

Regeneración de la pulpa dental. Una revisión de la literatura.

Regeneration of the dental pulp. A review of the literature.

Esteban Astudillo-Ortiz*

RESUMEN

El objetivo del presente artículo es la revisión de la literatura desde enero 2013 hasta diciembre 2017 con el fin de encontrar el enfoque actual de la ingeniería de tejidos para regenerar la pulpa dental. Se realizó una revisión bibliográfica en diciembre de 2017 en el motor de búsqueda PubMed utilizando los descriptores: *dental regeneration, pulp regeneration* y *dental pulp regeneration*. La tendencia de estos últimos cinco años está dirigida mayormente al estudio de las células madre y pocos de estos estudios se han enfocado en las moléculas de señalización. Se concluyó que las DPSC fueron las más utilizadas, los escasos estudios de andamios utilizaron colágeno, a coágulo sanguíneo, plasma rico en plaquetas y una diversidad de moléculas de señalización donde prevalece el uso de fragmentos de dentina en sus diferentes formas; se utilizó un número similar de estudios *in vivo* e *in vitro*.

Palabras clave: Pulpa dental, regeneración, ingeniería de tejidos.

ABSTRACT

The aim of this paper is the literature review since January 2013 until December 2017 in order to find the current approach of tissue engineering to regenerate dental pulp. A bibliographic review was made on December 2017 in the PubMed search engine using the descriptors: dental regeneration, pulp regeneration and dental pulp regeneration. The trend of the last five years is mainly directed to the study of stem cells and few of these studies have focused on signaling molecules. It was concluded that the DPSC were the most used, scant scaffolding studies used collagen, a blood clot, platelet-rich plasma, and a variety of signaling molecules where the use of dentine fragments in their different forms prevails; a similar number of in vivo and in vitro studies were used.

Key words: Dental pulp, regeneration, tissue engineering.

INTRODUCCIÓN

La terapia de reemplazo es el concepto que se ha venido utilizando últimamente en la odontología contemporánea, en donde se elimina completamente el tejido inflamado o infectado y se sustituye por un material inerte que le permita al diente afectado recuperar algunas de sus funciones como la estética, masticación, fonación y deglución; pero no considera otras propiedades que eran desempeñadas por el órgano perdido como son: la sensibilidad, defensa, regeneración, mantención de la vitalidad y la homeostasis. Debido a esto, los esfuerzos de la investigación se han volcado hacia la búsqueda de una alternativa que pueda cubrir estos requerimientos, y al momento se ha encontrado la mejor opción en la

ingeniería de tejidos, con el objetivo de regenerar las estructuras perdidas basándose en su tríada: células madre, andamios y moléculas de señalización.^{1,2}

La terapia regenerativa, mediante ingeniería de tejidos en los últimos años, ha tenido un gran avance con resultados prometedores en las diferentes áreas de la medicina, dentro de estas, la odontología no ha quedado relegada y ha emprendido el desarrollo de diferentes técnicas para regeneración de los tejidos dentarios, logrando avances notables en las técnicas existentes y la aparición de nuevos mecanismos para lograrlo. La ingeniería de tejidos en odontología, conocida también como terapia endodóncica basada en células madre, está caracterizada por un enfoque empírico y al mismo tiempo la investigación básica sobre células madre pulpares está bien documentada, al momento no se ha conseguido vincular estos dos procesos investigativos: la experimentación fase I y la terapia clínica.³ La cantidad de información generada es muy variada y se distribuye a través de un amplio campo de posibilidades debido al interés generado en las diferentes áreas del conocimiento, estos novedosos tratamientos

* Odontólogo, Especialista en Endodoncia, Magister en Investigación de la Salud, Doctorado en Bioingeniería de tejidos medicina regenerativa y células madre. Departamento de Histología y Endodoncia de la Facultad de Odontología Universidad de Cuenca, Azuay, Ecuador.

