

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ESPECIALIDAD EN ENDODONCIA



**ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO RETROSPECTIVO DE ANDAMIOS
INTRACONDUCTO PARA TERAPIA ENDODÓNTICA
REGENERATIVA**

NO. DE REGISTRO 2022- 4

TESIS

QUE PRESENTA

C.D. KAREN MARIELA RUELAS GAXIOLA

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN ENDODONCIA

DIRECTORES

DR. ROSALÍO RAMOS PAYÁN

C.D.E.E. ADELINA ROCHA LÓPEZ



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



FINANCIAMIENTO

Beca Conacyt: 747013

DEDICATORIA

Dedico este trabajo especialmente a mis papás que han sido el pilar de mi vida y de mi formación académica y han creído en mí desde el inicio de este sueño, sin ellos definitivamente no sería lo que soy ahora, gracias por impulsarme a crecer y ser siempre mi apoyo firme e incondicional, para ustedes es este trabajo que representa todo mi esfuerzo, tiempo, entrega y amor.

Dentro de este apartado dirijo también este escrito a mi amiga del alma Janeth Aracely Araujo Pérez con quien viví la aventura de la licenciatura y compartí tantas cosas, juntas vivimos el anhelo de ser especialistas desde aquellos años y lo logramos, ella antes que yo llenándome de orgullo y aunque en este momento ella ya no está en este mundo para compartir esta meta cumplida conmigo, definitivamente ha sido y será parte de ella.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a Dios por poner los medios para ingresar a este posgrado y darme las fuerzas para culminarlo, pude ver su mano a lo largo de estos años hasta en los detalles más pequeños, a El mismo le doy las gracias por la familia en la que me permitió nacer, los padres que tengo han confiado en cada sueño y meta que me he propuesto y han sido parte de ella sin dudarle esforzándose junto conmigo; Mi hermano Carlos que me ha enseñado que con esfuerzo y dedicación puedes lograr lo que te propongas y mi hermana Minerva , mi mejor amiga y cómplice perfecta que en estos últimos tiempos me ha enseñado a ser valiente y nunca dejar de luchar, ella es el ejemplo perfecto, los amo con toda mi alma.

Sin duda tengo que agradecer a mi esposo, el valiente que aceptó casarse con una estudiante de posgrado, que no tiene tiempo para nada, vive a prisa, desvelada y desarreglada pero que lo ama tanto, gracias mi amor por todo tu apoyo, por escucharme y ser la voz que devolvía la calma en esos momentos cuando creía ya no poder más, por creer en mi y hacer mis sueños también tuyos, somos el mejor equipo, Dios me dio el mayor regalo contigo, TE AMO.

Gracias a mis compañeros de posgrado, que a lo largo del tiempo después de vivir tantas cosas juntos, se convierten en familia, cada uno ocupa un lugar especial en mi corazón, no cambiaría por nada a mi séptima generación UAS, aquí encontré amigos de esos que son para toda la vida.

Por último, quiero reconocer a cada uno de los maestros que fueron parte de mi formación académica, gracias por todo lo que aprendí de ustedes y por impulsarme a ser una especialista de calidad. Especialmente quisiera mencionar a la Dra. Mercedes Bermudez Cortés quien inició conmigo esta investigación y me guió durante gran parte del estudio, así mismo agradezco las contribuciones de mis asesores, directores de tesis y lectores críticos que formaron parte de esta revisión bibliográfica, gracias al apoyo de todos ustedes esta tesis pudo culminarse.

RESUMEN

El tratamiento pulpar para órganos dentales permanentes inmaduros que presentan necrosis resulta ser complicado, por ello un enfoque actual para estos casos es la terapia endodóntica regenerativa en la que se busca eliminar la sintomatología y promover el desarrollo radicular.

Dentro del procedimiento de revascularización las células madre y los factores de crecimiento juegan un papel trascendente, por esto se ha propuesto el uso de distintos andamios intraconducto que faciliten la migración y diferenciación celular para favorecer el éxito de este tratamiento.

