



**ESPECIALIZACIÓN EN ODONTOLOGÍA
PARA EL NIÑO Y ADOLESCENTE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO**

**TRABAJO FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ODONTOLOGÍA PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES**

Título:

**CEMENTOS BIOACTIVOS UTILIZADOS EN LA REGENERACIÓN
DE TEJIDOS DENTARIOS EN ODONTOPEDIATRIA**

Alumna: Daniela Ester Salinas

Director: Od. Esp. Salvador Cambría Ronda

ÍNDICE GENERAL

	pág.
ÍNDICE GENERAL	I
ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	III
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	IV
RESUMEN	1
SUMMARY	1
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO 1: DESARROLLO DE CEMENTOS BIOACTIVOS ACTUALES	4
1-1- TRIOXIDO MINERAL AGREGADO (MTA)	5
1.1-a Reacción química	6
1.1-b Mecanismo de acción	6
1.1-c Tamaño de las partículas	7
1.1-d Tiempo de fraguado	7
1.1-e Resistencia compresiva	8
1.1-f Propiedades	8
1.1-g Desventajas	8
1.1-h Indicaciones	9
1.2- BIODENTINE™	9
1.2-a Funciones de sus componentes	9
1.2-b Reacción química	10
1.2-c Mecanismo de acción	11
1.2-d Tamaño de las partículas	11
1.2-e Tiempo de fraguado.	12
1.2-f Resistencia compresiva	12
1.2-g Propiedades.	13
1.2-h Indicaciones	14
1.2-i Contraindicaciones	15
1.2-j Presentación y manipulación	15
1.3 PROPIEDADES COMPARADAS DE AMBOS CEMENTOS BIOACTIVOS	15
1.3-a Revisión de estudios publicados que realizan comparaciones entre distintos materiales	18
CAPITULO 2: CONCEPTOS DE REGENERACIÓN DE TEJIDOS DENTALES MEDIADAS POR CEMENTOS DE SILICATO TRICÁLCICO	20
2.1. Células madre	22
2.1.1 Células pulpares	22
2.1.2 Células de la papila apical (SCAP):	23
2.2. HISTOFISIOLOGÍA DEL COMPLEJO DENTINO-PULPAR:	23
2.2.1 Dentina	25
2.2.2 Pulpa	26
2.3. BIOLOGÍA MOLECULAR	27
2.4. FACTORES DE CRECIMIENTO	29
2.5. MOLÉCULAS SEÑALIZADORAS	31

2.6. ANDAMIOS	31
2.7. DIFERENCIACIÓN CELULAR Y BIOMATERIALES	31
CAPITULO 3: CEMENTOS BIOACTIVOS APLICADOS A LA TERAPIA PULPAR	35
3. 1. TERAPIA PULPAR VITAL EN DENTICIÓN TEMPORARIA Y PERMANENTE JÓVEN CON PULPITIS REVERSIBLE	36
3.1.1. RECUBRIMIENTO PULPAR INDIRECTO	36
3.1.2. RECUBRIMIENTO PULPAR DIRECTO	37
3.1.3. PULPOTOMÍA	39
3.2. TERAPIA PULPAR EN PERMANENTES JÓVENES CON NECROSIS	41
3.2.1. APEXIFICACIÓN O APICOFORMACIÓN	41
3.2.2. REVASCULARIZACIÓN	44
3.3. PERFORACIONES RADICULARES	47
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	51

ÍNDICE DE TABLAS:

	pág.
Tabla 1: componentes fundamentales del MTA	5
Tabla 2: componentes y funciones del Biodentine	9
Tabla 3: comparación de característica de MTA y Biodentine	16
Tabla 4: comparación de característica de MTA y Biodentine	17
Tabla 5: componentes de la matriz extracelular en dentina y pulpa	25

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

	pág.
Figura 1: Scanning comparación micrografía electrónica de CP y MTA	7
Figura 2: Disolución de granos de silicato de calcio	10
Figura 3: Imágenes electrónicas de barrido con magnificaciones del Biodentine	12
Figura 4: Imágenes electrónicas de barrido con magnificaciones del MTA	12

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- CP: cemento Portland
- MTA: agregado de trióxido mineral
- DPSC: células madre de la pulpa dental
- SCAP: células madre de la papila dental
- ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
- FDA: Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos
- Ca: calcio
- MEB: microscopio electrónico de barrido
- CM: célula madre
- CMA: célula madre adulta
- OCN: osteocalcina
- ALP: fosfatasa alcalina
- DSP: sialoproteína dentinaria
- Ca: calcio
- Si: silicio
- Al: aluminio
- Fe: hierro
- Mg: magnesio
- MEB: microscopio electrónico de barrido
- C-S-H: silicato de calcio hidratado
- MPa: megapascal
- Dycal: hidróxido de calcio
- Silicato tricálcico: 3CaO SiO_2 .
- Aluminato Tricálcico: $3\text{CaO Al}_2\text{O}_3$
- Silicato Dicálcico: 2CaO SiO_2
- Aluminato férrico tetracálcico: $4\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-Fe}_2\text{O}_3$
- Oxido de bismuto: Bi_2O_3
- Tratamiento pulpar indirecto: TPI

RESUMEN

El presente trabajo de revisión bibliográfica, busca aportar datos actualizados y relevantes, sobre los cementos bioactivos utilizados en Odontopediatría para la regeneración de tejidos dentarios. Los temas consultados están referidos a su composición, presentación, características, indicaciones y expresión sobre el complejo dentinopulpar y tejidos peridentales. También aborda la interacción de los biomateriales con las células con capacidad totipotencial, su diferenciación y los tratamientos que, bajo estos criterios regenerativos, aportan los elementos biológicos. Por último, se incorporan, conceptos relacionados con los procesos de reparación y regeneración entre los que se tratan brevemente, la biología molecular, los factores de crecimiento, moléculas señalizadoras y andamiaje.

SUMMARY

This bibliographical review work seeks to provide updated and relevant data on the bioactive cements used in pediatric dentistry for tissue regeneration. The topics consulted refer to its composition, presentation, characteristics, indications and expression on the dentin-pulp complex and peridental tissues. It also addresses the interaction of biomaterials with cells with totipotential capacity, their differentiation and the treatments that, under these regenerative criteria, the biological elements provide. Finally, concepts related to the repair and regeneration processes are incorporated, among which are briefly discussed, molecular biology, growth factors, signaling molecules and scaffolding.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad los cementos bioactivos de uso odontológico adquieren relevancia en aquellos tratamientos con miras a la regeneración del complejo dentinopulpar. Resulta fundamental comprender los mecanismos moleculares y celulares que regulan la dentinogénesis durante la reparación del tejido dental; su potencial para la explotación clínica ha permitido tener nuevos enfoques. Los estudios muestran que muchos factores influyen en esta interacción, al incluir la química de los materiales, la degradación de los productos y la manera como el tejido responde a estos agentes terapéuticos. (Hincapié y Valerio, 2015).

Los tratamientos sobre pulpas vitales, pueden clasificarse en tratamientos para lesiones pulpares reversibles e irreversibles de los dientes primarios y permanentes. Ante el tratamiento de lesiones pulpares reversibles es de suma importancia el mantenimiento de la vitalidad y la función de la pulpa. El recubrimiento pulpar directo y la pulpotomía en los casos de exposición pulpar, corresponden a enfoques terapéuticos de la terapia pulpar vital (Morínigo y col. 2018).

La inflamación del tejido pulpar y de los tejidos periapicales del diente, se produce como consecuencia de una agresión externa. Las principales causas que ocasionan las enfermedades pulpares son: irritantes físicos (mecánicos y térmicos), irritantes químicos, irritantes microbianos, lesiones traumáticas y enfermedad periodontal (Parejo y col. 2014)

El tratamiento pulpar en dentición primaria es de vital importancia, porque ayuda a mantener y conservar el espacio necesario para la erupción de los dientes permanentes y colabora en el desarrollo de la fonación, alimentación, respiración y armonía estética del niño. Por lo que resulta fundamental preservar el diente hasta que su tiempo de exfoliación se complete. (Narváez y Rodríguez, 2015).

En la dentición permanente la lesión pulpar irreversible de un elemento con desarrollo radicular incompleto, trae como consecuencia raíces con paredes delgadas y propensas a la fractura. En estos casos, la forma del conducto y sus dimensiones dificultan los procedimientos endodónticos convencionales (Llerena y Hacking, 2014).

Astudillo, en su trabajo realizado en el año 2019, hace referencia a que la odontología contemporánea se basa fundamentalmente en devolver a la pieza dentaria afectada sus funciones como estética, masticación, fonación y deglución, pero no considera otras propiedades como la sensibilidad, defensa, regeneración, mantención de la vitalidad y la homeostasis.

El mismo autor menciona que los esfuerzos de la investigación, se han volcado hacia la búsqueda de una alternativa que pueda cubrir estos requerimientos. Al momento se han encontrado materiales que tienen por objeto regenerar las estructuras perdidas y los mismos se basan en la tríada dada por la ingeniería de tejidos (Astudillo, 2019):

- Células madre
- Andamios
- Moléculas de señalización

El objetivo de este trabajo es aportar datos actualizados y relevantes, sobre los cementos bioactivos utilizados en Odontopediatría. Se encuentra organizado en tres capítulos que permiten el desarrollo en profundidad del tema. El contenido del primer capítulo está dirigido a ampliar los conocimientos sobre la composición, preparación, estructura y propiedades físicas y químicas de los materiales bioactivos para su posterior aplicación específica, el segundo capítulo se basa en un planteo conceptual sobre la regeneración a partir del proceso de interacción de los tejidos en contacto con dichos materiales y el tercero consiste en la resolución de las distintas terapias en dentición temporaria y permanente en base a la aplicación de los mismos.

CAPÍTULO 1

DESARROLLO DE CEMENTOS BIOACTIVOS ACTUALES

Los materiales bioactivos son sustancias que, al ponerse en contacto con los tejidos vivos, provocan un efecto positivo sobre los mismos induciendo una respuesta biológica específica en la interfase material-tejido (Narciandi, y col. 2020).

En la actualidad, la búsqueda de materiales restauradores que provean la garantía de un sellado efectivo entre el sustrato dental y el material de restauración, tomando en consideración sus propiedades biológicas y físicoquímicas en presencia de un medio húmedo, ha llevado a la expansión del uso de los materiales biocerámicos hacia el ámbito odontológico (Trujillo Hernández y col. 2019).

Los materiales biocerámicos fueron introducidos a la endodoncia gracias a las siguientes propiedades (Llanos Carazas, 2019):

- El perfil hidrofílico; ya que pueden establecerse en un ambiente húmedo, como la dentina que está compuesta por casi el 20% de agua.
- Por poseer biocompatibilidad debido a su similitud con la hidroxiapatita biológica.
- Por presentar capacidad osteoinductiva intrínseca, logrando un excelente sellado hermético al formar un enlace químico con la estructura del diente.
- Y finalmente por presentar radiopacidad y gran capacidad antibacteriana.

Los términos "biocerámico", "MTA" y "cemento de silicato de calcio" pueden ser confusos, ya que no todas las propiedades se comparten entre dichos materiales. Las diferentes composiciones de los cementos, las variaciones en el tamaño de las partículas, espesantes, aceleradores y otros componentes que pueden afectar

las propiedades de manejo y las reacciones de configuración, dan como resultado variaciones en su rendimiento (Ha y col. 2017).

1.1 – TRIOXIDO MINERAL AGREGADO (MTA)

El trióxido mineral agregado o MTA por sus siglas en inglés, recibió su aprobación por U.S. Food and Drug Administration (Administración o Federación de Drogas y Alimentos de Estados Unidos) en 1998. Desde su descubrimiento es uno de los materiales más investigados en odontología, existen numerosas publicaciones relacionadas a sus propiedades y aplicación.

Gil en el 2017 describe al MTA como un polvo que consta de partículas finas hidrofílicas que fraguan en presencia de humedad. El Cemento Portland (CP) y una pequeña cantidad de óxidos minerales son los responsables de las propiedades físicas y químicas de este agregado, el óxido de bismuto le proporciona la radiopacidad. Se detallan en la siguiente tabla sus componentes:

Tabla 1: componentes fundamentales del MTA (Gil, 2007)

Componentes	
75% de cemento portland:	
• Silicato tricálcico:	3CaO SiO ₂ .
• Aluminato Tricálcico:	3CaO Al ₂ O ₃
• Silicato Dicálcico:	2CaO SiO ₂
• Aluminato férrico tetracálcico:	4CaO Al ₂ O ₃ Fe ₂ O ₃
20% Oxido de bismuto: Bi ₂ O ₃ (agente radiopaco)	
4.4% Sulfato de calcio dihidratado: CaSO ₄ 2H ₂ O	
0,6 Residuos solubles: Silica cristalina Óxido ce Ca Sulfato de Potasio y Sodio	

Su primera presentación fue como variedad MTA ProRoot de color gris y en 2002 se introdujo una versión de color blanco, debido a que cuando el gris tenía que colocarse en una posición más coronal afectaba el resultado estético final, el blanco tiene como objetivo superar este inconveniente (Vallés y col. 2014).

Los MTA gris y blanco presentan diferencias en su composición, ellas son:

- ✓ El $3\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ se encuentra en menor cantidad en MTA blanco.
- ✓ El $4\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ está presente en MTA gris y no en el blanco.

1.1-a Reacción química:

Torabinejad en 2014, explica que el MTA es un cemento de tipo hidráulico, que reacciona con el agua y por lo tanto es estable en presencia de humedad. Las dos reacciones de hidratación más importantes son las del $3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$ y $2\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$.

Los productos resultantes son los hidratos de silicato de calcio ($\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e hidróxido de calcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$). El $\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ puede ser considerado como un gel que se forma sobre las partículas de silicato de calcio (CaSiO_3) y se endurece con el tiempo para formar una red sólida con el $\text{Ca}(\text{OH})_2$ nucleadas dentro del poro y el espacio vacío.

La cantidad de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ producido en MTA es aproximadamente el 10-15% del material hidratado. Esa ligera expansión de fraguado justifica su capacidad de sellado y puede explicar el éxito clínico de este material en los procesos biológicos

1.1-b Mecanismo de acción

El $\text{Ca}(\text{OH})_2$ al entrar en contacto con los fluidos tisulares, forma iones de Ca e Hidroxilo. Los iones de Ca con el gas carbónico de los tejidos (CO_2), origina granulaciones cálcicas y por su unión a la fibronectina (proteína de la matriz extracelular) le permite estimular la adhesión y diferenciación celular, formándose un puente de tejido duro (Bellet y col. 2004).