Recibido: 24 Febrero 2018. Aceptado para publicación: 02 Noviembre 2018.

se encuentran dispersos, en algunos casos permanecen desconocidos y en otros olvidados, razón por la cual, el objetivo del presente artículo es la revisión de la literatura existente desde enero 2013 hasta diciembre 2017 para encontrar el enfoque actual de la ingeniería de tejidos para regenerar la pulpa dental, por lo que este trabajo va enfocado a recopilar la mayor parte de esa información, cuantificarla y ponerla a disposición como un resumen en cuanto a la tendencia actual y la gama de posibilidades existentes al momento con respecto a este tema.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica en diciembre de 2017 en el motor de búsqueda PubMed utilizando los descriptores: *dental regeneration*, *pulp regeneration* y *dental pulp regeneration*; se utilizaron los filtros: 5 últimos años, full text, idioma inglés; los tipos de artículo revisados fueron: ensayo clínico, estudio comparativo. Como resultado de esto se obtuvieron 116 artículos, de los cuales mediante revisión manual *ad-hoc* se seleccionaron 20 que cumplieron con los aspectos relacionados con regeneración pulpar o a su vez permitían los medios relacionados para obtenerla. Se incluyeron todos los artículos relacionados con ingeniería tisular y su tríada: células madre, andamios y factores de crecimiento para la regeneración del tejido pulpar y se excluyeron los artículos relacionados con cierre apical, protección pulpar directa o indirecta, uso de células madre o tejido pulpar para regenerar otros tejidos dentarios o no dentarios, y aquéllos que utilizaron hidróxido de calcio o mineral trióxido agregado como concepto de regeneración diferente al enfoque buscado.

RESULTADOS

Luego de la lectura de los artículos encontrados y basándonos en la tríada de la ingeniería de tejidos se encontró que la tendencia de estos últimos cinco años está dirigida mayormente al estudio de las células madre y pocos de estos estudios se han enfocado en las moléculas de señalización (Figura 1 y Cuadro I).

Células madre

Las células madre generalmente se definen como células clonogénicas capaces de auto-renovación y diferenciación de múltiples linajes; las células madre postnatales se han aislado de varios tejidos, incluida la médula ósea, el tejido neural, la piel, la retina y el epitelio dental;⁴ se pueden clasificar en células madre dentales, que

incluyen: las células madre de la pulpa dental (DPSC), células madre de los dientes deciduos humanos exfoliados (SHED) y las células madre de la papila apical (SCAP); así como células madre orales no dentales, incluidas las células madre del folículo dental (DFSC), células madre del ligamento periodontal (PDLSC), células madre mesenquimales gingivales (GMSC), las células madre de la mucosa oral (OMSC) encontradas en lámina propia de la encía humana adulta, células madre mesenquimales de la médula ósea (CMAMM) de huesos orofaciales, células madre derivadas del periostio (PSC) y células madre derivadas de glándulas salivales (SGSC).⁵ En la actual revisión además se utilizaron, para regenerar tejido pulpar, células madre de origen no oral ni dentario como es el caso de las células craneales de la cresta neural (CNCC), células madre derivadas de los adipocitos (ADSC) y las células endoteliales de la vena umbilical (HUVEC).

Como resultado de la revisión se pudo observar que la tendencia en estos últimos cinco años fue estudiar las DPSC seguidas de las BMSC y las SCAP, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* con despuntes de ambos en diferentes épocas (Figura 2A y 2B y Cuadro I). Estos estudios se enfocaron mayormente en la diferenciación de las células seguido de estudios de producción y mineralización de matriz dentinaria (Figura 3).

Células madre de origen dentario

Células madre de la pulpa dental (DPSC). Son células altamente proliferativas y de linaje múltiple, capaces de diferenciarse en subpoblaciones variadas incluyendo los odontoblastos,⁴ se consideran una población prometedora de células en odontología regenerativa y se ha demostrado que producen tejidos similares a los de

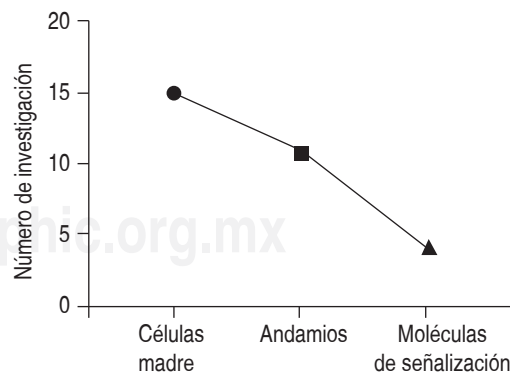


Figura 1. Tendencia actual de la ingeniería de tejidos para regenerar pulpa dental.