El objetivo de esta revisión es proporcionar una descripción general de la triada de la ingeniería de tejidos, haciendo énfasis en los diferentes andamios naturales y sintéticos que se han investigado para su uso en terapia endodóntica regenerativa, su potencial para formar nuevos tejidos dentro del conducto radicular y las implicaciones clínicas que tiene su uso, para que faciliten la proyección de protocolos de revascularización endodóntica.

Palabras clave: “Regenerative Endodontics Therapy”, “immature permanent teeth”, “scaffold”, “pulp necrosis”, “root development”, “pulp revascularization”, “sintetic scaffold”, “natural scaffold”, “bioceramic scaffold”.

ABSTRACT

The pulp treatment for immature permanent dental organs that have necrosis turns out to be complicated, therefore a current approach for these cases is regenerative endodontic therapy in which is sought to eliminate symptoms and promote root development.

Within the revascularization procedure stem cells and growth factors play a transcendent role, Therefore, the use of different intraconduct scaffolding that facilitates cell migration and differentiation has been proposed to favor the success of this treatment.

The objective of this review is to provide a general description of the different natural and synthetic scaffolds that have been investigated for use in regenerative endodontic therapy, their potential to form new tissues within the root canal, and its clinical implications that facilitate the projection of endodontic revascularization protocols.

Key words: “Regenerative Endodontics Therapy”, “immature permanent teeth”, “scaffold”, “pulp necrosis”, “root development “, “pulp revascularization”, “sintetic scaffold”, “natural scaffold”, “bioceramic scaffold”.

INDICE

	Página
INDICE DE TABLAS	x
INDICE DE FIGURAS	xi
ABREVIATURAS.....	xii
1. INTRODUCCIÓN	15
2. NECROSIS PULPAR EN DIENTES PERMANENTES INMADUROS	17
3. TERAPIA ENDODÓNTICA REGENERATIVA (RET)	18
4. FACTORES DE CRECIMIENTO Y RET	20
5. CÉLULAS MADRE DE TEJIDOS DENTALES Y SU POTENCIAL REGENERATIVO	21
5.1. Células madre de la pulpa dental (DPSC)	24
5.2. Células madre de la papila apical (SCAP)	24
6. ANDAMIOS	25
6.1. Andamios derivados del hospedador.....	26
6.2. Andamios de origen natural.....	27
6.3. Andamios sintéticos	28
6.3.1. Poliméricos.....	28
6.3.2. Péptidos autoensamblantes.....	29
6.4. Biocerámicos	30
7. ANTECEDENTES	32
8. JUSTIFICACIÓN.....	34
9. OBJETIVOS	35
9.1. Objetivo general.....	35
9.2. Objetivos específicos.....	35
10. MATERIALES Y MÉTODOS.....	36
10.1. Lugar de realización.....	36
10.2. Criterios de inclusión.....	36
10.3. Criterios de exclusión	36
11. RESULTADOS	37
11.1. Andamios derivados del hospedador.....	37
11.1.1. Coágulo Sanguíneo (BC)	37
11.1.2. Plasma rico en plaquetas (PRP).....	38

11.1.3.	Fibrina rica en plaquetas (PRF).....	39
11.2.	Andamios naturales.....	41
11.2.1.	Colágeno.....	41
11.2.2.	Alginato (ALG).....	42
11.2.3.	Ácido hialurónico (HA)	44
11.2.4.	Quitosano	46
11.2.5.	Seda	47
11.3.	Andamios sintéticos	48
11.3.1.	Ácido Poli Láctico (PLA)	48
11.3.2.	Ácido Poli Láctico-L (PLLA).....	49
11.3.3.	Polietilenglicol (PEG)	51
11.3.4.	Ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA)	52
11.3.5.	Péptidos autoensamblantes (AP).....	52
11.4.	Biocerámicos	55
11.4.1.	Fosfato de calcio.....	55
11.4.2.	VitroGel 3D.....	57
11.4.3.	IRoot™.....	58
12.	IMPLICACIONES CLINICAS	58
13.	CONCLUSIONES	80
14.	BIBLIOGRAFIA.....	81

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Criterios de identificación de MSC establecidos por ISCT	22
Tabla 2. Artículos seleccionados para la revisión bibliográfica	37
Tabla 3. ESTUDIOS IN VITRO	59
Tabla 4. ESTUDIOS IN VIVO	69
Tabla 5. ESTUDIOS CLINICOS	76

INDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Clasificación de Cvek	18

ABREVIATURAS

- AAE: Asociación Estadounidense de Endodoncistas
- RET: Terapia endodóntica regenerativa
- ESE: Sociedad Europea de Endodoncia
- HERS: Vaina epitelial de Hertwing
- CBCT: Tomografía computarizada de haz cónico
- TGF- β 1: Factor de crecimiento transformante β 1
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
- BMP: Proteína morfogénica ósea
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
- bFGF: Factor de crecimiento de fibroblastos
- IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina
- NGF: Factor de crecimiento nervioso
- SDF-1: Factor derivado de células estromales 1
- EDTA: Ácido etilendiaminatetraacético
- SC: Células madre
- MSC: Células madre mesenquimales
- DPSC: Células madre de la pulpa dental
- SCAP: Células madre de la papila apical
- SHED: Células madre de dientes humanos exfoliados
- PDLSC: Células madre del ligamento periodontal
- ABSMC: Células madre mesenquimales derivadas de hueso alveolar
- DFSC: Células madre del folículo dental
- TGSC: Células madre del germen dental
- BMSC: Células madre de médula ósea
- BC: Coágulo sanguíneo
- PRP: Plasma rico en plaquetas
- PRF: Fibrina rica en plaquetas
- MEC: Matriz extracelular

- HA: Ácido hialurónico
- ALG: Alginato
- PGA: Poliglicólico
- PLA: Ácido poliláctico
- FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos
- PLLA: Ácido Poli Láctico-L
- PEG: Polietilenglicol
- PLGA: Ácido poliláctico-co-glicólico
- iPSC: Células madre pluripotentes inducidas
- BCMA: Coágulo sanguíneo más material adicional
- hDPSC: Células de pulpa dental humana
- CA: Cinamaldehído
- SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único helicoidal
- TC: Tomografía computarizada
- pMEC: Matriz extracelular de pulpa dental
- G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos
- PVA: Alcohol polivinílico
- HAp: Hidroxiapatita
- nHAp: Nanohidroxiapatita
- Gel: Gelatina
- CNC: Nanocristales de celulosa
- PL: Lisado de plaquetas
- GC-TRS: Quitina de glicol biodegradable
- CH-AICa: Quitosano-calcio-aluminato
- $1\alpha, 25VD$: $1\alpha, 25$ -dihidroxivitamina D3
- PBMT: Terapia de fotobiomodulación
- CH-Ca: Quitosano-hidróxido de calcio
- SV: Simvastatina
- CFS: Fibroína de seda
- RGD: Péptido de Arginina-glicina-ácido aspártico

- SCF: Factor de células madre
- SF: Fibroína de seda
- USPIO: Óxido de hierro superparamagnético ultrapequeño
- DSPP: Sialofosfoproteína de dentina
- DMP1: Fosfoproteína ácida 1 de la matriz de dentina
- NF-SMS: Microesferas nanofibrosas esponjosas
- NF-PLLA: Nanofibras de ácido poli láctico-L
- NF: Nanofibras
- DXM: Dexametozona
- NF-MS: Microesferas nanofibrosas
- CEVUH: Células endoteliales de la vena umbilical humana
- AP: Péptidos anfífilos
- hUCMSC: Células madre mesenquimales del cordón umbilical humano
- POC: Poli citrato de octametileno
- CPP: Polifosfato de calcio
- MMP-3: Metaloproteínasa de matriz 3
- CPC: Fosfato de calcio
- ALP: Fosfatasa alcalina
- PCL: Poli- ϵ -caprolactona
- rBMSC: Células madre mesenquimales de médula ósea de rata
- MDP-1: Proteína 1 de la matriz dentinaria

1. INTRODUCCIÓN

Un diente erupcionado puede tardar en promedio tres años más para completar su desarrollo radicular, durante este periodo de tiempo la dentición en desarrollo tiene el riesgo de padecer inflamación y necrosis pulpar debido principalmente a traumatismos, anomalías dentales del desarrollo y caries (1). La pérdida de un diente permanente inmaduro puede provocar serias consecuencias como la pérdida de la función, alteración del desarrollo de los huesos maxilar y mandibular e interferencias con la fonética, la respiración y la masticación (2). Además, la colocación de implantes está contraindicada en pacientes en los que el desarrollo craneoesquelético no ha finalizado, ya que el crecimiento orofacial normal puede verse afectado (3).

