite la continuación de la maduración fisiológica radicular y el engrosamiento de las paredes del conducto (6,33). Es en este punto donde las DPSCs, las SCAPs, las DFSCs, las PDLSCs y las BMSCs, posibilitan las terapias regenerativas (34), en donde gracias a sus propiedades: inmunosupresión y actividad antiinflamatoria, supervivencia en condiciones de hipoxia y por el contrario mayor tasa de proliferación, actividad trófica para promover la revascularización y su alta capacidad de propagación, migración y citodiferenciación, a partir de su activación por medio de moléculas bioactivas y componentes de matriz extracelular (35), que permiten la neoformación de los tejidos afectados (4-8,19).

Para explicar el proceso de revascularización endodóntica se describen posibles hipótesis, entre ellas, que las SCAPs caracterizadas por ser células progenitoras presentes en mayor número que en el tejido pulpar ya diferenciado y tienen una mayor tasa de proliferación, migración y expresión de telomerasa, se mantienen viables en el extremo apical del conducto radicular y pueden proliferar en la matriz recién formada, y diferenciarse en odontoblastos o células parecidas al odontoblasto (*odontoblast-like cells*) (36), bajo la influencia de la organización de las células de la vaina radicular epitelial de Hertwig. Estos odontoblastos recién diferenciados secretan una matriz rica en fibras colágenas (Tipo I, Tipo III y Tipo V) y proteínas no colágenas (proteoglicanos, DSPP, DMP1, osteocalcina, osteonectina, osteopontina, sialoproteína ósea, entre otras), que se biomineraliza formando dentina tubular y atubular en el extremo apical favoreciendo la apexogénesis (maduración radicular) (21).

Describiendo las diferentes alternativas dadas por la variedad de MSC, es claro que el propio coágulo sanguíneo, al ser una fuente rica en GF, desempeña un papel importante en la regeneración. Entre las moléculas bioactivas o factores solubles liberados a partir de la formación del coágulo y fibrinólisis están, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (37,38), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF- I, II), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ); que permiten estimular la proliferación, migración y citodiferenciación, de los fibroblastos, odontoblastos, cementoblastos y osteoblastos a partir de estas células estromales mesenquimales multipotentes en la matriz del tejido recién formado (4,5,7,19).

El tratamiento endodóntico en el procedimiento de la revascularización, requiere o no de una instrumentación mecánica mínima, de abundante irrigación con soluciones desinfectantes y la utilización de pastas antibióticas o hidróxido de calcio como medicación intraconducto (4). Los procedimientos de revascularización se evidencian radiográficamente por un aumento en el engrosamiento de las paredes del conducto por la deposición de tejido mineralizado y el continuo desarrollo radicular en dientes permanentes inmaduros con pulpa necrótica y periodontitis apical (14,39).

No se considera regeneración pulpar a los procedimientos de revascularización endodóntica, puesto que el tejido en proceso de neoformación no tiene las mismas características de la pulpa. Por estas razones muchos autores denominan este procedimiento como reparación pulpar, ya que se está generando un tejido mas no se está devolviendo la función biológica ni la arquitectura al tejido pulpar perdido. De esta forma, el enfoque que se busca actualmente es llegar a la regeneración completa del complejo pulpo-dentinal por medio de la interacción de distintos factores que pudiesen llegar a devolver la vitalidad y función específica del tejido pulpar.

### Endodoncia Regenerativa

Los procedimientos de la endodoncia regenerativa pueden ser definidos como procesos con base biológica, diseñados específicamente para reemplazar estructuras o tejidos enfermos o ausentes, incluyendo la dentina, el cemento y las células del complejo pulpo-dentinal, con los tejidos, preferiblemente del mismo origen, restableciendo las funciones fisiológicas normales (15,25).

Hay tres factores que guían y permiten la regeneración tisular (5). Ellos incluyen las *células madre* que pueden diferenciarse y apoyar la continuación en el desarrollo radicular, los *factores de crecimiento* para la inducción de la proliferación celular y la diferenciación, y por último, un *andamio* adecuado para promover la migración, el crecimiento y la diferenciación celular (4,8,9,13,16,17). (Ver figura 1).