Cuadro I. Tendencia actual de la ingeniería de tejidos para restaurar tejido pulpar.

Célula	Andamio	Moléculas de señalización	Objetivo	Nueva aplicación	Modelo	Autor y año
DPSC	-	-	Comportamiento	Dentina, EDTA, Pasta doble antibiótica (DAP)	<i>In vitro</i>	Kim 2015 ⁹
DPSC-PDLSC	-	-	Diferenciación	Hipoxia	<i>In vitro</i>	Zhou 2014 ¹³
CNCC-DPSC	-	TMD	Diferenciación	TDM	<i>In vitro-in vivo</i> (ratones)	Chen 2015 ¹⁶
ADSC-BMSC-DPSC	-	Ácido ascórbico, β -glycerofosfato, dexametasona	Producción de matriz	-	<i>In vivo</i> (ratas)	Davies 2014 ⁶
DPSC-HUVEC	-	DMC	Vascularización, diferenciación, comportamiento	HUVEC	<i>In vivo</i> (ratones)	Dissanayaka 2014 ¹⁵
-	-	EGF-NGF	Vascularización	-	<i>In vivo</i> (ratas)	Furfaro 2014 ²¹
DPSC	-	nano-58S BG	Diferenciación y Producción de matriz	Vidrio bioactivo	<i>In vitro</i>	Gong 2014 ²²
DPSC-PDLSC	-	-	Diferenciación	-	<i>In vitro</i>	Hakki 2014 ¹⁴
HUVEC-DPSC-BMSC	Colágeno	VEGFR2	Vascularización	Plugs de Matrigel	<i>In vitro</i>	Janebodin 2013 ⁷
DPSC-SHED	-	2-mercaptoetanol	Diferenciación	-	<i>In vitro</i>	Kushnerev 2016 ¹²
DFPC-SCAP	-	TMD	Diferenciación	-	<i>In vitro-in vivo</i> (ratón)	Lijuan 2013 ¹⁰
BMSC	-	Dexametasona, β -glicerofosfato, Dihidroxitamina B3	Producción de matriz	-	<i>In vivo</i> (perro)	Obeid 2013 ¹⁷
-	PRP-Coágulo sanguíneo	-	Vascularización	Pasta triple antibiótica (TAP)	<i>In vivo</i> (perro)	Rodríguez-Benítez 2015 ¹⁹
SCAP	-	-	Comportamiento	Factor nuclear I C (NFIC)	<i>In vitro</i>	Zhang 2013 ¹¹
DPSC	-	-	Comportamiento	Dientes fracturados	<i>In vivo</i> (rata)	Shima 2012 ⁸
SCAP	-	Albúmina de suero bovino (BSA)	Producción de matriz	Nanopartículas de quitosan	<i>In vitro</i>	Shrestha 2014 ²
DPSC	Colágeno	Factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2), VEGF, PDGF	Vascularización	Microesferas de gelatina	<i>In vivo</i> (rata)	Srisuwan 2012 ²³
-	PRP-coágulo sanguíneo	-	Comportamiento	-	<i>In vivo</i> (perro)	Zhang 2014 ²⁰