Por lo anterior, la terapia endodóntica para los dientes permanentes que no han terminado su desarrollo radicular sigue siendo un reto para los endodoncistas. Además, su predisposición a fracturas (4), la dificultad para llevar a cabo la desinfección del conducto radicular (5) y el riesgo de extrusión de irrigantes (6) y materiales de obturación a los tejidos periapicales (7) son factores que comprometen su permanencia en cavidad oral por tiempo prolongado y dificultan su tratamiento.

El término endodoncia regenerativa fue adoptado por la Asociación Estadounidense de Endodoncistas (AAE) en 2007 (8), sin embargo este término ha causado controversias entre algunos autores ya que el tejido nuevo formado dentro del conducto no es tejido pulpar propiamente dicho por lo que la terapia endodóntica regenerativa (RET) se considera un tratamiento reparador y no regenerativo (9). Recientemente el concepto de 'revitalización' fue utilizado por la Sociedad Europea de Endodoncia (ESE) en 2016 y ha sido muy bien aceptado ya que se refiere a la formación de un tejido vivo nuevo sin hablar propiamente de la regeneración del tejido perdido (10). Los términos revascularización, revitalización y endodoncia regenerativa se utilizan en la literatura endodóntica como sinónimos.

La RET es una alternativa contemporánea a los procedimientos convencionales de apexificación en los casos en los que el grado de desarrollo radicular compromete la supervivencia del diente inmaduro, ya que a diferencia de la apexificación, la RET si

puede promover la maduración del órgano dental (11). Se define como el proceso de llevar células madre al espacio del conducto radicular y tiene como objetivo reformar el complejo pulpa-dentina para reemplazar los tejidos dentales comprometidos y permitir que continúe el desarrollo radicular. (12).

El tratamiento de revitalización emplea conceptos de bioingeniería tisular y tiene como fundamento la triada regenerativa que se compone de: 1)Células madre, que tienen el potencial de diferenciarse en células que integran distintos tipos de tejidos (13), 2)andamios que dan el soporte estructural para la formación del tejido nuevo (14)(15) y 3)factores de crecimiento que favorecen la quimiotaxis y migración celular (16). Se requiere que los componentes actúen en conjunto para poder alcanzar el objetivo de regenerar tejidos.

Desde la publicación del tratamiento de revascularización realizado por Iwaya para tratar un diente permanente inmaduro con periodontitis apical y tracto sinusal (17), se han propuesto nuevos protocolos y alternativas para realizar este procedimiento. Un análisis de datos del protocolo clínico de la RET ha revelado que tanto los protocolos como sus resultados varían considerablemente entre todos los estudios (18), por ello es sumamente complicado establecer un protocolo fijo.

Debido a la variabilidad de resultados en la RET, se han utilizado y se mantiene el estudio de diversos materiales para su uso como andamios intraconducto, existe una gran variedad de biomateriales naturales y sintéticos propuestos para el tratamiento de revascularización que muestran resultados prometedores y hacen necesario que prestemos especial atención al análisis de su uso en nuevos protocolos (19).

Los andamios son biomateriales tridimensionales sólidos y porosos que son diseñados con la finalidad de proporcionar una posición celular espacialmente conveniente, biodegradarse en tiempos controlados, promover interacciones celulares y permitir el transporte de nutrientes y factores reguladores sin ocasionar reacciones inflamatorias (19).

El objetivo de esta revisión es proporcionar una descripción general de los diferentes andamios naturales y sintéticos que se han investigado hasta el día de hoy para su

uso en terapia endodóntica regenerativa, su potencial para formar nuevos tejidos dentro del conducto radicular y sus implicaciones clínicas con el propósito de facilitar la proyección de protocolos actualizados para el tratamiento de revascularización endodóntica.