Figura 1. Factores clave para la regeneración tisular



Fuente: elaboración propia

#### Desinfección del conducto radicular previo a la regeneración

Dentro de los procedimientos de regeneración endodóntica se requiere una mínima o ninguna instrumentación mecánica. Por esto, la desinfección y la resolución de la contaminación son totalmente químicas, usando medicamentos intraconductos e irrigantes para lograrlas. Sin embargo, los agentes químicos utilizados en los procedimientos de regeneración deben ser seleccionados no sólo sobre la base de sus propiedades bactericidas / bacteriostáticas, sino también por su capacidad para promover la supervivencia y la capacidad proliferativa de las células madre del paciente (1).

El primer paso en cuanto a la desinfección es la irrigación profusa con hipoclorito de sodio (NaOCl) la decisión de utilizarlo a concentraciones altas (3%-6%) está dado por los principios de desinfección, sin embargo se ha investigado que el uso del NaOCl al 6% disminuye significativamente la supervivencia de las SCAPs y crea lagunas de resorción en la dentina, mientras que el EDTA al 17% promueve la supervivencia (89% de viabilidad) y la adherencia celular a los túbulos dentinales (4,6). Por esto el uso del NaOCl es recomendable en un porcentaje del 1.5% donde su capacidad desinfectante depende más del volumen de irrigación y con el cual el daño a las SCAPs es mínimo.

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

También tenemos los agentes quelantes, como el EDTA (7,19), estos son capaces de retirar el calcio de la red cristalina del fosfato de calcio inorgánico, es decir crea una zona de desmineralización superficial en la dentina, igualmente, elimina la capa de *smearlayer* (4,6), permitiendo que los túbulos dentinales queden abiertos. De esta forma la irrigación final con EDTA conlleva a la exposición de las fibras de colágeno de la matriz orgánica, lo que facilita la unión celular a través de receptores de integrinas.

El EDTA también puede estimular la liberación de factores de crecimiento incorporados en la matriz de dentina, tales como el TGF- $\beta$ , la Proteína Morfogenética Ósea 2 (BMP-2) y los factores angiogénicos como el PDGF, VEGF y el Factor de Crecimiento Fibroblástico 2 (FGF2) (40).

Adicional al uso de los irrigantes, usar medicación intraconducto ha sido documentado en los procedimientos de revascularización. El primer uso de estas pastas antibióticas se hizo varias décadas antes de descrito este procedimiento. La conocida pasta triantibiótica o pasta de Hoshino, está conformada por ciprofloxacina – metronidazol – minociclina (35) y es en un 60% de los casos la medicación intraconducto de elección (4).

Hoshino, *et al*, realizaron un estudio acerca de las concentraciones eficaces contra los microorganismos endodónticos, pero permitiera la viabilidad de las SCAPs, de esta manera, establecieron que la formulación de pasta antibiótica es ideal usarla en concentraciones terapéuticas de 100  $\mu\text{g/ml}$  de cada fármaco, esto, es un efectivo antimicrobiano y tiene un efecto de toxicidad mínimo para las SCAP (1,41).

Esta mezcla puede realizarse con dos tipos de vehículos, solución salina o propilenglicol (35) obteniendo una consistencia cremosa lo cual reduce la toxicidad celular gracias a que el medicamento no estará en contacto directo con las células madre de la papila apical, además permite una desmineralización de la superficie de todo el conducto radicular, lo cual expone el colágeno y facilita la adherencia celular.

### Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento, moléculas bioactivas o moléculas solubles son las proteínas que se unen a los receptores de la célula e inducen la proliferación celular y/o diferenciación, proporcionan las señales quimiotácticas para el reclutamiento de células progenitoras en el lugar de la lesión y desempeñan un papel clave en la señalización (38,42). Entre las cinco clases principales de morfógenos, la gran familia del de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ) ha demostrado un papel imprescindible y potencial en la regeneración de los tejidos dentales en adultos (43).