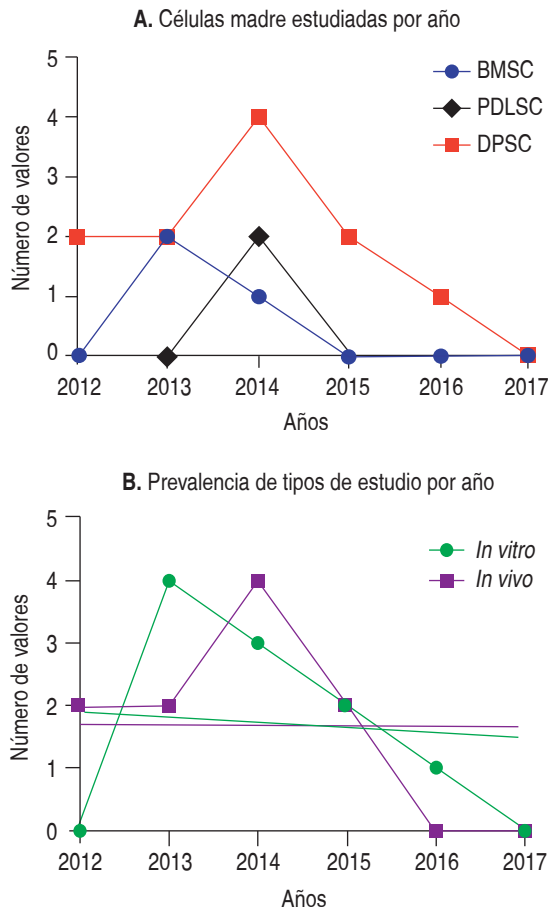


Figura 2. Tendencia del tipo de estudios y de células por año. A) número de estudios *in vivo* e *in vitro* realizados en los últimos cinco años. B) prevalencia de estudios de los diferentes tipos de células madre por año.

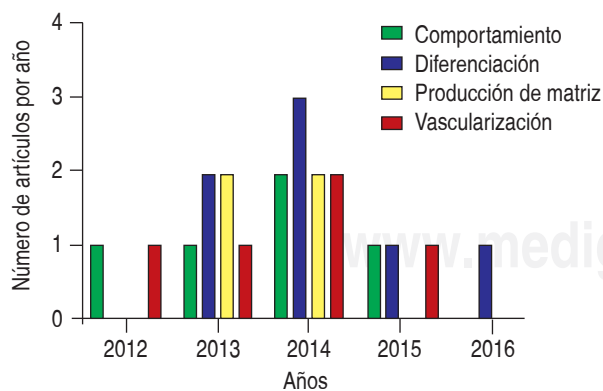


Figura 3. Objetivo de los estudios de ingeniería de tejidos pulpaes realizados en los cinco últimos años.

la dentina y pulpa después de la implantación *in vivo*.⁴ Según Davies en 2014, las DPSC tienen un potencial de producción de matriz mineralizada significativamente mayor que las BMSC y las ADSC.⁶ Además, tienen la capacidad angiogénica y formadora de células tipo pericito, que según Janebodin es VEGFR-2 dependiente.⁷ Dentro de sus ventajas se señala que pueden obtenerse fácilmente, incluso de porciones de corona de incisivos fracturados⁸ y se ha probado la adhesión de las DPSC a la dentina mediante el uso de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y diferentes concentraciones de una pasta doble antibiótica obteniendo como resultado que el uso de 1 mg/mL de pasta doble antibiótica seguida de 10 minutos de irrigación con EDTA no produce efectos negativos en las DPSC y aumenta significativamente su adhesión a la dentina.⁹

Células madre de la papila apical (SCAP). Son células progenitoras que pueden diferenciarse en varios tipos periodontales incluyendo cementoblastos, osteoblastos, neuronas y adipocitos,¹⁰ se ha sugerido que muestran un potencial regenerativo tisular superior en comparación con otras células madre dentales, en parte debido a su derivación del desarrollo de dientes permanentes.¹¹

Células madre de los dientes deciduos humanos exfoliados (SHED). Presenta similitudes en la plasticidad con las DPSC en una única situación reportada, donde ambos fueron extraídos del mismo donante en un estudio realizado por Kushnereva en 2016.¹²

Células madre orales no dentales

Células madre del ligamento periodontal PDLSC. Los efectos del nivel de oxígeno se han probado en las DPSC y PDLSC para analizar las capacidades de diferenciación y pluripotencia, demostrándose que la hipoxia aumenta estas propiedades.¹³ Hakki en 2015 concluyó que las DPSC tienen una alta proliferación y actividad de telomerasa comparada con las PDLSC por lo que advierte que tienen un comportamiento celular diferente, lo cual debe ser considerado en futuras investigaciones.¹⁴

Células madre del folículo dental DFPC. Las DPSC residen en la región de la microvasculatura de la pulpa dental e interactúan con las células perivasculares,^{10,15} según la investigación realizada por Chen en 2015 son la primera fuente de células madre con alto potencial de diferenciación en odontoblastos,¹⁶ pudiendo diferenciarse mediante la acción de TMD. Asimismo indica que las DFPC poseen perfiles de proteínas más similares a las CNCC que a las DPSC, que incluyen colágeno 1, factor de crecimiento transformante beta 1, osteopontina, neu-

rofilamento y proteína 1 de la matriz de dentina. Según el estudio de Chen en 2015 poseen un alto potencial odontogénico, superior al de las SCAP en estudios *in vitro*.¹⁶ Según Lijuan, luego de realizar estudios *in vivo* e *in vitro* concluye que podrían ser un sustituto para las SCAP en la regeneración de tejidos de tipo dentinario.¹⁰