El alto pH (después de mezclado es de 10,2 y a las 3 horas, se estabiliza en 12,5) produce la liberación de factores de crecimiento y otras moléculas bioactivas responsables de promover la formación del puente dentinario. El MTA produce hiperregulación activa de los niveles de osteocalcina (OCN), fosfatasa alcalina (ALP) y sialoproteína dentinaria (DSP), que tienen un rol importante en el proceso

de diferenciación de las células madre pulpares en células tipo odontoblastos y en la mineralización de la dentina de reparación. (Paranjpe y col. 2010).

1.1-c Tamaño de las partículas:

Al microscopio electrónico de barrido se observó que el MTA Angelus™ posee partículas cristalinas con tamaño aproximado de $10 \pm 2 \mu\text{m}$ sobre una capa de material amorfo (Obando, 2009). Torabinejad hace referencia en 2014 que las partículas de polvo del MTA son más pequeños que las de CP utilizados en odontología.

Komabayashi y Spångberg, en 2008, afirman que entre los productos de MTA, las partículas son de un tamaño más homogénea en el MTA blanco a comparación con el MTA gris, lo que puede explicar las mejores propiedades de manipulación del blanco frente al gris.

Torabinejad en su libro del año 2014, hace referencia que, utilizando microscopía electrónica, el polvo de MTA blanco se presenta más uniforme y con un tamaño de partículas más pequeñas en comparación con el polvo del cemento Portland (Figura 1)

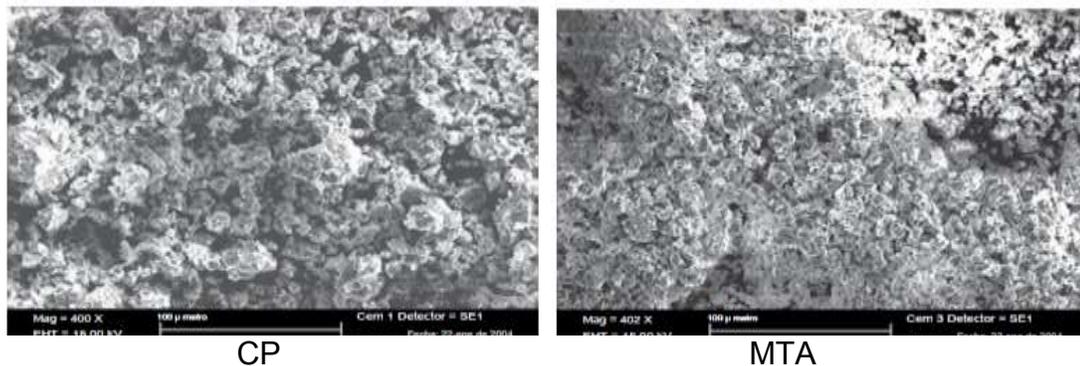


Figura 1: Scanning comparación micrografía electrónica de CP y MTA.
Torabinejad, 2014.

1.1-d Tiempo de fraguado:

El tiempo de fraguado o endurecimiento es de tres a cuatro horas. Este material al tener un fraguado lento permite que tenga una menor contracción, lo que podría explicar su gran capacidad de sellado (Rodríguez, 2011).

1.1-e Resistencia compresiva:

La resistencia compresiva es un factor importante para considerar cuando se coloca el material de obturación en una cavidad que soporta cargas oclusales. El MTA debido a sus indicaciones no soportaría una presión directa, la fuerza compresiva del MTA en 21 días está alrededor de 70 Megapascales (Mpa) (Contreras, 2007).

1.1-f Propiedades:

- El pH alcalino proporciona propiedades antimicrobianas, por lo que su comportamiento biológico puede ser parecido al hidróxido de calcio (Torabinejad, 1995).
- Radiopacidad de 7,17 mm equivalente al espesor del aluminio, la ISO 6876:2001 ha establecido 3mm de Al como el valor mínimo de radiopacidad de los cementos endodónticos. (Obando, 2009).
- Posee un excelente sellado a la microfiltración y baja solubilidad, permaneciendo estable en la cámara pulpar (Gil y Herrera, 2007)
- Es biocompatible, inductor de formación de dentina reparativa, mantiene la calidad de la pulpa radicular, promueve la regeneración del tejido original, si mantiene el contacto con el tejido pulpar y periapical (Bellet y col. 2004)

1.1-g Desventajas:

- Tiempo de fraguado.
- El inconveniente principal es su difícil manejo, por lo que se requiere práctica. De la proporción polvo-agua, la temperatura, la cantidad de aire atrapado al prepararlo y de su manipulación, depende que el MTA presente las características adecuadas para su uso. La proporción de la mezcla polvo líquido es de 3 a 1 y debe ocuparse apenas sea mezclado, porque se deshidrata con facilidad (Gil y Herrera, 2007).

- Baja resistencia compresiva (menor que la dentina) que limita sus indicaciones de uso.
- Decoloración: contiene óxido de bismuto, que está asociado con la decoloración porque reacciona con el colágeno en la matriz de la dentina (Parinyaprom y col. 2017).

1.1-h Indicaciones (Martínez y col. 2019).

- Recubrimiento pulpar
- Apicoformación
- Sellador de perforaciones
- Obturaciones inversas

1.2- BIODENTINE™

Es un material biocompatible que presenta propiedades superiores a los ya existentes, a partir de la pureza de las materias primas, garantizando así la calidad final del producto (Margunato y col. 2015).

1.2-a Funciones de sus componentes:

Cedillo y colaboradores en 2013, describe a Biodentine™ como un nuevo material de la compañía Septodont, que tiene como objetivo acortar el tiempo de fraguado y mejorar la resistencia mecánica, debido a los componentes y sus funciones detallados en la tabla a continuación (Tabla2):

Tabla 2: componentes y funciones del Biodentine™ (adaptado de Cedillo y col. 2013)

Componentes de Biodentine™	
Polvo	Líquido
- Silicato tricálcico (3CaO-SiO ₂) Regula la reacción de fraguado	- Cloruro de calcio (CaCl ₂ -2H ₂ O) Acelerador.
- Carbonato de calcio (CaCO ₃) Relleno.	- Polímero hidrosoluble Reduce la viscosidad del cemento. Se basa en un policarboxilato modificado, que logra una alta resistencia a corto plazo, reduciendo la cantidad de agua requerida por la mezcla manteniendo su fácil manipulación.
- Dióxido de zirconio (ZrO ₂) Otorga radiopacidad al cemento.	- Agua (H ₂ O)

1.2-b Reacción química:

Al mezclarse la fase líquida con el polvo (esparcimiento en la superficie dentro de la cápsula de Biodentine™) se produce la siguiente secuencia de eventos:

1. El 3CaO-SiO₂ se mezcla con el componente de agua y conduce a la formación de una estructura de gel de CaO.SiO₂.H₂O e Ca(OH)₂.
2. El CaO.SiO₂.H₂O y el exceso de Ca(OH)₂, tienden a precipitar en la superficie de las partículas y en los poros del polvo, debido a la saturación del medio (Rocha y col, 2015).

Cedillo y colaboradores en su trabajo del 2013, explica que esta reacción de disolución, se produce en la superficie de cada grano de silicato de calcio (Figura 2) y que este proceso de precipitación se ve reforzado en los sistemas con bajo contenido de agua.



Figura 2: Disolución de granos de silicato de calcio (Cedillo y col. 2013).

3. Los granos de CaSiO_3 que no han reaccionado, son rodeados por capas de gel de $\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. que son relativamente impermeables al agua, retrasando así los efectos de más reacciones. La formación de gel de C-S-H, se debe a la hidratación permanente del silicato tricálcico, el que gradualmente llena los espacios entre granos de silicato tricálcico. El proceso de fraguado, resulta de la formación de cristales que se depositan en una solución sobresaturada. (Pelegri, 2011)

1.2-c Mecanismo de acción:

Los productos finales de su reacción de endurecimiento, iones de calcio (Ca^{+2}) e hidróxido (OH) hace que tenga el poder de aumentar la síntesis de un grupo importante de proteínas como son la BMP-2 (proteína morfogenética ósea), la que juega un papel fundamental en el desarrollo de huesos y cartílagos, está involucrada en el mecanismo de la $\text{TGF}\beta$ y la interacción citoquina-receptor de citoquinas. Es un potente inductor de la diferenciación osteoblástica y odontoblástica, además, activa las enzimas osteopontina y fosfatasa alcalina responsables de la formación del puente dentinario; en este caso la dentina que se genera se denomina osteodentina, debido a que en su composición se aprecia un menor número de prolongaciones odontoblásticas, por lo que se asemeja al tejido óseo (Narciandi y col. 2019).

1.2-d Tamaño de las partículas:

Presenta menor tamaño de partículas que el MTA. Rocha y colaboradores, en 2015 en un estudio sobre estructura de superficie mediante el microscopio electrónico de barrido (MEB), observaron en el Biodentine™ una forma fibrilar e irregular en apariencia de cristal (Figura 3), mientras que en el MTA Angelus una estructura porosa, irregular y gránulos sueltos que se identifican como Bismuto. (Figura 4).

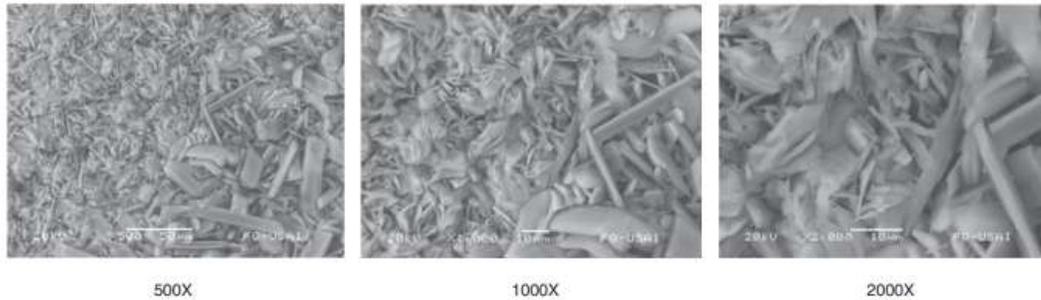


Figura 3: Imágenes electrónicas de barrido con magnificaciones de 500, 1000x y 2000x, del Biodentine donde se observan cristales en forma fibrilar e irregular (Rocha y col. 2015).

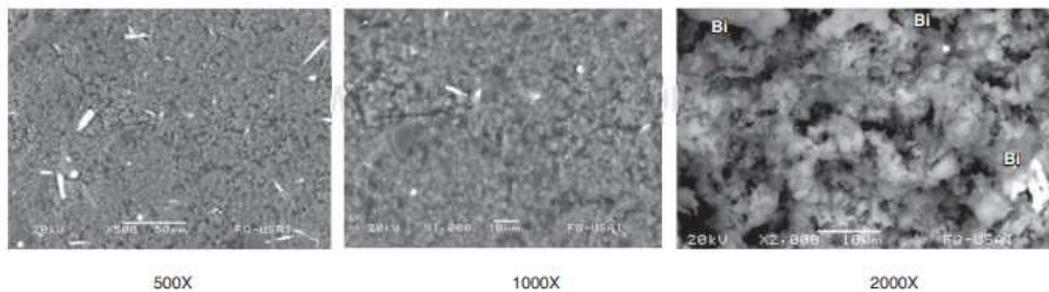


Figura 4: Imágenes electrónicas de barrido con magnificaciones de 500, 1000x y 2000x, de MTA Angelus donde se observa una estructura porosa e irregular, se identifican gránulos sueltos de Bismuto (Rocha y col. 2015).

1.2-e Tiempo de fraguado:

Posee un tiempo de fraguado inicial de 6 minutos y un tiempo de fraguado final de 10 a 12 minutos, lo cual mejora la calidad de reacción al compararse con otros tipos de cementos, esto es debido al tamaño de las partículas, puesto que a mayor tamaño de superficie es menor el tiempo de compactado y la suma de cloruro de calcio al vehículo, acelera la reacción y disminuye la cantidad de líquido (Morínigo y col. 2018).

1.2-f Resistencia compresiva:

Presenta una mayor resistencia debido a pureza del silicato de calcio, logrando además un bajo nivel de porosidad. Se incorporó al líquido un agente reductor de agua (polímero hidrosoluble), cuya función es mantener el balance entre el contenido de agua y la consistencia de la mezcla. (Cedrés y col. 2014).

Estas características hacen que Biodentine™, sea excelente sustituto de la dentina y un material ideal para ser utilizado en restauraciones de carácter semi-permanente. La es la mejora de su resistencia mecánica, que de acuerdo a las investigaciones es de 131.5 megapascales (Mpa) en el primer día y va aumentando hasta llegar a 300 Mpa en un mes, donde se estabiliza y llega a tener la resistencia mecánica similar a la dentina, 297 Mpa. (O'Brien, 2002).

1.2-g Propiedades.

Mena y colaboradores en el año 2020, consideran las siguientes propiedades para Biodentine™:

- Posee propiedades mecánicas similares a la dentina sana y puede sustituirla tanto a nivel coronario como a nivel radicular, sin tratamiento previo de los tejidos calcificados.
- Contiene principalmente elementos minerales de alta pureza y libres de monómeros, es perfectamente biocompatible.
- Mantiene las condiciones óptimas para la conservación de la vitalidad pulpar. Garantiza así la ausencia de sensibilidad post-operatorias debido al sellado hermético de los túbulos dentinario.
- Es bioactivo que implica la formación de dentina secundaria y de puentes dentinarios logrando propiedades de cicatrización pulpar.
- Anclaje micromecánico: About, en su trabajo experimental in vivo en 2016 observo, que la interacción entre Biodentine™ y dentina proporciona un sellado marginal sin ninguna necesidad de preparación previa con grabado o adhesivo. Observaron con microscopía electrónica focal con escaneo de láser, que Biodentine™ penetró en los túbulos de dentina formando

estructuras similares a ramilletes y con MEB, que en los túbulos dentinarios aparecían como tapones de cristales de mineralización justo debajo de la interfaz que bordeaba los túbulos dentinarios. Estos resultados explican la retención micromecánica y el sellado marginal.