Diversos factores de crecimiento y proteínas de matriz extracelular que son expresados y secretados normalmente durante la dentinogénesis primaria y secundaria, aparentemente entran a desempeñar un papel fundamental en la reparación y en la regeneración dentinal (41).

Los factores de crecimiento tienen una vida media muy corta en soluciones acuosas a 37°C, esto implica que su actividad biológica necesite ser protegida para ser eficaz durante períodos prolongados de aplicación, por esta razón se deben aplicar sistemas de entrega de moléculas bioactivas como portadoras para su liberación controlada (19). Por lo tanto, el uso potencial de factores de crecimiento en odontología en combinación con las células madre podrá proporcionar el reemplazo pulpar de un diente necrótico a través de la ingeniería de tejidos (44).

Una posible perspectiva a futuro es la incorporación de estos factores de crecimiento en los materiales de restauración y de endodoncia para estimular la regeneración del complejo dentino-pulpar (43).

## Andamios

Los andamios se utilizan en los procedimientos regenerativos para proporcionar una estructura para el crecimiento de las células y los órganos vasculares, igualmente pueden ser infundidos con una variedad de factores que promueven el crecimiento y la diferenciación celular (15).

El andamio proporciona un microambiente fisicoquímico y biológico tridimensional para la migración celular, la adhesión, crecimiento y diferenciación. Actúa como un portador para los morfógenos en la terapia celular (44). Por tanto, deben ser eficaces para el transporte de nutrientes, oxígeno y desechos. Debe ser degradado y reemplazado gradualmente favoreciendo la regeneración de los tejidos; además de retener la función de la estructura final de tejido durante el proceso de regeneración (17,39,44).

### Andamios de origen natural

#### Matriz de Colágeno

Los colágenos, particularmente el tipo I, son los principales constituyentes de la dentina (9,45) y se han utilizado para proporcionar un ambiente de cultivo 3D de varios tipos de células (8), incluyendo las células madre de la pulpa dental.

Los andamios de colágeno poseen adecuadas propiedades para favorecer la regeneración endodóntica: biocompatibilidad, fácil manipulación, el tiempo de degradación y su estructura (8,35). Estos, en su mayoría, son de origen bovino, esta matriz sintética pero de origen natural se reabsorbe aproximadamente en 60 días, permitiendo la organización celular y formando una estructura tridimensional dentro del conducto radicular.

El promedio en dimensión requerido para este tipo de andamios es de 4.5 x 4.2mm y el tamaño de sus poros deben ser de 100 a 200µm, para facilitar la migración y la adherencia celular dentro de toda la red de colágeno (8,41).

En 2007 en un estudio reportado en un modelo animal se realizó revascularización con una solución de colágeno tipo I, los dientes se dividieron en cuatro grupos (conducto vacío), (coágulo de sangre), (colágeno) y (coágulo de sangre + colágeno), para evaluar diferentes características y saber cuál de estos grupos se comportaba mejor. En cuanto al selle apical los cuatro grupos demostraron evidencia radiográfica del 54,9%, pero en el análisis histológico los grupos que incluían el uso de colágeno mostraron más del 59% de selle apical radicular (13,40).

En un estudio realizado por Yamauchi *et al*, el análisis histomorfométrico en caninos tratados con diferentes protocolos de revascularización, mostró un aumento significativo en la formación de tejido mineralizado en el conducto radicular al utilizar inducción de sangrado de los tejidos periapical en combinación con una malla de colágeno como andamio (46). Cuando se forma un coágulo estable en combinación con una matriz artificial de colágeno se ha encontrado resolución completa de la radiolucidez apical, continuidad en el desarrollo radicular y selle apical después de 17 meses.