Células madre de la médula ósea (BMSC). Pueden diferenciarse en múltiples linajes mesenquimales, son candidatos celulares putativos para ingeniería de diente y tejido óseo.¹⁷ Según Obeid en 2013 las BMSC autólogas son capaces de promover la formación de tejidos duros después de los procedimientos de protección pulpar directa.¹⁷ Los estudios clínicos en animales sugieren que el efecto de las BMSC no está únicamente limitado al reemplazo de las células dañadas sino también guían la regeneración por múltiples efectos en las células residentes del tejido, incluyendo el aumento de la vascularización y la producción de factores de crecimiento.¹⁷

Células madre no orales y no dentales

Células craneales de la cresta neural (CNCC). Es una población celular transitoria derivada de la cresta neural durante las primeras etapas de la embriogénesis de vertebrados, migran extensamente y dan lugar a una amplia variedad de tipos de células diferenciadas, como neuronas periféricas, células gliales, melanocitos, células endocrinas y células precursoras mesenquimales. Durante el desarrollo craneofacial, las CNCC migran ventralmente, acumulándose y proliferando en el lado lateral y ventral de la cabeza, y producen una serie de hinchazones conocidas como arcos branquiales. Los dientes se desarrollan en el proceso frontonasal, que forma la parte maxilar o distal de la mandíbula superior, y el primer arco branquial, que da lugar a toda la mandíbula o mandíbula inferior y la parte proximal de la mandíbula superior. Los dientes son órganos ectodérmicos que se desarrollan a partir de interacciones recíprocas secuenciales entre las células epiteliales orales y las células mesenquimales derivadas de la cresta neural craneal.¹⁶ Poseen un potencial odontogénico igual al de las SCAP y menor al de las DFPC.¹⁶

Células madre derivadas de los adipocitos ADSC. Las células madre derivadas de tejido adiposo (ADSC) representan una fuente abundante de Células madre mesenquimales (MSC) que se pueden aislar en cantidades relativamente grandes bajo anestesia local con una incomodidad mínima para el paciente.⁶

Células endoteliales de la vena umbilical HUVEC. Las células endoteliales podrían ser una fuente importante de moduladores del desarrollo de pulpa-dentina

y la angiogénesis. Recientemente demostramos que el cocultivo de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) con DPSC mejora la diferenciación osteo/odontogénica y la angiogénesis en cultivos monocapa.¹⁵ Dissanayaca en 2014 concluyó en su estudio que las HUVEC asociadas a las DPSC utilizando una técnica scaffold-free y adicionando microesferas de tejido dentinario cuando se trasplantan *in vivo* pueden dar lugar a tejido vascularizado similar a la pulpa dental.¹⁵

Andamios

La matriz extracelular (ECM) es una intrincada red de proteínas nanofibrosas que proporcionan anclaje y una guía biológica para regular el comportamiento celular. En ingeniería de tejidos, el papel del andamio es actuar como un ECM biomimético para retener las moléculas bioactivas en su estructura para orquestar la proliferación celular, la migración y la diferenciación de la misma manera que la ECM natural.¹⁸ En la presente revisión se encontró un reducido número de investigaciones asociadas a andamios, de las cuales se destacan las expuestas a continuación:

Coágulo sanguíneo. La inducción de hemorragia para formar un coágulo sanguíneo en el interior del conducto radicular brinda un andamio que ayuda al crecimiento de nuevo tejido en el espacio vacío del conducto. El coágulo sirve como matriz para la migración de células progenitoras desde la papila apical hacia el canal radicular.¹⁹

Colágeno y plasma rico en plaquetas (PRP) otros potenciales andamios para endodoncia regenerativa han sido propuestos, como es el caso del colágeno y el plasma rico en plaquetas.¹⁹ Un estudio realizado por Rodríguez-Benítez en 2015 concluyó que el uso de una triple pasta antibiótica como desinfectante y PRP como andamio muestra ser útil en procedimientos de revascularización.¹⁹ Según Zhang en 2014, cuando se lo inyecta en el interior del tejido pulpar la activación del PRP inyectado por el colágeno endógeno dentro del tejido puede proporcionar una liberación más sostenida de factores de crecimiento en un patrón natural.²⁰