- Excepcional resistencia a la microfiltración, dado que no tiene contracción por su fórmula sin resina.
- No necesita preparación de la superficie.
- Propiedades bacteriostáticas gracias a su pH alcalino (pH = 12). La acción antibacteriana está determinada por los componentes del Ca, los cuales son convertidos en soluciones acuosas de Ca (HO)₂. La disociación de los iones de Ca e HO aumenta el pH de la solución lo que genera un medio inadecuado para las bacterias (Cedrés y col. 2014). Bhavana y col en 2015, demuestran mayores zonas de inhibición para el grupo de Streptococcus mutans, Candida, E. coli, y E. Faecalis.
- Radiopacidad similar a la de aluminio de 3.5 mm para un fácil seguimiento en radiografías a corto y largo plazo.

1.2-h Indicaciones (Narciardi y col. 2019:

A nivel coronario:

- Restauración no definitiva del esmalte.
- Restauración dentinaria definitiva.
- Restauración de lesiones cariosas coronarias profundas y/o voluminosas (técnica sandwich).
- Restauración de lesiones cervicales y/o radiculares profundas.
- Recubrimiento pulpar. Pulpotomías.

A nivel radicular:

- Reparación de perforaciones radiculares.
- Reparación de perforaciones del piso de la cámara pulpar.

- Reparación de reabsorciones internas perforantes.
- Reparación de reabsorciones externas, apexificación.
- Obturación apical en endodoncia quirúrgica (obturación a retro).

1.2-i Contraindicaciones (Gandolfi y col. 2014):

- Para el tratamiento de dientes con pulpitis irreversible.
- Para restauración estética del sector anterior.
- Para la restauración de pérdidas de sustancia sometida a fuertes presiones.

1.2-j Presentación y manipulación:

El material se presenta en forma de polvo encapsulado y una botella líquida con tapa giratoria. Se prepara mezclando con un amalgamador (Frecuencia de oscilación 4200/min). La preparación inicial implica tocar y abrir la cápsula que contiene el polvo, seguido de la adición de cinco gotas de líquido del recipiente de dosis única a la cápsula. Luego se cierra y se coloca en un amalgamador durante 30 segundos. Se puede manipular con un porta-amalgama o espátula. El tiempo total de manipulación es de 12 minutos, lo que permite 6 minutos para mezclar y colocar y otros 6 minutos para la colocación (Cedrés y col. 2014).

1.3- PROPIEDADES COMPARADAS DE AMBOS CEMENTOS BIOACTIVOS DE SILICATO DE CALCIO

Para concluir con la descripción de cada material resulta oportuno realizar una tabla de comparación de características entre MTA y Biodentine™, con datos obtenidos de distintos autores, que permite observar similitudes y diferencias (Tablas 3 y 4).

Tabla 3: Comparación de propiedades de MTA y Biodentine en cuanto a composición, tipo de reacción química, mecanismo de acción, calidad de dentina reparativa y manipulación (Cedillo y col. 2013; Narciandi y col. 2019; Paranjpe y col. 2010; Golubchin Libeskin, 2017, Torabinejad, 2014)

	MTA blanco	BIODENTNE
Composición	-75% de cemento portland: Silicato tricálcico: 3CaO SiO ₂ . 3CaO Al ₂ O ₃ Aluminato Tricálcico: 3CaO Al ₂ O ₃ Silicato Dicálcico: 2CaO SiO ₂ - 20% Oxido de bismuto: Bi ₂ O ₃ - 4.4% Sulfato de calcio dihidratado: CaSO ₄ 2H ₂ O - 0,6 Residuos solubles: Silica cristalina Óxido de Ca Sulfato de P y Na	Silicato tricálcico (3CaO-SiO ₂) Carbonato de calcio (CaCO ₃) Dióxido de zirconio (ZrO ₂) Cloruro de calcio (CaCl ₂ -2H ₂ O) Polímero hidrosoluble Agua: H ₂ O
Reacción química	Hidratación. Productos: hidrato de silicato de calcio (CaO SiO ₂ H ₂ O) e hidróxido de calcio (Ca(OH) ₂)	Hidratación. Productos: hidrato de silicato de calcio (CaO SiO ₂ H ₂ O) e hidróxido de calcio (Ca(OH) ₂)
Mecanismo de acción	Carbonato de calcio origina granulaciones cálcicas y por su unión a la fibronectina estimula la adhesión y diferenciación celular.	Estimulación del TGF-β, el cual es uno de los elementos esenciales para la diferenciación de odontoblastos y es responsable de la dentinogenesis reparativa.
Calidad de dentina reparativa	Más homogéneo (Yepes Delgado y Castrillón Yepes, 2013)	Presenta túbulos dentinales claramente visibles (Tran y col. 2012).
Manipulación	Consistencia arenosa	Consistencia homogénea

Tabla 4: Comparación de propiedades de MTA y Biodentine en cuanto a tiempo de fraguado, propiedades físicas, adaptación marginal y radiopacidad. (Cedillo y col. 2013; Narciandi y col. 2019; Paranjpe y col. 2010; Golubchin Libeskin, 2017; Torabinejad, 2014).

	MTA blanco	BIODENTNE
Tiempo de fraguado inicial	10 a 24 minutos	6 minutos
Endurece	3 a 4 hs.	12 minutos
Propiedades	Hidrofílico	Hidrofílico
Partículas	Estructura porosa, irregular y gránulos sueltos	De forma fibrilar e irregular en apariencia de cristal
pH	10,2 a 12,5	12,8
Acción antibacteriana	SI	SI
Fuerza compresiva	70 Mpa en 21 días	300 Mpa en 30 días
Adaptación marginal	Bajo microscopio electrónico de barrido: buena adaptación y menor cantidad de brechas	Retención micromecánica (penetración como ramilletes en túbulos) y sellado marginal (cristales rodeando los túbulos).
Radiopacidad	De 7,17 mm = espesor del aluminio	3,5 mm de aluminio
Bioactividad	Estimula formación de hidroxiapatita y regeneración dentinaria	Estimula formación de hidroxiapatita y regeneración dentinaria
Propiedades citotóxicas o mutagénicas	NO	NO

De este modo se puede observar que el MTA presenta algunos inconvenientes, como el tiempo de fraguado, la dificultad en su manipulación, sellado y resistencia compresiva. El Biodentine™ ofrece mejoras en dichas características

1.3.a Revisión de estudios publicados que realizan comparaciones entre distintos materiales:

El trabajo realizado por Natale y colaboradores en 2015, fue diseñado para observar y comparar la liberación de iones de Ca y las propiedades mecánicas de un cemento de hidróxido de calcio (Dycal Dentisply™) y dos silicatos de calcio (MTA Angelus™ y Biodentine Septodont™). Los autores afirmaron que los niveles de liberación Ca e iones hidroxilo en agua, de todos los materiales, fueron constantes durante 28 días, pero en el Dycal Denstply™ fue significativamente menor que Biodentine™ y MTA Angelus™. Biodentine™ tenía una resistencia sustancialmente más alto que MTA Angelus™ y Dycal Denstply™.

Ramos y colaboradores en 2016, compararon la decoloración dental que ocurre en los dientes rellenos con ProRoot MTA™ y Biodentine Septodont™ en el transcurso de 1 año. Tomaron 28 premolares intactos que fueron resecados a 2 mm apical a la unión amelocementaria y extirparon el tejido pulpar a través del corte cervical. Luego de la preparación del acceso oclusal a la cámara pulpar, las muestras se dividieron en 4 grupos de acuerdo con un proceso de muestreo aleatorizado estratificado:

- grupo 1, control negativo (gránulo de algodón estéril seco)
- grupo 2, control positivo (gránulo de algodón humedecido en sangre)
- grupo 3, ProRoot MTA™
- grupo 4, Biodentine Septodont™

Los materiales experimentales se condensaron en las coronas y el acceso se selló con cemento restaurador de ionómero de vidrio. El color se evaluó al inicio del estudio (antes de la colocación de los materiales), inmediatamente después del llenado del material, después de 6 semanas de almacenamiento y después de 1 año. Concluyen que se detectó una decoloración dental retardada en los materiales en la evaluación de 1 año, pero fue más evidente para ProRoot MTA™ que Biodentine Septodont™. La luminancia (flujo luminoso que incide sobre una superficie) fue el parámetro más afectado, con una disminución mayor para ProRoot MTA™.

Rajasekharan y colaboradores, en 2018 realizaron un estudio para comparar las propiedades físicas y biológicas mejoradas de Biodentine™ que podrían atribuirse a:

- La presencia de partículas más finas
- El uso de óxido de circonio como radiopacificador
- La pureza del silicato tricálcico
- La ausencia de silicato dicálcico
- La adición de cloruro de calcio y polímero hidrosoluble.

Además, como Biodentine™ supera los principales inconvenientes del MTA, tiene un gran potencial para revolucionar las diferentes modalidades de tratamiento en odontología pediátrica y endodoncia, especialmente después de lesiones traumáticas.

CAPITULO 2

CONCEPTOS DE REGENERACIÓN DE TEJIDOS DENTALES MEDIADAS POR LOS BIOCEMENTOS DE SILICATO TRICÁLCICO

La primera definición de regeneración de tejidos dentarios fue dada por Langer y Vacanti, en 1993, indicando que es un campo interdisciplinario, donde se aplican los principios de ingeniería y ciencia de la salud para el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren la función tisular.

Aunque inicialmente algunos autores consideraron equivalentes los términos ingeniería de tejidos y medicina regenerativa, esta situación se ha ido esclareciendo. Aceptando que la ingeniería de tejidos, tanto la efectuada in vivo como in vitro, no es más que uno de los procedimientos sobre los que se basa la medicina regenerativa. La ingeniería de tejidos in vivo comprende la regeneración y reconstrucción de tejidos y órganos dentro del propio organismo. (Morales Navarro, 2014)

La endodoncia regenerativa es la creación de tejidos para reemplazar las estructuras lesionadas. Dentro de este nuevo campo de estudio se encuentran como alternativas terapéuticas la utilización de células madre, biomoléculas y biomateriales (Fernández, 2018).

Existe consenso en describir 5 mecanismos, por los cuales puede ocurrir la regeneración del tejido pulpar:

1. Puede estar dada por las células pulpares vitales que permanecen en la región apical y que por influencia de las células de la vaina epitelial de Hertwig proliferan y se diferencian en odontoblastos (Ricardo y col. 2009).

2. Las células madre de la pulpa dental que están presentes en dientes permanentes se diferencian igualmente en odontoblastos. (Fabián y col. 2010).
3. La presencia de células madre del ligamento periodontal proliferan de la región apical al conducto radicular y las paredes dentinarias. Se cree que sucede esto porque se han observado fibras de Sharpey y cemento en el neotejido. (Fernández, 2018)
4. La presencia de células madre que se encuentran en la papila apical o en el hueso medular, la inducción del sangrado transporta células madre de origen mesenquimatoso del hueso al lumen del conducto.
5. La presencia en el coágulo sanguíneo de factores de crecimiento que son importantes en la regeneración, estos incluyen el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento tisular; que estimulan la diferenciación y maduración de fibroblastos, odontoblastos, cementoblastos, entre otros. (Huang, 2011).

La noción de regeneración de nueva dentina a partir de nuevos odontoblastos diferenciados de las células madres mesenquimales de la pulpa ha sido bien aceptado por la comunidad dental, y constituye la base de los procedimientos de terapias en pulpas vitales. (Ricucci, 2014).

Pero es importante considerar otras opiniones como las de Ricucci y colaboradores, en 2014, en un estudio histológico realizado en 96 dientes, cuestiona que las células madre sean reclutadas y formen una nueva generación de odontoblastos. Esto indica que la dentinogénesis reparativa no puede considerarse como un proceso de regeneración, ya que el tejido formado carece de las estructuras tubulares de la dentina. Siendo los fibroblastos el tipo celular más predominante de la matriz extracelular, es posible que proliferen más rápidamente que las células madre influenciados por factores de crecimiento y citoquinas. Esto conduce a un aumento en la síntesis de colágeno y formación cicatrizal que luego se mineraliza formando un tejido calcificado amorfo y atubular.

Para poder tomar una postura en relación a este tema es necesario profundizar sobre distintos conceptos que resultan fundamentales en la regeneración de los tejidos del complejo dentinopulpar.

2.1. Células madre

Son aquellas que presentan la capacidad de generar uno o más tipos de células especializadas y de autorrenovarse. La multidiferenciación de estas células puede dar como resultado una población celular con características morfológicas y funcionales estables, logrando obtener células de reemplazo, es decir, nuevas células funcionales formadas a partir de estas células madre, lo cual les confiere cualidades que las proponen como una posibilidad en la terapia de diversas enfermedades crónico degenerativas de prioridad nacional y mundial (García Torres y col. 2018).

Según su origen, las células madre (CM) se clasifican en embrionarias y adultas. En relación a su potencial y capacidad de diferenciación se clasifican en: totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. Las células madre adultas (CMA) o multipotenciales, también son conocidas como órgano-específicas, ya que generan los tipos celulares del mismo tejido. Las CMA se han obtenido principalmente de la médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, ligamentos periodontales, membranas sinoviales, hueso trabecular, sistema nervioso, piel, y pulpa dental, entre otros. Las células madre de la pulpa dental (DPSC) juegan un papel importante en el proceso de curación a través de la diferenciación celular tipo odontoblastos. Las DPSC son clonogénicas, capaces de autorrenovarse y dar lugar a una diferenciación de múltiples linajes (Inostroza Silva, 2018).

2.1.1 Células pulpares

Las células madre de dientes permanentes (DPSC) fueron identificadas en el año 2000 por Gronthos y colaboradores, basándose en sus rasgos de

autorrenovación in vivo. En 2003 Miura y col., descubrieron que los dientes primarios sanos con exfoliación normal también presentan células madre (SHED) y se pueden caracterizar, aislar, criopreservarse y guardarse por un periodo largo.

En 2010, Fabián y colaboradores, publicaron un estudio que demuestra la presencia de células madres postnatales en digestiones de pulpas dentales humanas y que presentan como característica esencial, que son clonogénicas y que pueden ser catalogadas como multipotenciales, con capacidad de diferenciación hacia un fenotipo mineralizante, con especial énfasis al fenotipo odontoblasto/osteoblástico.

Las células pulpares son multipotenciales por la diferenciación en células angiogénicas, osteogénicas, odontogénicas, adipogénicas, condrogénicas, neurogénicas y miogénicas. (Guadarrama Plata y col. 2018).