En 2010 Sahng *et al*, reportaron dos casos clínicos de revascularización con matriz artificial de colágeno en dientes maduros con necrosis pulpar y periodontitis apical asintomática. Aproximadamente, un año después los pacientes se encontraban asintomáticos, la prueba de sensibilidad al frío y eléctrica eran normales, las medidas de profundidad al sondaje se encontraban dentro de los límites de normalidad y finalmente el diente mostró una resolución completa de la radiolucidez apical con el adelgazamiento del conducto radicular en el tercio apical (37).

#### Matriz de plasma rico en plaquetas

El PRP se introdujo por primera vez por Whitman *et al*, en 1997. (47) Los concentrados de plaquetas son productos derivados de la sangre donde las plaquetas se concentran en un volumen limitado de plasma (48). Se dice que contiene factores de crecimiento (7), estimula la producción de colágeno, recluta otras células al sitio de la lesión, produce agentes anti-inflamatorios, da inicio al crecimiento vascular, induce a la diferenciación celular, controla la respuesta inflamatoria local, y mejora los tejidos blandos y duros en la cicatrización de las heridas (49); por esto se afirma que el uso de PRP con compromiso de las células madres apicales (dentales, óseas, pulpares o del ligamento periodontal) en los dientes con pulpas necróticas y ápices abiertos, son capaces de regenerar los tejidos dentro del conducto radicular que causa la deposición continua de tejido duro, la formación radicular, el selle apical, y la respuesta de sensibilidad térmica (23,37,50,51).

Los estudios han demostrado consistentemente que los concentrados de PRP son una fuente abundante de factores de crecimiento tales como el PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF (52), IGF, factor angiogénico derivado de las plaquetas, y el factor de crecimiento epitelial (EGF). Al analizar el PRP en comparación a la sangre entera mediante el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, se observó un aumento de 7 veces en TGF- $\beta$ , 30 veces mayor en PDGF, y 10 veces más en EGF (53).

Una vez que se activan las plaquetas, la secreción de factores de crecimiento comienza dentro de 10 minutos y el 95% de todos los factores son secretados dentro de la primera hora. Este PRP exhibe una liberación de factores de crecimiento aproximadamente de 7 a 14 horas (54). Después de este tiempo, la liberación de factores de crecimiento comienza a disminuir.

También se ha encontrado una segunda generación, el plasma rico en fibrina el cual muestra una mejora en el tiempo de liberación de factores de crecimiento siendo de 7 a 14 días (5,50,55).

Torabinejad y Turman (2011) informaron de un caso clínico donde utilizaron un concentrado de PRP de primera generación, como un andamio para la revitalización, con el cual obtuvieron excelentes resultados (56).

En 2013 Bezgin *et al*, reportaron dos casos clínicos donde se utilizó PRP procesado (7). Realizaron controles cada 3 meses, en cada control el progreso era notable pero el selle apical radiográficamente se completó en los dos casos al año. Los pacientes no presentaban signos ni síntomas, así como tampoco respondían a las pruebas de sensibilidad de frío y calor.

Ricucci *et al*, reportaron el caso clínico e histológico de revascularización PRP en un molar inferior con diagnóstico de necrosis pulpar y periodontitis apical sintomática. A los 14 meses se encontró una notable disminución en el tamaño de la lesión periapical. Dos años después el molar presentó una fractura oblicua, por esta razón se realizó exodoncia. En la observación histológica se encontró tejido mineralizado (tejido cementoide/osteoides) en algunas zonas del conducto radicular

bloqueando el espacio de este, en otras áreas del conducto se visualizó tejido conectivo fibroso. En el área del foramen apical se encontró una capa de tejido similar al cemento y un tejido conectivo fibroso que llenaba el agujero apical (36). No se evidenciaron células de la vaina radicular epitelial de Hertwig rodeando la raíz (51).

El procedimiento de revascularización mediante el uso de PRP requiere de una toma de muestra de sangre entera y el procesamiento de la misma.