Moléculas de señalización

Hasta la fecha, varios factores de crecimiento y moléculas de señalización han demostrado participar en la regulación de la formación de pulpa y dentina, estas moléculas pueden afectar el proceso metabólico de los tejidos de la pulpa dental y las células madre, lo que en última instancia conduce a la formación de tejido duro. En cuanto a los

estudios revisados, las moléculas de señalización fueron los componentes menos estudiados en estos cinco años (Figura 1 y Cuadro I). A continuación, se detallan las moléculas utilizadas en dichos estudios:

Matriz dentinaria tratada (TDM) consiste en fragmentos de dentina lavada en agua desionizada y EDTA.¹⁶ La TDM se utiliza para imitar el microambiente odontogénico.¹⁶ TDM humana fue positivo para las moléculas que fueron importantes en el desarrollo de los dientes, como COL-1, DSP, TGF- β 1, DMP-1, biglicano y decorina.¹⁶ Si bien no es una molécula como tal, las proteínas funcionales y los factores que existían en la dentina natural se podían preservar en TDM, proporcionando así el microambiente inductor. La aplicación de TDM a diferentes tipos de células indiferenciadas les provee un microambiente favorable para permitir una diferenciación en odontoblastos como se observa en el estudio de Chen en 2015.¹⁶

Componentes de la matriz dentinaria (DMC) consiste en la extracción y pulverización de dentina para luego ser sometida a la aplicación de EDTA por 14 días. Recientemente se ha descrito un método más fisiológicamente preciso para inducir la diferenciación dentogénica en cultivos de células *mesenchymal stem cells* (MSC)/progenitoras implica la suplementación de una mezcla heterogénea de factores de crecimiento, moléculas bioactivas y nucleadores minerales derivados de la matriz de la dentina.⁶

Factor de crecimiento nervioso (NGF) es un factor neurotrófico esencial para el desarrollo, crecimiento, supervivencia, diferenciación y mantenimiento de las neuronas simpáticas y sensoriales, incluidas las de la pulpa dental.²¹ La evidencia emergente indica que el NGF puede tener un efecto fisiológico más amplio que la regulación de las funciones neuronales. Los estudios demuestran que el NGF está involucrado en la curación del tejido óseo mediante la activación de los osteoblastos, la formación de dentina tubular mediante la estimulación de preodontoblastos y la mejora de la proliferación y diferenciación de las PDLSC.²¹ Los estudios *in vitro* demuestran que las fibras nerviosas crecen selectivamente sólo en un ambiente local que contiene NGF y muestran una orientación preferencial después de gradientes de concentración de NGF.²¹ El estudio de Furfaro en 2014 parece apoyar la idea de que, además de las funciones relacionadas con la neurobiología dental, el NGF puede influir en el tiempo, la secuencia y la posición de numerosos fenotipos de células dentales localizados en la curación de la pulpa dental, es decir mejora la organización de las células pulpares.²¹

Factor de crecimiento epidérmico (EGF) el EGF potencia la proliferación celular y la diferenciación de células epidérmicas y epiteliales, fibroblastos y células derivadas de hueso y el cartílago durante el crecimiento, la maduración y la cicatrización. Tras un traumatismo dentoalveolar, se especula que el EGF circulante se libera de las plaquetas durante la formación del coágulo sanguíneo, donde media el reclutamiento de las células precursoras de PDLSC y su proliferación. A medida que maduran las células precursoras de PDLSC, el papel del EGF cambia para regular la diferenciación de las células formadoras de tejido duro y sus actividades sintéticas.²¹ Furfaro en su estudio realizado en 2014 concluye que el EGF mejora la vascularización pulpar.²¹

Nano-sized 58S bioactive glass (nano-58S BG), el vidrio bioactivo (BG) es un tipo de biomaterial basado en silicato de calcio altamente biocompatible, osteoinductivo y osteoconductor, se ha aplicado en el tratamiento de la periodontitis, de defectos óseos quísticos maxilares y la implantación. Los estudios han demostrado que BG regula el comportamiento de los osteoblastos al alterar la expresión de varios genes relativos, estos genes tienen una función importante en la proliferación celular, la diferenciación y la formación de la matriz ósea.