2.1.2 Células de la papila apical (SCAP):

Las células madre de la papila apical (SCAP) son consideradas las más eficientes en lo que respecta a regeneración tisular y tienen la capacidad de diferenciarse en células dentinogénicas funcionales. El potencial neurogénico de las SCAP se debe a que estas derivan de las células de la cresta dental. Las piezas dentarias inmaduras proveen una excelente comunicación entre el espacio pulpar y los tejidos periapicales. Las células de la papila apical sobreviven a la infección pulpar y son las responsables de la regeneración y de la maduración del canal radicular (apexogénesis) siempre y cuando la pieza dentaria sea tratada con la técnica correspondiente. (Huang, 2011).

2.2. HISTOFISIOLOGÍA DEL COMPLEJO DENTINO-PULPAR:

Se considera al complejo dentino pulpar una unidad (Golubchin Libeskin, 2017).

- a) Embriológica: ambos tejidos derivan del ectomesénquima que forma la papila dental. A su vez la dentina es la inductora del esmalte y del cemento.
- b) Topográfica: el tejido pulpar queda formando parte de la dentina a través de la prolongación odontoblástica.
- c) Fisiológica: al compartir estructuras reaccionan en conjunto.
- d) Funcional: la pulpa produce dentina, y ésta protege a la pulpa.
- e) Fisiopatológica: cualquier agente agresor que afecte a la dentina tendrá su inmediata respuesta pulpar.

Sin embargo, dentina y pulpa tienen características diferentes. Diversos estudios proveen datos sobre las primeras etapas de la formación de dentina en el germen dental y son extrapolados a la situación en dientes maduros. Si bien puede haber características comunes, la arquitectura de los tejidos y los entornos celulares son distintos. Es importante destacar que las capas celulares que se describe clásicamente en los elementos temporarios son similares a las de los elementos permanentes, solo varía su tiempo de vida determinada genéticamente y su capacidad de respuesta afectada por el mismo determinante. (Fucks, 2011).

Cortés y Boj en 2008, afirman que en el diente temporal se encuentran tres etapas con características dentinopulpares diferentes, que condicionan las respuestas reparativas:

- a) Desde la erupción a la formación de la raíz (periodo de crecimiento): hay mayor vascularización e importante actividad dentinogénica.
- b) Desde que la raíz se completa hasta el comienzo de la rizólisis (periodo de maduración): buena capacidad reparativa con características pulpares similares al diente permanente, favoreciendo el uso de técnicas terapéuticas más conservadoras manteniendo las funciones (formadora de dentina, función nutritiva, función sensorial, función defensiva).
- c) Desde que comienza la rizólisis (proceso de regresión pulpar): muy poca capacidad reparativa, inicia el envejecimiento y regresión pulpar se indica el uso de técnicas no conservadoras en el tratamiento.

2.2.1 Dentina

La dentina está compuesta por: 70% de materia inorgánica, 20% de materia orgánica y 10% de agua.

Se considera a la matriz dentinaria, como un reservorio de moléculas bioactivas, que una vez liberadas tienen un rol fundamental en eventos de señalización en las reacciones del complejo dentino pulpar (Golubchin Libeskin, 2017) (tabal 5).

Tabla 5 componentes de la matriz extracelular en dentina y pulpa (Goldberg y Smith, 2004).

COMPONENTES de MATRIZ EXTRACELULAR en DENTINA y PULPA		
	DENTINA	PULPA
Colágeno	Tipo I (98%) Tipo III (2%) Tipo V(1%)	Tipo I (56%) Tipo III (41%) Tipo V (2%)
Proteínas no colágenas	Proteínas fosforiladas de la matriz (SIBLINGS) DDP (Fosforina dentinaria), DSP (Sialoproteína dentinaria), DSPP (Sialofosfoproteína dentinaria), DMP1(Proteína de la matriz dentinaria)	BSP (Sialoproteína ósea), OPN
	Proteínas no fosforiladas osteocalcina, osteonectina	Fibronectina osteonectina (en gérmenes dentarios)
	Proteoglucanos decorina, biglucano	versicano, decorina, biglucano
	Glucosaminoglucanos CS, DS, KS (Keratán sulfato)	Ácido hialurónico CS (Condroitín sulfato) DS (Dermatán sulfato)
	Amelogenina Factores de crecimiento TGF- β (Factor transformador de crecimiento β), ILGF-1,2 (Factor de crecimiento similar a la insulina), FGF-2 (Factor de crecimiento de los fibroblastos, VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular), PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas)	BMP (Proteína morfogénica ósea 1) TGF- β
Metaloproteinasas Fosfatasa alcalina Proteínas derivadas del suero Fosfolípidos	MMPS (Metaloproteinasas) Fibronectina	

Goldberg en su trabajo realizado en 2004 refiere que se han identificado variedades de moléculas en predentina y dentina, y seguramente se informará más. En la tabla 5 se realiza una comparación entre dentina y componentes de la

matriz pulpar, en relación con sus propiedades para promover la mineralización y reparación de los tejidos.

Las proteínas fosforiladas denominadas SIBLINGS (Small Integrin-Binding Ligand Nlinked Glycoproteins) son glucoproteínas pequeñas relacionadas con la integrina (Pertenece a una superfamilia de glucoproteínas que participan mayoritariamente en la unión de las células con la matriz extracelular, aunque hay algunas que también participan en la unión célula-célula). Estas, junto con los factores de crecimiento tienen un rol importante por su vinculación con los procesos de reparación (Goldberg y Smith, 2004).

Las proteínas fosforiladas (SIBLINGS) están vinculadas con los procesos de mineralización. La sialofosfoproteína dentinaria (DSPP) es clivada en sialoproteína dentinaria (DSP) que regula el inicio de la mineralización y en fosforina dentinaria (DPP) que regula la maduración de la dentina mineralizada (Suzuki, 2009), (Sun, 2011).

2.2.2 Pulpa

Es un tejido conectivo formado por 75% de agua y 25% de materia orgánica.

Zonas morfológicas:

A. Zona de odontoblastos:

Mecanismos Defensivos.

- Segregan proteínas no colágenas tales como Siblings y proteoglicanos, de especial importancia en la mineralización de la dentina.
- Segregan Factor Transformador de Crecimiento B1 (TGF- β 1) en la matriz dentinaria
- Se ha detectado proteína S-100 en el odontoblasto humano, lo que se vincula con la actividad biológica intracelular del calcio (Gomez de Ferraris y Campos Muñoz, 2009).

B. Zona subodontoblástica u oligocelular de Weil:

Presenta una población de células dendríticas, son la principal población de células inmunes residentes. La estrecha relación entre odontoblastos y células dendríticas bajo la lesión cariosa hace pensar que pueden tener un papel en la diferenciación de los odontoblastos y/o actividad secretora en la dentinogénesis y mecanismo inmunitario (Fouad y Levin, 2011).

C. Zona rica en células

Se encuentran las células madre de la pulpa, con capacidad de diferenciarse en nuevos odontoblastos productores de dentina o en fibroblastos productores de matriz pulpar, según el estímulo que actúe sobre ellas. Los fibroblastos son células multifuncionales. Segregan fibras colágenas, forman y mantienen la sustancia fundamental. (Golubchin Libeskin, 2017).

D. Zona central de la pulpa

La población celular está representada por fibroblastos, células ectomesenquimáticas, células dendríticas perivasculares, macrófagos, linfocitos. La fibronectina es una glucoproteína prevalente en la pulpa asociada a la adhesión, ubicándose en la parte central cerca de los capilares sanguíneos. En la capa de odontoblastos está en forma de espiral. Se han detectado proteínas fosforiladas, no fosforiladas, proteínas morfogenéticas óseas, metaloproteinasas y factores de crecimiento. (Gomez de Ferraris y Campos Muñoz, 2009).

2.3. BIOLOGÍA MOLECULAR

Se define como la parte de la biología que estudia los procesos vitales de los seres vivos en función de las características de su estructura molecular. Los avances en Biología molecular han permitido identificar una variedad de moléculas. El dominio de la histofisiología, biología molecular y mecanismos defensivos ayudará a seleccionar las acciones terapéuticas más adecuadas y comprender los eventos relacionados con la reparación. Las interrelaciones entre inflamación y regeneración son de particular importancia dentro del ambiente inextensible del tejido de la pulpa dental (Girauda y col. 2019)

Luego de la lesión del diente maduro, las células progenitoras de la pulpa pueden reclutarse durante los procesos de reparación y diferenciarse en odontoblastos de segunda generación, neo-odontoblastos, o células similares a los odontoblastos. (Goldberg y Smith, 2004).

La inflamación de la pulpa dental se ha percibido durante mucho tiempo como un factor negativo que conduce a la muerte pulpar, distintos estudios se refieren al tema y lo relacionan con la reparación de la pulpa.

Zhai y colaboradores, en 2013, investigaron la migración de células madre de pulpa dental humana (hDPSC) en respuesta a la nemosis que corresponde al proceso de activación celular y muerte en fibroblastos humanos. Se utilizó un modelo in vitro de inflamación inducida por nemosis en cultivo tridimensional. Observaron la formación de esferoides de fibroblastos de pulpa dental humana (HDPF) y que la adhesión célula-célula entre HDPF conduce a la necrosis. Los esferoides de HDPF expresaron ciclooxigenasa-2 y liberaron una cantidad cada vez mayor de prostaglandina E2 e interleucina-8, lo que indica inflamación en respuesta a la nemosis. Tomados en conjunto, estos resultados indican que los esferoides HDPF inducen nemosis y contribuyen a la migración de hDPSC.

Goldberg y colaboradores, en 2015 hacen referencia a que se ha subestimado la importancia de la inflamación en la curación de la pulpa debido a que, en el pasado, solo se consideraba un efecto indeseable. Asociada con inflamación moderada, la necrosis incluye piroptosis, apoptosis y nemosis. Ahora hay evidencias de que la inflamación es un requisito previo para la curación de la pulpa, con una serie de eventos antes de la regeneración.

Cuando hay una exposición pulpar por caries se genera un proceso inflamatorio a nivel pulpar. En DPC, el Ca(OH)_2 induce efectos beneficiosos debido a daños químicos causados por los iones hidroxilo, es decir que genera una necrosis limitada contra el tejido pulpar vital

La necrosis superficial provocada por algunos materiales genera una ligera irritación y estimula la reparación de la pulpa. La migración y proliferación de

células vasculares e inflamatorias controlan las células de la pulpa mesenquimatosa y endotelial y también la formación de colágeno. Los odontoblastos se diferencian y contribuyen a la formación y mineralización de un puente dentinario reparador. El puente dentinal se desarrolla después de la colocación del recubrimiento pulpar directo. Los defectos de este puente favorecen la difusión de bacterias emitidas desde la cavidad oral, que penetran en la pulpa, esto contribuyen a la recontaminación microbiana (Bergenholtz y col. 2013).

Cox y colaboradores en 1996 estudiaron los defectos en los puentes de dentina en dientes de monos. Recubriéndolos con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y se obturaron con amalgama. El seguimiento se hizo a los 14 días, 5 semanas, 1 y 2 años. Concluyeron que un número estadísticamente significativo de puentes de dentina contiene múltiples defectos de túnel lo que hace que no puedan proporcionar un sellado hermético a la pulpa subyacente contra la infección recurrente debido a la microfiltración y que los mismos estuvieron asociados a necrosis.

En 2015, Jeanneau y colaboradores, afirmaron que la activación del sistema del complemento está involucrada en los procesos de inflamación y regeneración que se pueden observar dentro de la pulpa dental después de una caries moderada. Los estudios que simulan lesiones cariosas in vitro han demostrado que cuando los fibroblastos de pulpa humana son estimulados por el ácido lipoteicoico (LTA) que es uno de los principales componentes de la pared celular de las bacterias grampositivas, sintetizan todos los componentes del complemento. Rufas y col, en 2016, investigaron el papel de C3a, otro fragmento del complemento, en los primeros pasos de la regeneración de la pulpa dentinaria. Los resultados demuestran que C3a está involucrado en el aumento y movilización de DPSC y en la proliferación de fibroblastos y reclutamiento de fibroblastos. Esto proporciona un vínculo adicional a la estrecha correlación entre la inflamación y la regeneración de tejidos.

2.4. FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento actúan como moléculas señalizadoras activando receptores de superficie de los odontoblastos. Estos últimos adquieren actividad enzimática y disparan vías de transducción de señales, causando la fosforilación de factores de transcripción en el citoplasma o en el núcleo, lo que conduce a una hiperregulación de la actividad génica (Lin y Rosenberg, 2011).

La dentina reactiva es segregada por los odontoblastos, estimulados por señales moleculares de factores de crecimiento y biomoléculas como TGF- β , proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), y factores angiogénicos liberados desde la matriz dentinaria. (Golubchin y Libeskin, 2017). Para que se forme dentina de reparación, se requiere una serie de eventos que implican diferenciación, proliferación y migración de células madres pulpares en células tipo odontoblásticas, inducidos por factores de crecimiento de la matriz dentinaria. Estos factores de crecimiento pueden activar o suprimir genes de transcripción y cambiar la expresión genética de células madre. Se considera que la dentina de reparación es depositada por odontoblastos recientemente diferenciados de los subodontoblastos o células de Höhl. (Lin y Rosenberg, 2011).

El TGF- β (Factor transformador de crecimiento β) es secretado por los odontoblastos en pulpas sanas, incrementándose su expresión en la pulpitis irreversible, este factor es importante en la dentinogénesis reparativa, pues promueve la secreción de metaloproteinasas de la matriz y la mineralización de la dentina (Fernández, 2018).

Trabajos recientes han demostrado que cuando la dentina se ha expuesto hay solubilización de proteínas tales como el factor de crecimiento tumoral- β 1 (TGF- β 1) el cual puede inducir la modulación de las células del linaje odontoblástico generando la dentinogénesis reparativa o la estimulación directa de los odontoblastos para producir matriz extracelular y el depósito de nuevo mineral a través de una dentinogénesis reaccionaria (Hincapié y Valerio, 2015).