### Preparación para matriz de PRP

1. Se toman 10 ml de sangre entera por punción venosa, se recoge en un tubo de estéril de 10 ml con un anticoagulante (Citrato de sodio).
2. Se centrifuga a 2500rpm durante 10 minutos para separar el plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma pobre en plaquetas (PPP) a partir de la fracción de glóbulos rojos.
3. La mayoría de la capa superior (PRP + PPP) se transfiere a otro tubo, en un medio estéril para evitar la contaminación de la muestra y se centrifuga de nuevo a 3000rpm durante 15 minutos para separar el PRP del PPP.
4. El precipitado de PRP se pone en una jeringa estéril listo para ser inyectado dentro del conducto radicular (47).

## Conclusiones

Las terapias biológicas endodónticas basadas en la ingeniería de tejidos, son los procedimientos de elección en el tratamiento de dientes inmaduros con patología pulpar y periapical.

En los procedimientos de revascularización, el elegir un andamio o soporte tridimensional como el colágeno tipo I y/o el PRP, aumenta las posibilidades de éxito y son de vital importancia en los casos en los cuales no se debe inducir un sangrado al interior del conducto.

En dientes con pulpa necrótica y ápice abierto, la inducción de los tejidos periapicales sumado al uso de una matriz o soporte de colágeno tipo I y a la inyección de PRP, aumenta la probabilidad del éxito en el tratamiento de regeneración endodóntica.

## Recomendaciones

Realizar una guía de manejo de dientes con ápice abierto mediante el uso de terapias de revascularización endodóntica que incluya el uso de matrices tridimensionales para ser utilizadas en los pacientes que asisten a las Clínicas Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia.

Elaborar un folleto informativo para el paciente donde se explique paso a paso los procedimientos que se realizarán durante el tratamiento y los resultados esperados.

Realizar estudios tipo ensayos controlados aleatorizados a partir del seguimiento de los diferentes tratamientos en los pacientes que asisten a las Clínicas Odontológicas para favorecer el nivel de evidencia de la aplicación de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa en odontología.

## Referencias bibliográficas

1. Huang GT, Sonoyama W, Liu Y, *et al.* The Hidden Treasure in Apical Papilla: The Potential Role in Pulp/Dentin Regeneration and BioRoot Engineering. *Journal of Endodontics* 2008; 34: 645-651.
2. Walton RE, Torabinejad M. Endodoncia Principios y Practica. 2ª ed. McGraw Hill Interamericana; 1996.
3. Chen X, Bao ZF, Liu Y, *et al.* Regenerative Endodontic Treatment of an Immature Permanent Tooth at an Early Stage of Root Development: A Case Report. *Journal of Endodontics* 2013; 39(5): 719-722.
4. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, *et al.* An update on clinical Regenerative Endodontics. *Endodontic Topics* 2013; 28(1): 2-23.
5. Hargreaves KM, Geisler T, Michael Henry M, *et al.* Regeneration Potential of the Young Permanent Tooth. *Journal of Endodontics*. 2008; 34: S51-S56.
6. Katsura S, Yuko F, Yasuhiro S, *et al.* One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. *International Endodontic Journal* 2009; 42: 1118-26.
7. Jung Y, Lee SJ, Hargreaves KM. Biologically Based Treatment of Immature Permanent Teeth with Pulpal Necrosis: A Case Series. *JOE* 2008; 34(7): 876-87.
8. Murray PE. Constructs and Scaffolds Employed to Regenerate Dental Tissue. *Dental Clinics of North America* 2012; 56(3): 577-88.
9. Malhotra N, Mala K. Regenerative endodontics as a tissue engineering approach: Past, current and future. *Aust Endod J* 2012; 38(3): 137-48.
10. Huang GT. The Coming Era of Regenerative Endodontics. *The Alpha Omegan* 2011; 104(1-2): 46-51.
11. Horst OV, Chavez MG, Jheon AH, *et al.* Stem Cell and Biomaterials Research in Dental Tissue Engineering and Regeneration. *Dent Clin N Am* 2012; 56(3): 495-520.
12. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, *et al.* Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(25): 13625-30.
13. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, *et al.* Pulp Revascularization of Immature Dog Teeth With Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics* 2007; 33(6): 680-89.