Además, los productos iónicos de la disolución de BG tienen una función indispensable. En los últimos años, varios investigadores han descubierto que las partículas de GS de sol y gel nanométricas poseen un área superficial específica más alta, un tamaño más regular y una mejor bioactividad en comparación con las partículas de BG de tamaño micrométrico tradicional. La dentina y la generación de hueso necesitan muchos componentes comunes, como las proteínas de la matriz tisular y los factores de transducción de señal celular. Gong en 2013 concluye que la expresión de genes relacionados con la diferenciación odontogénica y la mineralización de las DPSC fue significativamente mejorada con la aplicación de vidrio bioactivo, especialmente con la molécula conocida como nano-58S BG lo que la convierte en una alternativa prometedora para la regeneración del complejo pulpo dentinario.²²

Factor de crecimiento vascular endotelial 2 (VEGFR 2) según Janebodin en 2013 la capacidad de las DPSC para inducir la angiogénesis depende del VEGFR 2, las DPSC potencian la angiogénesis secretando ligandos de VEGF y asociándose con vasos que se asemejan a células de tipo pericito.⁷

Albúmina de suero bovino (BSA) ha sido ampliamente estudiado como una proteína modelo para los estudios de administración de fármacos.²

DISCUSIÓN

Si bien la tendencia de estudiar la tríada de ingeniería tisular en ensayos clínicos y estudios comparativos tuvo una elevada proporción de investigaciones en el año 2014, puede percibirse un descenso notable en los años siguientes llegando a ser nulos en el 2017 (*Figuras 2 y 3 y Cuadro I*), esto probablemente se deba a que estas terapias continúan en experimentación fase uno y la aparición de nuevas posibles combinaciones en esta tríada probablemente sean la causa de que no exista el salto traslacional hacia la aplicación clínica.

En cuanto a la elevada prevalencia de estudios realizados sobre células madre con respecto a los andamios y las moléculas de señalización podría deberse a que las primeras son independientes, y podrían estudiarse por sí solas sin la necesidad de los otros dos componentes, mientras que los andamios y las moléculas de señalización están destinados a generar un ambiente en el cual puedan desenvolverse las células, por lo que son raros los casos en que se estudian por separado.

Los resultados obtenidos en este estudio permiten observar la disminución de estudios comparativos y estudios clínicos en el campo de la regeneración pulpar mediante ingeniería tisular probablemente debido a la falta de investigación traslacional que permita llevar a la aplicación clínica los estudios experimentales fase 1, por lo que se sugiere emprender esfuerzos en implementar este tipo de exploraciones para poder dar el salto hacia el tan esperado cambio de paradigma desde la terapia sustitutiva a la ingeniería de tejidos.