2.5. MOLÉCULAS SEÑALIZADORAS

El progreso en los años recientes en cuanto a la comprensión de la naturaleza molecular de las señales que regulan la diferenciación de los odontoblastos en la dentinogénesis y su aplicación en la formación de dentina de reparación, ha resultado en numerosos estudios experimentales que exploran el potencial dentinogénico de una variedad de moléculas bioactivas que son activas durante diferentes fases del desarrollo dentario. Las moléculas señalizadoras son proteínas sintetizadas y segregadas por un grupo de células que inducen reacciones químicas, provocando cambios en otro tipo de células. El factor transformador de crecimiento ($TGF\beta$), las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), la proteína de la matriz dentinaria 1 (DMP1), tienen un rol fundamental durante el desarrollo, reparación y regeneración tisular, induciendo proliferación y/o diferenciación de células madre pulpares, así como también estimulando la formación de matriz mineralizada (Casagrande y col. 2011).

2.6. ANDAMIOS

La AAE define a andamio como una red que proporciona un marco para que las células madre crezcan para la regeneración pulpar (AAE, 2015). Es la combinación de materiales y biomoléculas con tecnología avanzada y tridimensional. Se clasifican de acuerdo al tipo en:

- Natural como el colágeno, coágulo de sangre, membrana colágena, plasma rico en plaquetas y ácido hialurónico
- Sintético como, por ejemplo, el ácido poliláctico, poliglicólico, membranas elaboradas con biomateriales e hidrogeles
- Híbridos o combinación de ambos tipos de matrices.

2.7. DIFERENCIACIÓN CELULAR Y BIOMATERIALES

Es importante destacar que los materiales en contacto directo con el tejido pulpar conducen a una modificación del microambiente del mismo y en consecuencia se generan distintas acciones.

Se utilizan biomateriales y señales moleculares para inducir la construcción de algunos tejidos. En estos casos, el biomaterial actúa como barrera creando espacio para facilitar el posterior crecimiento expansivo del nuevo tejido. (Gomez De Ferraris y Campos Muñoz, 2009).

Se ha demostrado que los cementos de silicato tricálcico inducen la diferenciación de las células madre de la pulpa dental regulado por una red compleja de moléculas de señalización, vías, receptores y sistemas de control de transcripción (Weiwei y col. 2011).

Sanz, y col., en 2020 realizaron una búsqueda electrónica con el objetivo evaluar la viabilidad y la estimulación de los SCAP cuando se colocan en contacto directo con biomateriales hidráulicos a base de silicato mediante ensayos in vitro. Se compararon Biodentine™ y MTA. Se utilizaron células madre humanas de la papila apical (SCAP) de terceros molares inmaduros impactados y células de la papila apical (APC). La regulación positiva de marcadores de actividad SCAP denota una capacidad mayor para inducir la diferenciación odontogénica/osteogénica del Biodentine™. Se ha observado una regulación positiva significativa de la liberación de citocinas proinflamatorias de SCAP para ambos materiales, esto ilustra su potencial para favorecer su diferenciación. El aumento reportado en la formación de nódulos de calcio implica que ambos materiales biocerámicos pueden inducir mineralización en contacto directo con SCAP.

Rathinam y colaboradores en 2015, realizaron una revisión sistemática para determinar cuáles son las expresiones genéticas o moleculares inducidas por los cementos de silicato tricálcico cuando interactúan con las células de la pulpa dental y concluyen que Biodentine™, Bioaggregate y MTA estimulan la capacidad osteogénica / odontogénica de las DPC por proliferación, angiogénesis y

biomineralización a través de la activación de la señal extracelular quinasa regulada.

Los valores de pH alcalinos de los cementos bioactivos, aceleran la nucleación de la apatita, porque se vuelven soluble los iones OH y pueden incluirse en la apatita. Además, los iones hidroxilo estimulan la liberación de fosfatasa alcalina y la proteína morfogenética de hueso 2 (BMP2), que participan en los procesos de mineralización (Gandolfi y col. 2010).

Los cementos de silicato de calcio permiten la proliferación de las células del cordón umbilical y la diferenciación angiogénica de las células pulpares. De hecho, los productos iónicos de los silicatos de calcio inducen la ostogénesis y la angiogénesis (Costa y col. 2016).

El MTA induce la liberación de moléculas bioactivas, entre ellos podemos citar al factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1) de las células de pulpa, que está involucrado en la diferenciación odontoblástica (Laurent y col. 2012).

Trujillo, en su trabajo realizado en el año 2019 compara la bioactividad del MTA y el Biodentine™ y afirma que ambos demostraron ser bioactivos, debido a que sobre su superficie se formó un precipitado que evidenció poseer fosfato de calcio amorfo, que actúa como precursor de la formación de apatita carbonatada.

El recubrimiento pulpar con MTA produce cambios citológicos y funcionales de las células pulpares y ofrece un sustrato biológicamente activo, necesario para regular los eventos dentinogénicos. El efecto inicial del MTA sobre la superficie de la pulpa expuesta mecánicamente es la formación de una capa de estructuras cristalinas. Esta reacción inmediata indica la estimulación de la actividad biosintética de las células pulpares por el recubrimiento, pero no puede ser caracterizada como una inducción directa de la formación de dentina reparativa. A las dos semanas, se observa una nueva matriz de formas atubulares con inclusiones celulares debajo del material. Al evaluarlo bajo microscopio electrónico de barrido se encontraron fibras colágenas en contacto directo con la capa cristalina superficial. Por lo que podemos decir que la dentinogénesis reparativa se

obtiene claramente a las tres semanas del recubrimiento, asociada con una matriz fibrodentinal. (Yepes Delgado y Castrillón Yepes, 2013).

Se ha observado que el Biodentine™ favorece la cicatrización cuando se aplica directamente sobre el tejido pulpar debido a que aumenta la proliferación, la migración y la adhesión de las células pulpares madre, lo que confirma sus características bioactivas y de biocompatibilidad (Luo y col. 2014).

El trabajo in vivo realizado por Rombouts, y col, en 2016, demostró en ratones inmunocomprometidos que la DPSC puede diferenciarse en células similares a odontoblastos y producir dentina reparadora, y que los materiales, como el MTA, conducen a una modificación del microambiente de la pulpa que promueve el reclutamiento de dichas células.

Balto, en 2003 observó por medio del MEB que fibroblastos periodontales humanos en cultivo, se adherían y se desarrollaban normalmente sobre la superficie de muestras de MTA luego de 24 horas del fraguado del material.

CAPITULO 3

CEMENTOS BIOACTIVOS APLICADOS A LA TERAPIA PULPAR

La utilización de los cementos bioactivos colabora en la resolución de la terapéutica debido a su potencial de modular la respuesta del tejido a tratar.

La terapia pulpar tiene como objetivo básico mantener en integridad a los dientes y los tejidos de soporte.

Se reconocen tres tipos de agentes etiológicos para enfermedad pulpar y periapical:

A) Factores Bacterianos: inflamación causada por las bacterias y sus productos a través de la caries dental, generando procesos que se extienden de una reacción leve, pasando por distintos procesos degenerativos irreversibles hasta la necrosis pulpar (Parejo y col. 2014).

B) Factores Traumáticos: la respuesta a traumatismos es diversa, algunas pulpas pueden curarse sin efectos adversos, otras presentan exposición dentinaria o pulpar y son causa de inflamación pues posibilitan el ingreso bacterias y otras sin tener exposición pulpar pueden experimentar necrosis, en tal caso las bacterias pueden llegar por anacoresis (De León y col. 2008).

C) Factores Iatrogénicos: procedimientos de restauración que generan calor y desecación de túbulos dentinarios, sustancias o productos químicos que produzcan irritación pulpar, movimientos ortodónticos (De la Cruz Navarro, 2017).

La patología pulpar establecida, reversible o irreversible, encuentra en los biocementos de fosfato tricálcico oportunidades terapéuticas con grandes ventajas que se discutirán a continuación. Para tal fin se tendrán en cuenta los siguientes tratamientos: las terapias pulpares vitales, como recubrimientos pulpares directos

e indirectos, y pulpotomías en elementos temporarios; y las diferentes alternativas para el tratamiento de necrosis en permanente joven,

3.1. TERAPIA PULPAR VITAL EN DENTICIÓN TEMPORARIA Y PERMANENTE JÓVEN:

Corresponde al tratamiento de las lesiones pulpaes reversibles manteniendo la de la vitalidad y la función de la pulpa

3.1.1. RECUBRIMIENTO PULPAR INDIRECTO

El tratamiento pulpar indirecto (TPI) es un procedimiento de terapia pulpar vital no invasivo que implica la extracción de la capa de dentina húmeda, necrótica, desmineralizada e infectada; intencionalmente deja intacta la capa más profunda de la dentina o dentina afectada sobre el tejido pulpar. Es un tratamiento apropiado para los dientes primarios y permanentes sin síntomas, con lesiones de caries profunda, pero sin signos de inflamación irreversible de la pulpa (Innes y col. 2016).

Posteriormente debe colocarse un revestimiento biocompatible y una restauración hermética para proporcionar un sellado contra las micro fugas o filtraciones (Al Zayer y col. 2003).

Radiográficamente se debe observar una caries profunda con zona radiopaca que separa la dentina desmineralizada de la pulpa (Carrasco Ostos, 2017).

El TPI puede evitar la progresión de la lesión cariosa y reducir el riesgo de exposición pulpar y se considera como odontología mínimamente invasiva, que se emplea para el control de lesiones cariosas, particularmente en niños que no cooperan (Innes y col. 2016).

Garrocho y colaboradores en su trabajo realizado en el año 2017 evaluaron los resultados clínicos y radiográficos del uso de Biodentine™ e Ca(OH)₂ activado por

luz (Ultra-Blend™) en TPI de 120 molares temporarios. Después de 12 meses de seguimiento, la tasa de éxito fue del 96,7 %, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos materiales. Hacen referencia a que el TPI en la dentición primaria sigue siendo controvertido y que la tasa de éxito de su trabajo depende de:

- Un diagnóstico preciso del estado de la pulpa.
- La eliminación de la dentina infectada solamente.
- Sellado marginal adecuado proporcionado por el material restaurador elegido (se utilizaron coronas de acero inoxidable).

3.1.2. RECUBRIMIENTO PULPAR DIRECTO:

Según la AAE, el recubrimiento pulpar directo (RPD) consiste en la colocación de un material directamente sobre una exposición pulpar producida por acción mecánica o traumática para facilitar la formación de dentina reparadora y el mantenimiento de la vitalidad pulpar. Este procedimiento está indicado en piezas dentarias permanentes jóvenes.

Para la tomar la decisión de realizar la RPD, es necesario evaluar los siguientes factores (Giani, 2017).

- Edad del paciente y edad de la pieza dentaria: cuanto más joven el paciente y más joven la pieza dentaria, mayor va a ser la capacidad reaccional de ese tejido pulpar.
- Antecedentes de tratamientos de restauración de la pieza dentaria y estado pulpar actual: es importante evaluar a qué ha estado sometido esa pieza y ese órgano dentino pulpar, lo que va a incidir en el estado actual de la pulpa.
- El tejido pulpar debe estar libre de bacterias o toxinas bacterianas, en términos clínicos esto significa que el órgano dentario debe estar asintomático.

- Volumen y situación pulpar: surge del análisis radiográfico de la pieza dentaria y anamnesis.
- Causal y tamaño de la exposición: muchos estudios demuestran que las exposiciones por causas mecánicas presentan mejor pronóstico que las debidas a procesos cariosos, donde ya hay invasión bacteriana con la posterior respuesta inflamatoria del tejido pulpar.
- Control de la hemorragia: se han utilizado varias soluciones para controlar el sangrado luego de la exposición pulpar; el hipoclorito de sodio (en concentraciones del 0.12 al 5.25%) a pesar de sus propiedades antibacterianas se sabe que causa una respuesta inflamatoria, por eso se prefiere utilizar la solución salina o agua de cal.

Según el protocolo de la Sociedad Española de Odontología 2019 se realiza en elementos temporales solamente en casos cuando haya sido inadvertidamente expuesta durante el procedimiento operatorio y sin contaminación de fluidos orales.

Brizuela y colaboradores (2017) comparan la utilización de tres materiales, Ca(OH)₂, MTA y Biodentine™ en terapia de recubrimiento pulpar directo de molares permanentes cariados con una exposición pulpar menor a 2 mm, con crecimiento radicular completo o incompleto y con pruebas pulpales compatibles con pulpa normal o pulpitis reversible. La muestra corresponde a 169 pacientes entre 7 y 16 años, con exámenes clínicos de seguimiento a 1 semana, 3 meses, 6 meses y 1 año. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los materiales, todos mostraron altas tasas de éxito durante un período de seguimiento de 1 año. Concluyen que el Biodentine™ mostró un 100% de éxito, además tiene la ventaja de un fácil manejo, fragua en aproximadamente 12 minutos y no causa decoloración del diente.

Parinyaprom y colaboradores, en 2018, compararon las tasas de éxito del RPD mediante el uso ProRoot MTA o Biodentine™ en 55 dientes permanentes cariados, observaron que ambos materiales obtuvieron una tasa de éxito similar, por lo que los dientes con exposición pulpar por caries, pulpitis irreversible o

compromiso periapical temprano o exposiciones de hasta 2.5 mm no deberían ser contraindicaciones absolutas para RPD. Además, evidenciaron una decoloración gris en aproximadamente la mitad de los dientes tratados con ProRoot MTA Biodentine no causó ninguna decoloración y puede recomendarse para RPD en la zona estética.

Paula y colaboradores en 2018, realizaron una comparación de la efectividad de los biomateriales usados en RPD, mediante una revisión sistemática y un metanálisis. Se incluyeron 46 estudios clínicos, de los cuales 19 compararon, Ca(OH)₂ versus MTA. Se observó un rendimiento clínico superior del MTA en comparación con los cementos Ca(OH)₂, con diferencias estadísticamente significativas, en los 3 resultados analizados:

- Tasa de éxito
- Respuesta inflamatoria menos intensa
- Formación de puente de dentina.

3.1.3 PULPOTOMÍA

La técnica de terapia pulpar vital más utilizada para el tratamiento de dientes deciduos con exposición pulpar a caries es la pulpotomía (Fuks, 2002).

La Academia Americana de Odontología Pediátrica define a la pulpotomía como la amputación del tejido pulpar afectado en el que se deja un tejido residual vital para preservar la vitalidad y función de la pieza dentaria.

Dentro del grupo de los medicamentos regenerativos para la pulpotomía se encuentran los que tienen como base mezclas enriquecidas de calcio como el cemento Portland (CP), el agregado de trióxido mineral (MTA) y el Biodentine™ (Morínigo y col. 2018).