14. [Cotti E, Mereu M, Lusso D, et al.](#) Regenerative Treatment of an Immature, Traumatized Tooth With Apical Periodontitis: Report of a Case. *Journal of Endodontics* 2008; 34(5): 611–16.
15. [Kinaia BM, Chogle SM, Kinaia AM, et al.](#) Regenerative Therapy A Periodontal -Endodontic Perspective. *Dent Clin North Am* 2012; 56(3): 537–47.
16. [Huang GTJ.](#) A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: Conservation of stem cells for regeneration. *Journal of Dentistry* 2008; 36(6): 379–86.
17. [Malhotra N, Kundabala M, Acharya S.](#) Current Strategies and Applications of Tissue Engineering in Dentistry – A Review Part 1. *Dental Update* 2009; 36: 2–6.
18. [Kim RH, Mehrazarin S, Kang MK.](#) Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Oral and Systemic Diseases. *Dent Clin North Am* 2012; 56(3): 651–75.
19. [Murray PE, García-Godoy F, Hargreaves KM.](#) Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *Journal of Endodontics* 2007; 33(4): 377–90.
20. [Estrela C, Gonçalves de Alencar AH, Kitten GT, et al.](#) Mesenchymal Stem Cells in the Dental Tissues: Perspectives for Tissue Regeneration. *Braz Dent J* 2011; 22(2): 91–8.
21. [Tziafas D, Kodonas K.](#) Differentiation Potential of Dental Papilla, Dental Pulp, and Apical Papilla Progenitor Cells. *Journal of Endodontics* 2010; 36(5): 781–9.
22. [Friedlander LT, Cullinan MP, Love RM.](#) Dental stem cells and their potential role in apexogenesis and apexification. *International Endodontic Journal* 2009; 42(11): 955–62.
23. [Wang Y, Zhao Y, Jia W, et al.](#) Preliminary Study on Dental Pulp Stem Cell –mediated Pulp Regeneration in Canine Immature Permanent Teeth. *Journal of Endodontics*. 2013; 39(2): 195–201.
24. [Giordano G, La Monaca G, Annibali S, et al.](#) Stem cells from oral niches: a review. *Annali di Stomatologia* 2011; (2): 1–8.
25. [Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, et al.](#) Characterization of the Apical Papilla and Its Residing Stem Cells from Human Immature Permanent Teeth: A Pilot Study. *Journal of Endodontics* 2008; 34(2): 166 –71.
26. [Seo BM, Sonoyama W, Yamaza T, et al.](#) SHED repair critical-size calvarial defects in mice. *Oral Dis* 2008; 14(5): 428–34
27. [Law AS.](#) Outcomes of Regenerative Endodontic Procedures. *Dent Clin North Am* 2012; 56(2): 627–37.
28. [Emi Shimizu E, Jong G, Partridge N, et al.](#) Histologic Observation of a Human Immature. *Journal of Endodontics* 2012; 38(9): 1293–7.