2. NECROSIS PULPAR EN DIENTES PERMANENTES INMADUROS

La etiología de la necrosis pulpar en dientes permanentes inmaduros es variable, estudios epidemiológicos muestran que la tercera parte de los niños y un cuarto de los adolescentes sufren algún traumatismo dental, por ello se clasifica como la causa principal de necrosis en este tipo de órganos dentales (20)(21), con una mayor incidencia de necrosis en traumatismos graves (22), además sabemos que durante estos incidentes la vaina epitelial de Hertwing (HERS) que es esencial durante el desarrollo radicular puede verse afectada (23). En segundo lugar se encuentran anomalías dentales como *dens evaginatus* que aunque su incidencia no es tan alta como otros padecimientos, su presencia causa necrosis pulpar en la mayoría de los casos (20) (24).

El suministro sanguíneo de los dientes inmaduros es mayor por la amplitud de su foramen apical, por lo que se sabe que sus mecanismos de defensa inmunológica son mejores que los de dientes con ápice cerrado, por ello podemos esperar que los dientes permanentes inmaduros requieran mayor tiempo para alcanzar un estado de necrosis en comparación con los dientes maduros (25).

Cuando los mecanismos del sistema inmunológico son vencidos, la fisiología de los tejidos pulpar y periapical pueden modificarse tal y como lo estableció Ricucci al mostrar los resultados histológicos de cortes realizados en dientes inmaduros con distintos diagnósticos pulpares, concluyendo en que en los dientes con pulpitis reversible se mantenía una estructura muy similar a los dientes sanos, mientras que los que tenían un diagnóstico de pulpitis irreversible mostraban una disminución de celularidad y discontinuidad o ausencia de la HERS. Además, en los dientes inmaduros con necrosis se observó biopelícula bacteriana, ausencia de HERS y no se

percibió la papila apical, lo cual debemos tener en consideración para los protocolos de regeneración endodóntica (26).

3. TERAPIA ENDODÓNTICA REGENERATIVA (RET)

La RET está indicada para los casos en los que el desarrollo radicular según la clasificación de Cvek se encuentren en etapa 1, 2 y 3 en los que la longitud y grosor de las paredes dentinarias del conducto radicular aún son deficientes y el foramen apical aún está muy abierto, por lo que no son candidatos para procedimientos de apexificación (27).

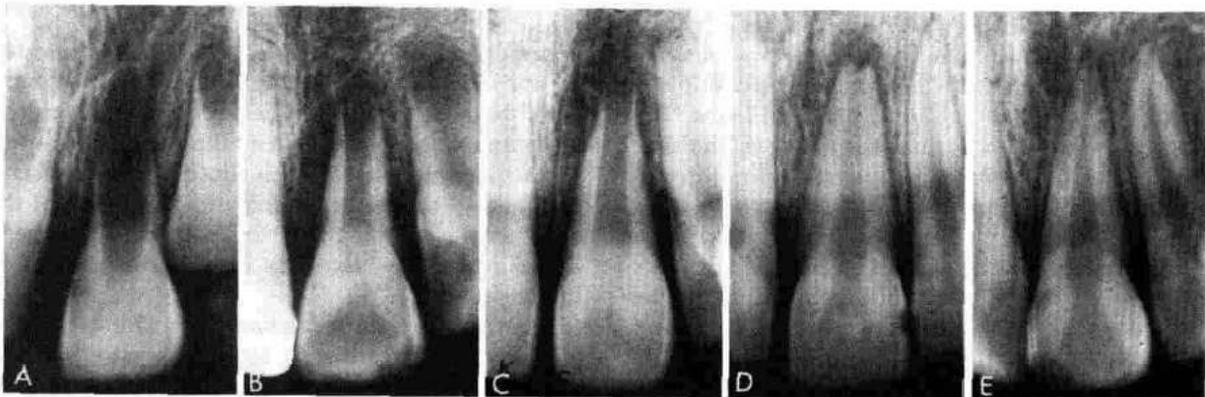


Figura 1. Clasificación de Cvek

(A) Etapa 1: <1/2 de desarrollo radicular, (B) Etapa 2: 1/2 de desarrollo radicular, (C) Etapa 3: 2/3 de desarrollo radicular, (D) Etapa 4: Desarrollo radiuclar completo y ápice abierto, (E) Etapa 5: Desarrollo radiuclar completo y ápice cerrado (27).