A continuación, se exponen diversos trabajos referidos a pulpotomía en elementos temporarios:

Cuadros y colaboradores realizaron un estudio en 2016, donde se demuestra la efectividad de Biodentine™ como apósito en tratamientos de pulpotomía en dientes primarios, obteniendo resultados similares a los de MTA a los 12 meses de evaluación.

Burcu, y colaboradores (2018), concluyen que los biomateriales se pueden usar especialmente en casos con exposición de la pulpa por caries y que las tasas de éxito resultan similares para MTA y Biodentine™. Debido al tiempo de fraguado más corto y el manejo más fácil se prefiere el Biodentine™

Rajasekharan y colaboradores, en el año 2016, comparan la eficacia clínica y radiográfica de dos cementos utilizados como agentes de pulpotomía en dientes primarios. El grupo con Biodentine exhibió significativamente más obliteración del canal pulpar en comparación con el ProRoot MTA, la formación del puente de dentina se consideró un éxito y se observó en el 20% de dichos casos. Las piezas tratadas con Tempophore (a base de pasta yodoformada) presentaron un aumento de la exfoliación prematura o movilidad.

Mehmet y colaboradores., en 2017, evalúan el desempeño clínico y radiográfico de Biodentine™ y MTA en 64 tratamientos de pulpotomía en molares primarios de niños entre 4 y 9 años de edad, con un seguimiento de 24 meses. Obtuvieron tasas de éxito clínico idénticas para ambos materiales y radiográficas a favor de Biodentine™.

Rajasekharan y colaboradores, en 2016, refieren que la cicatrización de la pulpa dental no depende exclusivamente del supuesto efecto estimulante de un tipo particular de agente, sino que también está directamente relacionado con la capacidad tanto del apósito como del material restaurador permanente para proporcionar un sellado biológico contra las micro fugas inmediatas y a largo plazo. Las coronas de acero inoxidable protegen la pulpa subyacente contra las fugas y son una necesidad para el éxito a largo plazo de la terapia pulpar vital en dientes cariados.

Faugeron y colaboradores en 2017, mediante una revisión bibliográfica, arribaron a las siguientes conclusiones: el MTA redujo las fallas clínicas y radiológicas en comparación con FC y en comparación con el hidróxido de calcio también, pero con diferencias estadísticamente significativas en las clínicas. La evidencia sugiere que el MTA puede ser el medicamento más eficaz para sanar la pulpa de la raíz después de la pulpotomía de un diente decíduo.

Se encontraron dos trabajos recientes sobre pulpotomía en elementos permanentes jóvenes tratados con cementos bioactivos:

Taha y Abdulkhader en 2018, evaluaron el resultado de la pulpotomía con Biodentine™ en elementos permanentes jóvenes con exposición a caries. Concluyen que pueden tratarse con éxito con Biodentine™ y los signos y síntomas clínicos de pulpitis irreversible no son una contraindicación.

Uesrichai y colaboradores en su estudio realizado en 2019, afirman que trataron con éxito con ProRoot MTA y Biodentine™, a 69 molares permanentes de pacientes de 6 a 18 años con signos y síntomas indicativos de pulpitis irreversible y además que Biodentine™ exhibió significativamente menos frecuencia de decoloración que ProRoot MTA.

3.2. TERAPIA PULPAR EN PERMANENTES JÓVENES CON NECROSIS

Botero y colaboradores, en 2017, compararon el éxito entre los protocolos de revascularización y de apexificación, y afirman que la determinación de la etapa de formación de la raíz y la etiología son posibles factores críticos para la decisión terapéutica.

3.2.1 Apexificación o apicoformación:

La apexificación se puede definir como un método para inducir una barrera calcificada en una raíz con un ápice abierto o un continuo desarrollo apical de dientes con raíces incompletas que presentan una pulpa necrótica y así producir

las condiciones más favorables para la endodoncia convencional de relleno (Barzuna y Téllez, 2018).

El tratamiento de apexificación que se lleva a cabo en permanentes jóvenes con ápice inmaduro, corresponde a un proceso de ingeniería tisular por inducción, que tiene por objetivo la formación de una barrera de tejido mineralizado en el ápice radicular (Gomez De Ferraris y Campos Muñoz, 2009).

Se han usado diferentes materiales para inducir el cierre de apical de dientes inmaduros como el Ca(OH)_2 , sin embargo, la barrera fisiológica de tejido duro tarda de 3 a 18 meses, el paciente tiene que realizar múltiples visitas y puede presentar fracturas antes de terminar la terapia (Cohen, 2011).

La técnica de apexificación consta de los siguientes pasos (Cotarelo y col. 2005):

1. Anestesia
2. Aislamiento absoluto del campo operatorio.
3. Apertura de la cavidad
4. Establecer longitud del conducto con ayuda radiográfica
5. Extirpación de tejido pulpar.
6. Irrigar con hipoclorito sódico (NaClO), en una proporción en agua del 50 por ciento o menor para favorecer la desinfección.
7. Realizar preparación de los conductos con gran suavidad, en forma conservadora para preservar la mayor cantidad posible de estructura dentinaria.
8. La irrigación del conducto debe ser constante y abundante
9. Limpieza cuidadosa del conducto.
10. Secado del conducto con conos de papel estéril.
11. Colocar en el conducto Ca(OH)_2 puro con agua destilada (se le puede agregar sulfato de bario para dar contraste en la radiografía), obturar con cemento temporal tipo IRM, ionómero de vidrio o resina, con el fin de proteger el hidróxido de calcio.
12. Tomar radiografía para verificar la colocación del hidróxido de calcio.

13. Citar al paciente para control radiográfico con un intervalo de tres meses a 4 semana para observar su evolución y de acuerdo al control determinamos si continuamos o no con el tratamiento. En caso de observar alguna sintomatología se debe repetir el procedimiento.
14. Para continuar con el tratamiento se irriga el conducto con hipoclorito sódico, varias veces, intentando eliminar el hidróxido de calcio, ayudándonos mediante un limado circunferencial con limas manuales medidas al largo de trabajo. Se seca el conducto con puntas de papel.
15. Técnica de barrera apical: se prepara la mezcla de MTA con agua destilada, la consistencia del material puede controlarse eliminando el exceso de humedad con una gasa seca, el transporte del material de la loseta a la cámara pulpar puede hacerse mediante un porta-amalgama, condensar y realizar control radiográfico. En determinadas ocasiones si el foramen apical del diente inmaduro es ancho y puede favorecer la posible sobreobturación con MTA, sería aconsejable, antes de poner el MTA, crear un tope con un material reabsorbible de fosfato tricálcico o hidroxiapatita o matriz colágena que favorezca la condensación del MTA sin que haya salida abundante a los tejidos periapicales
16. Una vez conseguido el objetivo de obtener un tapón apical de 4-5 mm, para favorecer el fraguado del MTA, que es un material hidrófilo, se coloca una bolita de algodón humedecida en el interior de conducto-cámara pulpar y se sella con un material de obturación temporal. El fraguado del MTA se puede conseguir a partir de las 4 horas.
17. Obturación del conducto con gutapercha.
18. Obturación definitiva de la pieza dentaria.

Vidal y colaboradores en 2016 publicaron un caso clínico en un niño de 9 años con antecedente de trauma dental de 30 días, con sintomatología dolorosa. El elemento tenía prueba de vitalidad negativa, sensible a la percusión y grado de movilidad I. La radiografía periapical muestra que la fractura coronal alcanza el cuerno pulpar distal, presenta ápice abierto y no se observa radiolucidez

periapical. Los autores eligieron la técnica de apexificación porque el ápice abierto no superaba en diámetro, más de 1 mm. Para terapia de revascularización se necesita más de un mm lo que hace difícil la inducción de sangrado. El control a los 18 meses indica que el elemento permanece asintomático y presenta desarrollo adecuado de la raíz.

Guerrero y colaboradores en 2018, realizaron una búsqueda electrónica de estudios clínicos en dientes permanentes con ápice abierto que presentan necrosis pulpar y que necesitan tratamiento de apexificación. Sobre 11 estudios clínicos con distintos materiales, tres comparan MTA con $\text{Ca}(\text{OH})_2$, seis utilizan solo MTA y dos lo hacen con Biodentine. Concluyeron que la apexificación como se ha aplicado hasta el presente es una terapia válida para realizar un tratamiento de apicoformación. Existe una evolución en los materiales endodónticos para realizar la apexificación a través de una barrera apical y entre ellos, tenemos el biodentine que presenta resultados clínicos y radiográficos favorables, que pueden ser una alternativa efectiva en estos casos. El MTA puede colocarse como un tapón apical con aplicaciones previas intracanal de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ con el fin de producir la desinfección del mismo o incluso puede usarse como material de relleno del conducto, esta última técnica no requiere varias citas (Guerrero y col., 2018).

3.2.2 REVASCULARIZACIÓN

La revascularización es un tratamiento regenerativo alternativo que permite el desarrollo radicular y el depósito de tejido duro en el conducto. Se produce gracias a que los odontoblastos primarios resistentes al daño y células madres posnatales de la pulpa dental supervivientes en el tejido pulpar vivo remanente, darían lugar a la diferenciación de nuevos odontoblastos; y, por otro lado, a un aumento de la longitud de la raíz en sentido apical y formación del ápice restante. Esto mediado por las células madre mesenquimales de la papila apical de los dientes permanentes inmaduros. Es decir que, por medio de la inducción de un proceso hemorrágico localizado en el periápice, se conseguiría un coágulo sanguíneo en el

canal que actuaría a modo de matriz para la generación de nuevo tejido vital en el espacio pulpar, permitiendo la formación radicular con espesor y longitud completa. (Alonso, 2018).

La revascularización, como alternativa a la apexificación, está indicado en dientes permanentes jóvenes traumatizados, cuando radiográficamente se observa un ápice con diámetro mayor a 1,1-1,5 mm (Shah y col- 2018)

El objetivo principal de las últimas guías clínicas regenerativas de la Asociación Americana de Endodoncia (AAE) incluye la preservación de la vitalidad de la papila apical y sus células madre (AAE, 2016).

Protocolo según AAE:

Primera cita

1. Anestesia local, aislamiento y acceso a diques dentales.
2. Riego abundante y suave con 20 ml de NaOCl utilizando un sistema de riego que minimiza la posibilidad de extrusión de irrigantes en el espacio periapical (por ejemplo, aguja con extremo cerrado y ventilaciones laterales. Se recomiendan concentraciones más bajas de NaClO₂ (1.5%) y luego con solución salina o EDTA (20 ml / canal, 5 min), con aguja de riego colocada aproximadamente a 1 mm del extremo de la raíz, para minimizar la citotoxicidad en el tallo células en los tejidos apicales.
3. Secar el conducto con puntas de papel.
4. Colocar hidróxido de calcio o baja concentración de pasta triantibiótica. Si se usa pasta triantibiótica:
 - a- Considerar sellar la cámara pulpar con un agente adhesivo de dentina para minimizar el riesgo de tinción
 - b- Mezclar ciprofloxacino, metronidazol y minociclina en una proporción de 1: 1: 1 a una concentración final de 0.1-1.0 mg / ml. La pasta triantibiótica se ha asociado con decoloración dental. Pasta biantibiótica sin pasta de minociclina o sustitución de la minociclina

para otro antibiótico (por ejemplo, clindamicina; amoxicilina; cefaclor) es otra alternativa posible como desinfectante del conducto radicular.

- 5- Colocar con jeringa la pasta en el conducto.
- 6- Sellar con 3-4 mm de un material restaurador temporal como Cavit, IRM, ionómero.
- 7- Se cita al paciente a control en 4 semanas.

Segunda cita:

1. Evaluar la respuesta al tratamiento inicial. Si hay signos o síntomas de infección persistente.
2. Anestesia con mepivacaína al 3% sin vasoconstrictor
3. Aislamiento absoluto.
4. Irrigar abundante y suavemente con 20 ml de EDTA al 17%.
5. Secar con puntas de papel.
6. Crear hemorragias en el sistema de canales al sobreinstrumentar. El sangrado se induce girando una lima K precurvada a 2 mm más allá del agujero apical con el objetivo de tener canal completo lleno de sangre hasta el nivel de la unión cemento-adamantina. Una alternativa a la creación de un coágulo de sangre, es el uso de plasma rico en plaquetas (PRP), fibrina rica en plaquetas (PRF) o matriz de fibrina autóloga (MFA).
7. Detener el sangrado a un nivel que permita 3-4 mm de material restaurador.
8. Colocar una matriz reabsorbible como CollaPlug, Collacote, CollaTape sobre el coágulo de sangre si es necesario y MTA blanco como material de protección o Biodentine para evitar cambios de coloración.

Huang y colaboradores, en 2008, afirmaron que la población de células madre mesenquimales que residen en la papila apical de los dientes inmaduros permanentes denominadas SCAP, son las responsables de la formación continua de la raíz hasta su finalización.

Lovelace y colaboradores, en 2011, realizan análisis moleculares de la sangre recolectada del sistema de canales informando como resultado la acumulación

significativa de células madre en comparación con los niveles encontrados en la sangre sistémica. El estudio de la citotoxicidad de los irrigantes intracanales utilizados, ha demostrado consistentemente que la clorhexidina y el hipoclorito de sodio inhiben la unión de las células madre a las paredes de la dentina. Por otro lado, el EDTA promueve la unión de células madre y su diferenciación, lo hace incluso después de una utilización anterior de la clorhexidina y el hipoclorito de sodio (Trevino, 2011).

El uso, de antibióticos intracanal inhiben el crecimiento de células madre y conduce a la muerte celular, pero permiten un control de la infección hasta que los mecanismos de defensa del hospedero consigan efectivamente controlar la situación. El hidróxido de calcio apoya la inducción del crecimiento de células madre y se elimina mucho más fácilmente de las paredes de la dentina que las pastas que contienen tetraciclina (Ruparel, 2012).

3.3. PERFORACIONES RADICULARES

Según la AAE, una perforación es una comunicación mecánica o patológica entre el sistema de conductos radiculares y la superficie externa de la raíz. Las perforaciones radiculares pueden ser de origen patológico, como consecuencia del avance del proceso de caries o de una reabsorción interna o externa comunicante; o iatrogénico, como secuela de un error durante el procedimiento endodóntico o protésico. El pronóstico del tratamiento de las perforaciones radiculares está influenciado por la localización, el tamaño, el tiempo transcurrido entre su producción y su tratamiento y principalmente por la capacidad del material utilizado para sellar herméticamente la comunicación (Krupp y col. 2013).