29. [Huang GTJ](#). Dental Pulp and Dentin Tissue Engineering and Regeneration Advancement and Challenge. *Front Biosci* 2011; (3): 788–800.
30. [García-Godoy F, Murray PE](#). Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. *Dental Traumatology* 2012; 28(1): 33–41.
31. [Keswani D, Pandey RK](#). Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report. *International Endodontic Journal* 2013; 46(11): 1096–1104.
32. [Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, et al](#). Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources. *Journal of prosthodontic research* 2012; 56(3): 151–65.
33. [Shah N, Logani A, Bhaskar U, et al](#). Efficacy of Revascularization to Induce Apexification/ Apexogenesis in Infected, Nonvital, Immature Teeth: A Pilot Clinical Study. *Journal of Endodontics* 2008; 34(8): 919–25.
34. [Huang GT](#). Apexification: the beginning of its end. *International Endodontic Journal* 2009; 42(10): 855–66.
35. [Naranjo TA, Noguera-Salvá R, Firiñas Guerrero F](#). Extracellular matrix: morphology, function and biotensegrity (part I). *Rev Esp Patol* 2009; 42(4): 249–61.
36. [Smith AJ, Smith JG, Shelton RM, et al](#). Harnessing the Natural Regenerative Potential of the Dental Pulp. *Dent Clin N Am* 2012; 56(3): 589–601.
37. [Mullane EM](#). Effects of VEGF and FGF2 on the Revascularization of Severed Human Dental Pulp. [A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science Endodontics]. Michigan: University of Michigan School of Dentistry, Ann Arbor; 2006.
38. [Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, et al](#). Dentin Conditioning Codetermines Cell Fate in Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics* 2011; 37(11): 1536–41.
39. [Wigler R, Kaufman AY, Lin S, et al](#). Revascularization: A Treatment for Permanent Teeth with Necrotic Pulp and Incomplete Root Development. *Journal of Endodontics* 2013; 39(3): 319–26.
40. [Rafter M](#). Apexification: a review. *Dental Traumatology* 2005; 21(1): 1–8.
41. [Geisler TM](#). Clinical Considerations for Regenerative Endodontic Procedures. *Dent Clin North Am* 2012; 56: 603–26.
42. [Kim SG, Zhou J, Solomon C, et al](#). Effects of Growth Factors on Dental Stem/Progenitor Cells. *Dent Clin North Am* 2012; 56(3): 563–75.

43. Kim DS, Park HJ, Kim SY. Long-term follow-ups of revascularized immature necrotic teeth: three case reports. *International Journal of Oral Science* 2012; 4(2): 109–13.
44. Trope M. Regenerative Potential of Dental Pulp. *Journal of Endodontics* 2008; 34(7): S13-S17.
45. Glowacki J, Mizuno S. Collagen Scaffolds for Tissue Engineering. *Wiley Periodicals, Inc. Biopolymers* 2008; 89(5): 338–44.
46. Yamauchi N, Yamauchi S, Nagaoka H, et al. Tissue Engineering Strategies for Immature Teeth with Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics* 2011; 37(3): 390–7.
47. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN, et al. Concentrated platelet-rich plasma used in root canal revascularization: 2 case reports. *International Endodontic Journal* 2013; 47(1): 41–9.
48. Vinicius R, Della Bona A, Neves Cavalcanti B, et al. Tissue engineering: From research to dental clinics. *Dental Materials* 2012; 28(4): 341–8.
49. Hemalatha H, Gada N, Kini Y, et al. Single-step Apical Barrier Placement in Immature Teeth Using Mineral Trioxide Aggregate and Management of Periapical Inflammatory Lesion Using Platelet-rich Plasma and Hydroxyapatite. *Journal of Endodontics* 2008; 34(8): 1020–4
50. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, et al. Histological Findings of Revascularized/Revitalized Immature Permanent Molar with Apical Periodontitis Using Platelet-rich Plasma. *Journal of Endodontics* 2013; 39(1): 138–44.
51. Anitua E, Alkhraisat MH, Orivw G. Perspectives and challenges in regenerative medicine using plasma rich in. *Journal of Controlled Release* 2012; 157: 29–38.
52. Yang X, Han G, Fan M. Chitosan/collagen scaffold containing bone. *J Biomed Mater Res A* 2012.
53. Iwaya S, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dental Traumatology* 2001; 17: 185–7.
54. Jadhav G, Shah N, Logani A. Revascularization with and without Platelet-rich Plasma in Nonvital, Immature, Anterior Teeth: A Pilot Clinical Study. *Journal of Endodontics* 2012; 38(12): 1581–7.
55. Zhu X, Zhang C, Huang GT, et al. Transplantation of Dental Pulp Stem Cells and Platelet-rich. *Journal of Endodontics* 2012; 38(12): 1604–9.
56. Torabinejad M, Faras H. A Clinical and Histological Report of a Tooth with an Open. *Journal of Endodontics* 2012; 38(6): 864–8.