La Asociación Estadounidense de Endodoncistas (AAE) clasifica el éxito de los procedimientos de endodoncia regenerativa mediante tres medidas:

- 1) La eliminación de los síntomas y evidencia de curación ósea como objetivo principal,
- 2) el aumento del grosor de la pared radicular y / o aumento de la longitud de la raíz como objetivo secundario y por último 3) como objetivo terciario o deseable, la respuesta positiva a las pruebas de vitalidad (28).

Las revisiones sistemáticas recientes mostraron que la tasa de éxito para la resolución de la patología periapical fue logrado de manera confiable (91-94%) con RET, sin embargo los resultados del aumento del desarrollo radicular (80%) y el cierre apical (76%) han sido más variables (29)(30). Además otros estudios informan que se requiere tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) para establecer que el desarrollo radicular ocurrió correctamente (31) por lo que estos resultados pueden ser más variables ya que contamos con una mayor cantidad de estudios basados en resultados evaluados con radiografías bidimensionales, aun así sigue siendo un tratamiento viable para los dientes inmaduros con necrosis pulpar.

El tratamiento de revascularización puede realizarse con diferentes técnicas modificando el método tradicional, una de ellas es la revascularización libre de células o "homing cell" introducida por Kim en 2010 en la cual no se trasplantan células madre exógenas, solo se usan andamios y factores de crecimiento (32), y la revascularización con células en la que si se aplican células madre exógenas en conjunto con andamios y factores de crecimiento (33), incluso se recomienda el trasplante de células madre autólogas en esta terapia (34); No obstante, el realizar RET con células es un procedimiento más complejo y costoso (35) (36), por ello actualmente es más viable en la práctica clínica realizar los protocolos libres de células.

Las consideraciones clínicas del procedimiento de revascularización abarcan: 1) desinfección del sistema de conductos radiculares, 2) provisión de un andamio y migración de células madre y 3) un sellado coronal adecuado para prevenir la reinfección (37).

Cuando la desinfección y sellado se realizan correctamente, el tratamiento de revascularización depende de la diferenciación, proliferación y migración de células madre hacia el conducto radicular que se da a través de quimiotaxis y señalización celular, en las cuales los factores de crecimiento ocupan un lugar esencial para que se realicen de manera adecuada (16).

4. FACTORES DE CRECIMIENTO Y RET

Dentro de los factores de crecimiento importantes en regeneración pulpar podemos resaltar el papel del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) que se encuentra alojado en la dentina peritubular del conducto radicular (38) y que tiene la capacidad de promover la migración, proliferación y diferenciación de células pluripotentes en odontoblastos (39) por ello se recomiendan diferentes métodos de irrigación con la finalidad de exponer este factor de crecimiento y favorecer la regeneración (40).

Además de TGF- $\beta 1$ podemos mencionar entre los factores de crecimiento que ocupan un papel trascendente, al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que tiene potencial para promover la angiogénesis y la proliferación celular (16), los subtipos de proteína morfogénica ósea (BMP) con fuertes efectos osteoinductores y condrogénicos como BMP2, BMP4, BMP7 y BMP11, además BMP2 que también estimula la diferenciación de las células de la pulpa dental en odontoblastos (41), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que actúa en favor de la angiogénesis (16) al igual que el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) que promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos y cicatrización de heridas (42), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) que contribuye a la odontogénesis y la reparación del tejido dental (16), el factor de crecimiento nervioso (NGF) que juega un papel en la regulación de la morfogénesis y la inervación de los órganos dentales (43) y el factor derivado de células estromales 1 (SDF-1) que funciona como una quimiocina para las células madre hematopoyéticas, células estromales mesenquimales, y células inmunes (44).

La liberación de factores de crecimiento que se encuentran en la dentina radicular depende en gran medida del irrigante seleccionado y el tiempo de aplicación. Se conoce que los ácidos cítricos favorecen una liberación preferencial de factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en comparación con TGF- $\beta 1$, y TGF- $\beta 1$ es liberado preferentemente al utilizar ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) (45).