En una revisión de la literatura sobre los principales materiales biocerámicos utilizados actualmente en endodoncia y sobre sus características específicas utilizados en los últimos 10 años. Se concluyó que los selladores endodónticos de uso común tienen una larga tradición en investigación científica y uso clínico en endodoncia. Los autores destacaron que, para casos específicos, como

reabsorciones radiculares, perforaciones, apexificación y rellenos retrógrados, se desarrollaron nuevos materiales biocompatibles para mejorar el resultado clínico: ProRoot MTA (Dentsply Company, Alemania); Biodentine (Septodont, Francia); Endosequence BC sellador (Brassler, SUA); Bioaggregate (IBC, Canadá); Generex A (Dentsply Tulsa Dental Specialties, EE. UU.) (Jitaru y col. 2016).

CONCLUSIONES

Este trabajo ha pretendido establecer puntos importantes a tener en cuenta para el odontopediatra acerca de las ventajas y propiedades de los biocementos de fosfato tricálcico. A partir de ello se establecen las siguientes conclusiones:

- 1- En la actualidad la ingeniería de los tejidos aplicada a la odontología, es un proceso que busca reemplazar una estructura o funciones perdidas y comprende la regeneración y reconstrucción de tejidos y órganos dentro del propio organismo. Consiste fundamentalmente en fabricar un nuevo tejido vivo y funcional mediante un soporte natural, sintético o mezcla de ambos. Para la endodoncia regenerativa (revascularización) se requiere la triada de la ingeniería de los tejidos: una señalización molecular dada por los factores de crecimiento para la diferenciación de los odontoblastos, un andamio y células madre. La base de los procedimientos de las terapias pulpares vitales contemporáneas es la regeneración de la nueva dentina o nuevos odontoblastos diferenciados de las células madre mesenquimales de la pulpa, dirigido a lograr no solo el éxito sintomatológico o radiográfico, sino también el histológico. La pulpa posee un alta repuesta reparativa y funcional, es por ese motivo que se ha determinado que la terapia regenerativa pulpar es el método más adecuado para la reparación del complejo dentino pulpar lesionado.
- 2- Los materiales bioactivos constituyen el último avance de los biomateriales para tratar el complejo dentinopulpar debido a la presencia de calcio en forma de silicato tricálcico que favorece la diferenciación de las células odontoblásticas para formación y mineralización de dentina reparativa. El éxito de los mismos se basa fundamentalmente en su baja solubilidad y biocompatibilidad.

- 3- El MTA ha sido ampliamente investigado y utilizado en Odontología Pediátrica, reemplazando materiales como Ca (OH) 2 y formocresol con resultados más satisfactorios. Presenta evidencia de su efectividad clínica y radiográfica y resulta una alternativa viable en el campo endodóntico, Es indicado en protección pulpar, pulpotomía y apicoformación de manera eficiente y además la evidencia respalda su uso en la reparación de perforaciones iatrogénicas. Presenta propiedades como: capacidad de inducción de formación de tejido, baja toxicidad y alta capacidad antimicrobiana e inconvenientes como su difícil manipulación, mayor tiempo de fraguado y cambios de coloración que impiden su uso en el campo restaurador.
- 4- El Biodentine ha demostrado ser un material confiable con excelentes propiedades, como: su fácil manipulación, mejores resultados sobre la vitalidad pulpar debido a una interfase de mayor calidad de sellado gracias a su penetración y microanclaje en los túbulos dentinarios ofreciendo una alta resistencia a la microfiltración y en la formación de dentina de reparación o terciaria logrando la formación del puente dentinario a los 6 meses. Presenta iguales indicaciones que MTA y además se usa en restauración por su mayor estabilidad en relación al cambio de coloración. Debe prepararse exclusivamente con amalgamador para que no pierda sus propiedades alterando su reacción de fraguado que es significativamente menor que MTA, y para no dejar gaps se recomienda el uso de un porta-amalgama y condensador.
- 5- Se concluye que tanto MTA como Biodentine son muy útiles en la práctica profesional del odontopediatra con características y beneficios que pueden dar lugar al éxito del tratamiento endodóntico junto e indefectiblemente a un correcto diagnóstico y al cumplimiento de la técnica para cada procedimiento.
- 6- El futuro de la terapia regenerativa con células madre para la práctica clínica odontológica es prometedor basado en la generación de nuevas piezas dentales, que gracias a nuevas investigaciones es una realidad posible a mediano plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. About, I. Biodentine: from biochemical and bioactive properties to clinical applications. *Giornale Italiano di Endodonzia*, 30(2), 81-88. *Advancement And Challenge. Frontiers in Bioscience*, 2016, vol. 30, no 2:81-88.
2. Alonso, María Gabriela. Revascularización pulpar en diente permanente joven avulsado: a propósito de un caso. *Revista de la Facultad de Odontología, UNC*, 2018, vol 12, n° 1:7-14.
3. Al Zayer, M. A., Straffon, L. H., Feigal, R. J., & Welch, K. B. Indirect pulp treatment of primary posterior teeth: a retrospective study. *Pediatric Dentistry*, 2003, vol. 25, no 1:29-36.
4. Asociación Americana de Endodoncia. AAE. Consideraciones clínicas de endodoncia regenerativa. Disponible en: http://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/research/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf Consultado en febrero 2020.
5. Asociación Americana de Endodoncia. Glosario de términos de endodoncia. 7ma ed. Chicago, EEUU; 2003. Disponible en <http://www.aae.org>. Consultado en febrero de 2020.
6. Astudillo Ortiz, E. Regeneración de la pulpa dental. Una revisión de la literatura. *Revista de la Asociación Dental Mexicana*, 2019, vol. 75, no 6: 350-357.
7. Bhavana, V., Chaitanya, K. P., Gandi, P., Patil, J., Dola, B., & Reddy, R. B. Evaluation of antibacterial and antifungal activity of new calcium-based cement (Biodentine) compared to MTA and glass ionomer cement. *Journal of conservative dentistry*, 2015, vol. 18, no 1:44-48.
8. Balto H.A. Attachment and morphological behavior of human periodontal ligament fibroblasts to mineral trioxide aggregate: a scanning electron microscope study. *J Endod*, 2003, vol. 30, no 1:25-29.

9. Barzuna Pacheco, M., & Téllez Cárdenas, A. M. Tapón apical con biocerámicos: tratamiento del ápice abierto en una cita. *Odontología Vital*, 2018, no 29: 33-38.
10. Bellet, Ll. J., Villarino, F., Rivas, I, Broch, S., Sáenz, S., Martínez, P., Muñiz, C. Estudio comparativo entre MTA y sulfato férrico en pulpotomías de molares temporales: resultados preliminares. *Dentum, (Barc.)*, 2004: 50-54.
11. Bergenholtz, G., Hörsted-Bindslev, P., & Reit, C. *Textbook of endodontology*. Ed. Wiley-Blackwell. 3ra edición. 2018.
12. Brizuela, C, Orme, A, Cabrera, R, Inostroza, C, Ramirez, V, Mercade, M. Recubrimiento directo de la pulpa con hidróxido de calcio, agregado de trióxido mineral y biodentina en dientes jóvenes permanentes con caries: un ensayo clínico aleatorizado. *J. Endod* 2017; 43: 1776–1780.
13. Çelik BN, Mutluay MS, Arıkan V, Sarı Ş. The evaluation of MTA and Biodentine as a pulpotomy materials for carious exposures in primary teeth. *Clin Oral Investig*. 2019; 23(2):661-666.
14. Camilleri J. Estabilidad del color del agregado de trióxido mineral blanco en contacto con la solución de hipoclorito. *Journal of endodontics*, 2014, vol. 40, no 3: 436-440.
15. Casagrande L, Cordeiro MM, Nör SA, Nör JE. Dental pulp stem cells in regenerative. *Odontology*, 2011, vol. 99, no 1:1-7.
16. Cedillo, J., Espinosa, R., Curiel, R., & Huerta, A. Nuevo sustituto bioactivo de la dentina; silicato tricálcico purificado. *Rodyb*, 2013, vol. 2, no 2, p. 1-12.
17. Cedrés, C., Giani, A., & Laborde, J. C. (2014). Una Nueva Alternativa Biocompatible: Biodentine. *Actas Odontológicas (Publicación discontinuada)*, vol. 11, no 1:11-15.
18. Contreras, Z., Suárez, M., Sindreu, F. D., & Roig, M. Agregado Trióxido Mineral (MTA). Composición, características y aplicaciones clínicas. A propósito de un caso clínico. *Dentum* 2007, 7(2):75-80.
19. Cortès, O., & Boj, J. Tratamientos pulpares en dentición temporal. *Odontología Pediátrica (Madrid)*, 2010, vol. 18, no 2:153-158.

20. Cotarelo, B. C., Gómez, M. M., Sánchez, M. P., & Laliga, R. M. (2005). Apexificación con hidróxido de calcio vs tapón apical de MTA. *Gaceta dental: Industria y profesiones*, no 159: 58-79.
21. Cox, C. F., Sübay, R. K., Ostro, E., Suzuki, S., & Suzuki, S. H. Tunnel defects in dentin bridges: their formation following direct pulp capping. 1996. *Operative dentistry*, vol. 21, no 1: 4-11.
22. Cuadros Fernández, C; Lorente Rodríguez, Al; Sáez Martínez, S; García Binimelis, J; Acerca, I; Mercadé M Short-term Treatment Outcome of Pulpotomies in Primary Molars Using Mineral Trioxide Aggregate and Biodentine: A Randomized Clinical Trial. *Clin Oral Investig*. 2016 Sep;20(7):1639-45.
23. De la Cruz Navarro, S. P. Manejo de terapia pulpar, pulpotomía, pulpectomía, apicoformación. de la pulpa humana y la mineralización temprana de la pulpa dental. *Int. Endod. J* 2017, 45: 439 – 448.
24. De León, Ana Gloria Vázquez, et al. Actualización sobre afecciones pulpaes. *MediSur*, 2008, vol. 6, no 3:112-137.
25. Delgado Rodríguez, M. D. Estudio comparativo del tratamiento de pulpotomías realizadas con óxido de zinc–eugenol y biodentine en molares primarios (Bachelor's thesis, Quito) *dentistry*. *Odontology* 2019; 99: 1-7.
26. Erazo Paredes, C. H., Ruiz Ramirez, E., Barreda Torres, O. A., Siancas, A., & Ernesto, E. Efecto osteoinductor del mineral trióxido agregado versus el cemento Portland tipo I sobre lesiones óseas mandibulares. *Odontología Vital*, 2018, (28): 7-14.
27. Fabián, M. M., Rodríguez, B. C., & Álvarez Pérez, M. A. Aislamiento y caracterización parcial de células madre de pulpa dental. *Revista odontológica mexicana*, 2010, vol. 14, no 1:15-20.
28. Faugeron S. V, Glennly A.M, Courson F, Durieux P, Muller M, Chabouis F. H. Pulp treatment for extensive caries in primary teeth. *Cochrane Database Syst Rev*.2018 May 31;5(5):CD003220.
29. Fernández, R. Endodoncia regenerativa en piezas dentarias permanentes jóvenes con necrosis pulpar: revisión de un caso clínico (Doctoral

- dissertation, Universidad Nacional de La Plata). 2018. Disponible en <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/91163>. Consultado en marzo de 2020.
30. Fouad, A. F., & Levin, L. Efectos de la caries y los tratamientos dentales sobre la pulpa. *Cohen S, Hargreaves KM. Vías de la Pulpa*, 2011. vol. 10: 504-28.
 31. Fuks A.B. Conceptos actuales en la terapia vital pulpar primaria. *Revista Europea de Odontología Pediátrica*, 2002, vol. 3: 115-120.
 32. Gandolfi, M. G., Siboni, F., Primus, C. M., & Prati, C. Ion release, porosity, solubility, and bioactivity of MTA Plus tricalcium silicate. *Journal of endodontics*, 2014, vol. 40, no 10: 1637.
 33. García-Torres, L. V., Flores-Hernández, F. Y., & Santibáñez-Escobar, L. P. Células madre de la pulpa dental (DPSC): perspectivas terapéuticas en enfermedades crónico degenerativas. *Salud Jalisco*, 2018, vol. 4, no 3: 168-177.
 34. Garrocho Rangel, A, Quintana Guevara, K, Vázquez Viera, R, Arvizu Rivera, JM, Flores Reyes, H, Escobar García, DM, Pozos Guillén, A. Bioactive Tricalcium Silicate-based Dentin Substitute as an Indirect Pulp Capping Material for Primary Teeth: A 12-month Follow-up. *Pediatr Dent* 2017 Sep 15;39(5):377-382.
 35. Giani, A., & Cedrés, C. Avances en protección pulpar directa con materiales bioactivos. *Actas Odontológicas*, 2017, 14(1): 4-13.
 36. Gil, A. M. C., & Herrera, L. H. Generalidades del Agregado de Trióxido Mineral (MTA) y su aplicación en Odontología: Revisión de la Literatura. *Acta odontológica venezolana*, 2007, vol. 45, no 3: 1-8.
 37. Girauda T, Jeanneau C, Rombouts C, Bakhtiarc H, Laurenta P, About a I. Pulp capping materials modulate the balance between inflammation and regeneration. *Dental Materials* 2019, vol. 35, no 1: 24-35.
 38. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E. Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration? *Mediators Inflamm*. 2015;2015: 347649.

39. Goldberg, M., & Smith, A. J. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2004, vol. 15, no 1: 13-27.
40. Golubchin Libeskin, D. Acciones Terapéuticas Actuales en Caries Profunda. Revisión. *Odontoestomatología*, 2017, vol. 19, no 29: 4-17.
41. Gomez De Ferraris, M. E. G., & Campos Muñoz, A. Histologa, embriologa e ingeniería tisular bucodental/Histology, embryology and oral tissue engineering. Ed. Médica Panamericana. 2009.
42. Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Robey, P. G., & Shi, S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, vol. 97, no 25: 13625-13630.
43. Guadarrama Plata, O., Guadarrama Quiroz, L. J., & Robles Bermeo, N. L. Aplicaciones odontológicas de las células madre pulpares de dientes temporales y permanentes. Revisión de estudios in vivo. *Revista ADM*, 2018, vol. 75, no 3: 127-134.
44. Guerrero F, Mendoza A, Ribas D, Aspiazú K. Apexification: A systematic review. *Journal ListJ Conserv Dentv*. 2018, 21(5):462-465.
45. Ha, W., Kahler, B., & Walsh, L. J. Classification and nomenclature of commercial hygroscopic dental cements. *European Endodontic Journal*, 2017, vol. 2, no 1: 27-34.
46. Hincapié, S., & Valerio, A. Biodentine: Un nuevo material en terapia pulpar. *Univ Odontol*, 2015, vol. 34, no 73:69-76.
47. Huang, G. T. J. Dental pulp and dentin tissue engineering and regeneration—advancement and challenge. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 2011, vol. 3: 788-796.
48. Innes NP, Frencken JE, Bjørndal L, Maltz M, Manton DJ, Ricketts D, Van Landuyt K, Banerjee A, Campus G, Domejean S, Fontana M, Leal S, Lo E, Macchiulskiene V, Schulte A, Splieth C, Zandona AF, Innes N. Manejo de lesiones cariosas: recomendaciones consensuadas sobre terminología. *Adv Dent Res* 2016; 28: 49-57.