CONCLUSIÓN

Podemos indicar que el enfoque actual de la ingeniería de tejidos para regenerar la pulpa dental priorizó los estudios en células madre en donde las DPSC fueron las más utilizadas, los escasos estudios de andamios utilizaron colágeno, a coágulo sanguíneo, plasma rico en plaquetas, y una diversidad de moléculas de señalización donde prevalece el uso de fragmentos de dentina en sus diferentes formas; se utilizó un número similar de estudios *in vivo* e *in vitro*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marí-Beffa M, Segura-Egea J. Regenerative endodontic procedures: a perspective from stem cell niche biology. *Journal of Endodontics*. 2017; 43 (1): 52-62.
2. Shrestha S, Diogenes A, Kishen A. Temporal-controlled release of bovine serum albumin from chitosan nanoparticle on the regulation of alkaline phosphatase activity in stem cells from apical papilla. *Journal of Endodontics*. 2014; 40 (9): 1349-1354.
3. Ove P. Translational Opportunities in Stem Cell-based Endodontic Therapy: Where Are We and What Are We Missing? *Journal of Endodontics*. 2014 April; 40(1): p. s82-s85.
4. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Gehron P, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs). *Proc Natl Acad Sci*. 2000; 97 (25): 13625-13630.
5. Bakopoulou A, About I. Stem cells of dental origin: current research trends and key milestones towards clinical application. *Stem Cells International*. 2016; 2016 (1): 1-20.
6. Davies O, Cooper P, Shelton M, Smith A, Scheven B. A comparison of the *in vitro* mineralisation and dentinogenic potential of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue, bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Metab*. 2015; 33 (4): 371-382.
7. Janebodin K, Zeng Y, Buranaphatthana W, Ieronimakis M, Reyes M. VEGFR2-dependent angiogenic capacity of pericyte-like dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2013; 92 (1): 524-535.
8. Shima H, Matsuzaka K, Kokubu H, Inoue T. Regenerative capability of dental pulp cells after crown fracture. *Dental Traumatology*. 2012; 29 (1): 29-33.
9. Kim KW, Yassen H. The effects of radicular dentine treated with double antibiotic paste and ethylenediaminetetraacetic acid on the attachment and proliferation of dental pulp stem cells. *Dental Traumatology*. 2015; 31 (1): 374-379.
10. Lijuan G, Jie L, Xiangchen Q, Mei Y, Wei T, Hang W et al. Comparison of odontogenic differentiation of human dental follicle cells and human dental papilla cells. *Plos One*. 2013; 8 (4): 1-14.
11. Zhang J, Zhang Y, Lv H, Yu Q. Human stem cells from the apical papilla response to bacterial lipopolysaccharide exposure and anti-inflammatory effects of nuclear factor I C. *Journal of Endodontics*. 2013; 39 (11): 1416-1422.
12. Kushnereva E, Shawcross S, Hillarbyc M, JM Y. High-plasticity mesenchymal stem cells isolated from adult-retained primary teeth and autogenous adult tooth pulp. A potential source for regenerative therapies? *Archives of Oral Biology*. 2016; 62 (1): 43-48.
13. Zhou Y, Fan W, Xiao Y. The Effect of Hypoxia on the Stemness and Differentiation Capacity of PDLC and DPC. *BioMed Research International*. 2014; 2014 (1): 1-7.
14. Hakki S, Kayis A, Hakki E, Bozkurt B, Duruksu G. Comparison of MSCs Isolated from pulp and periodontal ligament. *Journal of Periodontology*. 2014, p. 1-17.
15. Dissanayaka W, Zhu L, Hargreaves K, Jin L, Zhang C. Scaffold-free prevascularized microtissue spheroids for pulp regeneration. *Journal of Dental Research*. 2014; 20 (10): 1-8.
16. Chen G, Sun Q, Xie L, Jiang Z, Feng L. Comparison of the odontogenic differentiation potential of dental follicle, dental papilla, and cranial neural crest cells. *Journal of Endodontics*. 2015; 3 (3): 1-9.
17. Obeid M, Saber S, Ismael A. Mesenchymal stem cells promote hard-tissue repair after direct pulp capping. *Journal of Endodontics*. 2013; 39 (5): 626-631.
18. Conde M, Chisini A, Demarco F. Stem cell-based pulp tissue engineering: variables enrolled in translation from the bench to the bedside, a systematic review of literature. *International Endodontic Journal*. 2016; 49 (1): 543-550.
19. Rodríguez-Benítez S, Stambolsky C, Torres-Lagares D. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using triantibiotic paste and platelet-rich plasma: a radiographic study. *Journal of Endodontics*. 2015; 41 (8): 1299-1304.

20. Zhang DCX, Bao X, Chen M. Histologic comparison between platelet-rich plasma and blood clot in regenerative endodontic treatment: an animal study. *Journal of Endodontics*. 2014; 40 (9): 1388-1393.
21. Furfaro F, Ang E, Lareu R, Murray K, Goonewardene M. A histological and micro-CT investigation in to the effect of NGF and EGF on the periodontal, alveolar bone, root and pulpal healing of replanted molars in a rat model - a pilot study. *Progress in Orthodontics*. 2014; 15 (2): 1-12.
22. Gong W, Huang Z, Dong Y, Gan Y. Ionic extraction of a novel nano-sized bioactive glass enhances differentiation and mineralization of human dental pulp cells. *Journal of Endodontics*. 2014; 40 (1): 83-88.
23. Srisuwan T, Tilkorn D, Al-Benna S. Revascularization and tissue regeneration of an empty root canal space is enhanced by a direct blood supply and stem cells. *Dental Traumatology*. 2012; 29 (2): 84-91.

Correspondencia:

Od. Esp. MSc. Esteban Astudillo-Ortiz
E-mail: esteban.astudillo@ucuenca.edu.ec