49. Inostroza Silva, C. Características funcionales y propiedades inmunomoduladoras de células madre mesenquimales de origen pulpar para el desarrollo de un modelo de regeneración tisular: Estudio experimental in vitro (Doctoral dissertation, Universitat Internacional de Catalunya). 2018. Disponible en <https://www.tesisenred.net/handle/10803/664669>. Consultado en marzo 2020.
50. Jeanneau, C., Rufas, P., Rombouts, C., Giraud, T., Dejou, J., & About, I. Can pulp fibroblasts kill cariogenic bacteria? Role of complement activation. *Journal of dental research*, 2015, vol. 94, no 12: 1765-1772.
51. Komabayashi, T., y Spångberg, L. S. Comparative analysis of the particle size and shape of commercially available mineral trioxide aggregates and Portland cement: a study with a flow particle image analyzer, *Journal of endodontics*, 2008, vol. 34, no 1: 94-98.
52. Krupp Ch, Bargholz, Brüsehaber M, Hülsmann M. Treatment outcome after repair of root perforations with mineral trioxide aggregate: a retrospective evaluation of 90 teeth. *Journal of endodontics*, 2013, vol. 39, no 11:1364-1368.
53. Langer, R., & Vacanti, J. P. *Tissue Engineering. Science*, May 14, 1993, vol. 260, no 5110: 920-926.
54. Laurent P, Camps J, About I. Biodentine (TM) induce la liberación de TGFbeta1 de las células. *Rev. Evidencia Odontológica Clínica*, 2012, vol 4, no 1: 69-76.
55. Lin LM & Rosenberg PA. Repair and regeneration in Endodontics. *International endodontic journal*, 2011, vol. 44, no 10:889-906.
56. Llanos-Carazas, M. Evolución de los cementos biocerámicos en endodoncia. *Conocimiento para el desarrollo*, 2019, vol. 10, no: 151-162.
57. Llerena, H. C., & Hacking, A. D. Uso de barreras apicales y apexificación en endodoncia. *Revista Estomatológica Herediana*, 2014, vol. 24, no 2: 120-126.
58. Lovelace, T. W., Henry, M. A., Hargreaves, K. M., & Diogenes, A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of

- necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *Journal of endodontics*, 2011, vol. 37, no 2:133-138.
59. Luo, Z., Li, D., Kohli, M. R., Yu, Q., Kim, S., & He, W. X. Effect of Biodentine™ on the proliferation, migration and adhesion of human dental pulp stem cells. *Journal of Dentistry*, 2014, vol. 42, no 4:490-497.
60. Margunato, S., Taşlı, P. N., Aydın, S., Kazandağ, M. K., & Şahin, F. In vitro evaluation of ProRoot MTA, Biodentine, and MM-MTA on human alveolar bone marrow stem cells in terms of biocompatibility and mineralization. *Journal of endodontics*, 2015, vol. 41, no 10:1646-1652.
61. Martínez, D. M. O., Flores, D. H., & Rebollo, L. L. "Estudio del tiempo de fraguado y la microdureza del MTA (Mineral Trióxido Agregado), mezclado con diferentes vehiculos". *Endodoncia Militar*, 2019, vol. 14, no 53:12-19.
62. Mehmet B, Nagehan A, Çağdaş Ç, Mesut E. The Clinical and Radiographic Success of Primary Molar Pulpotomy Using Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate: A 24-Month Randomized Clinical Trial. *Pediatric dentistry*, 2017, vol. 39, no 4:284-288.
63. Mena, A. G., Rodríguez, S. A. V., & Sepúlveda, A. G. R. Uso de biodentine como alternativa de recubrimiento pulpar. *Revista Mexicana de Estomatología*, 2020, vol. 6, no 2: 29-33.
64. Miura M, Gronthos S, Zhao Mingrui, Lu B, Fisher LW, Gehron Robey P et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, vol. 100, no 10:5807-5812.
65. Morales Navarro, D. Ingeniería tisular como puntal de la medicina regenerativa en estomatología. *Revista Cubana de Estomatología*, 2014, vol. 51, no 3:288-304.
66. Morínigo, E., Gómez, L., Medina, A., Estigarribia, A., Caballero, D., Salinas, G., & Funes, A. Utilización del sustituto bioactivo (Biodentine) en la cátedra de endodoncia IV de la Carrera de Odontología de la Universidad Autónoma de Asunción. *Revista Científica Odontológica*, 2018, vol. 1, no 1:41-56.

67. Narciandi, O. A., Sosa, J. G., Rico, A. S., Betancourt, A. M., & Candina, H. R. Management of bioactive dental materials in conservative dentistry. Biodentine®. *Investigaciones Medicoquirúrgicas*, 2019, vol. 11, no 3: 25-33.
68. Narváez, S. H., & Rodríguez, A. L. V. Biodentine: Un nuevo material en terapia pulpar/Biodentine: A New Material for Pulp Therapy. *Universitas Odontologica*, 2015, vol. 34, no 73:69-76.
69. Natale, L. C., Rodrigues, M. C., Xavier, T. A., Simões, A., De Souza, D. N., & Braga, R. R. Ion release and mechanical properties of calcium silicate and calcium hydroxide materials used for pulp capping. *International endodontic journal*, 2015, vol. 48, no 1:89-94.
70. O'Brien WJ. Dental materials and their selection. Third Edition. Chicago: Quint Pub Co Inc. Pérard M, Le Clerc J, Meary F, Pérez F, Tricot-Doleux S, Pellen-Mussi P. 2013. *J Mater Sci: Mater Med*; 24:1527-34.
71. Obando Pereda, G. A., Torres-Chávez, K. E., Salas-Beltrán, H., & Hofling, J. F. Análisis de la composición química, capacidad de sellado apical y propiedades antimicrobianas del MTA y del cemento Portland. *Endodoncia*, 2009, vol. 27, no 3: 111-120.
72. Paranjpe, A., Zhang, H., & Johnson, J. D. Effects of mineral trioxide aggregate on human dental pulp cells after pulp-capping procedures. *Journal of endodontics*, 2010, vol. 36, no 6:1042-1047.
73. Parejo Maden, D., García Ortiz, M. Y., Montoro Ferrer, Y., Herrero Herrera, L., & Mayán Reina, G. Comportamiento de las enfermedades pulpares en la Escuela Arides Estévez, La Habana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 2014, vol. 13, no 4:570-579.
74. Parinyaprom, N., Nirunsittirat, A., Chuveera, P., Lampang, S. N., Srisuwan, T., Sastraruji, T., & Theppimarn, S. Outcomes of direct pulp capping by using either ProRoot Mineral Trioxide Aggregate or Biodentine in permanent teeth with carious pulp exposure in 6-to 18-year-old patients: a randomized controlled trial. *Journal of endodontics*, 2018, vol. 44, no 3: 341-348.
75. Paula, A., Laranjo, M., Marto, C, Paulo, S., Abrantes, A., Casalta Lopes, J., MD, Marques Ferreira, M., Botelho, M. F., Arrilho, E. Pulp Capping: what is

- the most effective therapy? Systematic review and metaanalysis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 2018, vol. 18, no 4: 298-314.
76. Rajasekharan S, Martens L, Vandenbulcke J, Jacquet W, Bottenberg P, Cauwels R. Eficacia de tres agentes de pulpotomía diferentes en molares primarios, un ensayo de control aleatorizado. *Int. Endod J*, 2017, vol. 50, no 3: 215-228.
77. Ramos, J. C., Palma, P. J., Nascimento, R., Caramelo, F., Messias, A., Vinagre, A., & Santos, J. M. 1-year in vitro evaluation of tooth discoloration induced by 2 calcium silicate-based cements. *Journal of endodontics*, 2016, vol. 42, no 9: 1403-1407
78. Rathinam E, Rajasekharan S, Teja Chitturi R, Martens L, Coster P. Gene Expression Profiling and Molecular Signaling of Dental Pulp Cells in Response to Tricalcium Silicate Cements: A Systematic Review. *Journal of endodontics*, 2015, vol. 41, no 11: 1805-1817.
79. Ricardo, E. G. Q., Caballero, A. D., & Morales, E. C. Ventajas del mineral trióxido agregado y del hidróxido de calcio frente a patologías pulpares de tipo degenerativo. *Duazary*, 2009, vol. 6, no 2: 141-146
80. Ricucci D, Loghin S, Lin L, Spangberg L, Tay F. Is hard tissue formation in the dental pulp after the death of the primary odontoblasts a regenerative or a reparative process? *Journal of dentistry*, 2014, vol. 42, no 9:1156-1170.
81. Rocha, A. C. R., Padrón, G. H., Garduño, M. V. G., & Aranda, R. L. G. Análisis fisicoquímico del MTA Angelus® y Biodentine® mediante difracción de rayos X, espectrometría de energía dispersiva, fluorescencia de rayos X, microscopio electrónico de barrido y espectroscopía de rayos infrarrojos. *Revista odontológica mexicana*, 2015, vol. 19, no 3, p. 174-180.
82. Rodríguez-Villalobos, P., & Bolaños-López, V. Propiedades y usos en Odontopediatría del MTA (Agregado de trióxido mineral). *Odovtos-International Journal of Dental Sciences*, 2011, no 13.65-70.
83. Rombouts, C., Jeanneau, C., & Bakopoulou, A. Dental pulp stem cell recruitment signals within injured dental pulp tissue. *Dentistry journal*, 2016, vol. 4, no 2: 8.14.

84. Rufas, P., Jeanneau, C., Rombouts, C., Laurent, P., & About, I. Complement C3a mobilizes dental pulp stem cells and specifically guides pulp fibroblast recruitment. *Journal of endodontics*, 2016, vol. 42, no 9:1377-1384.
85. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, et al. Efecto directo de los medicamentos intracanales en la supervivencia de las células madre de la papila apical. *J Endod*. 2012, 38, 1372–5. vol. 38, no 10.1372-1375.
86. Shah, N., Logani, A., Bhaskar, U., & Aggarwal, V. Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. *Journal of endodontics*, 2008, vol. 34, no 8:919-925.
87. Sun HH, Jin T, Yu Q, Chen FM. Biological approaches toward dental pulp regeneration by tissue engineering. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 2011, vol. 5, no 4: e1-e16.
88. Suzuki S, Sreenath T, Haruyama N, Honeycutt C, Terse A, Cho A, Kohler T, Müller R; Goldberg M, Kulkarni AB. Dentine sialoprotein and dentine phosphoprotein have distinct roles in dentine mineralization. *Matrix Biology*, 2009, vol. 28, no 4: 221-229.
89. Taha, N. A, Abdulkhader, S. Z. Pulpotomy with Biodentine in Symptomatic Young Permanent Teeth with Carious Exposure. *Journal of endodontics*, 2018, vol. 44, no 6: 932-937.
90. Tran, X. V., et al. Effect of a calcium-silicate-based restorative cement on pulp repair. *Journal of dental research*, 2012, vol. 91, no 12: 1166-1171.
91. Torabinejad M (Editor). *Mineral Trioxide Aggregate: Properties and Clinical Applications*. Ed. Willey Blackwell. 2014. Oxford. UK
92. Trevino, E. G., Patwardhan, A. N., Henry, M. A., Perry, G., Dybdal-Hargreaves, N., Hargreaves, K. M., & Diogenes, A. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *Journal of endodontics*, 2011, vol. 37, no 8: 1109-1115.
93. Trujillo-Hernández, M., Flores-Ventura, R. E., García-González, L., Hernández-Torres, J., Zamora-Peredo, L., & Suárez-Franco, J. L. Estudio

- comparativo de la bioactividad de dos materiales biocerámicos. *Odvotos International Journal of Dental Sciences*, 2019, vol. 21, no 2: 73-81.
94. Uesrichai, N., Nirunsittirat, A., Chuveera, P., Srisuwan, T., Sastraruji, T., Chompu-inwai, P. Partial pulpotomy with two bioactive cements in permanent teeth of 6- to 18-year-old patients with signs and symptoms indicative of irreversible pulpitis: a noninferiority randomized controlled trial. *International endodontic journal*, 2019, vol. 52, no 6:749-759.
95. Vallés, M., Mercadé, M., Durán-Sindreu, F., Suarez, C., & Roig, M. Análisis espectrofotométrico de la decoloración dental inducida por MTA blanco y Biodentine. *Endodoncia (Madr.)*, 2014:111-115.
96. Vidal, K, Martin, G, Lozano, O, Salas, M, Trigueros, J, Aguilar, G. Apical Closure in Apexification. A Review and Case Report of Apexification Treatment of an Immature Permanent Tooth with Biodentine *Journal of endodontics*, 2016, vol. 42, no 5:730-734.
97. Weiwei P, Weining L, Wanyin Z, Long J, Lifen L, Jiang C, Yaqin Z. Efecto del silicato tricálcico sobre la proliferación y la diferenciación odontogénica de las células de la pulpa dental humana. *Revista de Endodoncia*. Volumen 37, Número 9, septiembre de 2011: 1240-1246.
98. Yepes Delgado, F. L. and Castrillón Yepes, C. A. El hidróxido de calcio, como paradigma clínico, es superado por el agregado de trióxido mineral (MTA). *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*, 25(1). Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/odont/article/view/11166>. Consultado en febrero 2020.
99. Zhai, S., Wang, Y., Jiang, W., Jia, Q., Li, J., Wang, W., & Ni, L. Nematic human dental pulp fibroblasts promote human dental pulp stem cells migration. *Experimental cell research*, 2013, vol. 319, no 10:1544-1552.