Ranc en el año 2018 estudió la exposición de tres factores de crecimiento mediante espectroscopia de Raman mejorada utilizando EDTA durante 5 y 20 minutos sobre dentina radicular, obteniendo un aumento considerable de TGF- β 1, seguido de bFGF y BMP-2 en comparación con la dentina no tratada con el quelante. Sin embargo la abundancia de TGF- β 1 se vió afectada más rápidamente en relación al aumento del tiempo de exposición del irrigante en comparación a bFGF y BMP-2 (46).

Actualmente existe el concepto de regeneración a través de localización celular, en la que se utilizan andamios en conjunto con factores de crecimiento seleccionados sin trasplantar células madre exógenas. La investigación realizada por Kim en 2010 representó el primer estudio que mostró que los tejidos similares a la pulpa podían obtenerse sin el trasplante de células madre, utilizando solamente bFGF, VEGF, NGF, PDGF y BMP7 individualmente o en combinación en conjunto con un andamio de colágeno dentro del conducto radicular de dientes humanos tratados endodónticamente sin obturación que fueron colocados subcutáneamente en ratones (32). Este estudio mostró el poder quimioatrayente de los factores de crecimiento para promover la migración y diferenciación de células madre endógenas y resaltó su papel en los procesos regenerativo.

5. CÉLULAS MADRE DE TEJIDOS DENTALES Y SU POTENCIAL REGENERATIVO

Las células madre (SC por sus siglas en inglés) se definen como células primitivas, no especializadas y pluripotentes del ser humano, las cuales presentan la capacidad de producir nuevas células madre y realizar diferenciación multidireccional en otras células con una función específica (47).

Freidstein y cols. obtuvieron las primeras células madre aisladas y caracterizadas de médula ósea en la década de 1970 (48), posteriormente a estas células se les llamo células madre mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés Mesenchymal Stem

Cells) (49), se consideran células troncales somáticas que se pueden encontrar en diferentes tejidos de un organismo adulto y también en fuentes neonatales.

La Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) ha establecido criterios para poder denominar a una célula como MSC (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**):

Tabla 1. Criterios de identificación de MSC establecidos por ISCT
Se resumen los 3 criterios principales para definir a una célula como MSC

Criterios para la identificación de MSC		
1. Adherencia al plástico en condiciones de cultivo estándar		
2. Fenotipo	Positivo (95%)	Negativo (2%)
	CD105	CD45
	CD73	CD34
	CD90	CD14 o CD11b
		CD79 o CD19
		HLA-DR
3. Diferenciación <i>in vitro</i>: osteoblastos, adipocitos, condroblastos (demostrado por tinción de cultivo celular <i>in vitro</i>)		

(50)

Estas células poseen un amplio potencial de diferenciación, capacidad de soporte hematopoyético y capacidad inmunoreguladora. Son células con capacidad de autorrenovación, no diferenciadas y son capaces de generar células que pueden diferenciarse al menos a un linaje particular (51). Debido a estas propiedades, existe gran expectativa, sobre su uso futuro en protocolos de terapia celular para la regeneración de tejidos.

Actualmente sabemos que este tipo de células pueden encontrarse también en la región orofacial (52). Aunque se han identificado una gran variedad de células madre en los tejidos orales, dentro de las células mesenquimales derivadas de tejidos dentales que pueden ocupar un papel en la regeneración de tejido pulpar podemos

mencionar a las células madre de la pulpa dental (DPSC por sus siglas en inglés), las células madre de la papila apical (SCAP por sus siglas en inglés), las células madre de dientes humanos exfoliados (SHED por sus siglas en inglés), las células madre del ligamento periodontal (PDLSC por sus siglas en inglés), células madre mesenquimales derivadas de hueso alveolar (ABSMC por sus siglas en inglés), células madre del folículo dental (DFSC por sus siglas en inglés) y células madre del germen dental (TGSC por sus siglas en inglés) (53)(54)(55). La mayoría de estos tipos de células madre han mostrado una tendencia a diferenciación osteoblástica y formación de tejido mineralizado (56).

Las SHED muestran una mayor capacidad de proliferación que las DPSC y tienen una multipotencia más alta que otras células madre, pueden diferenciarse en más linajes celulares, como odontoblastos, adipocitos, osteoblastos, hepatocitos, células neurales y endoteliales (57) (58). La limitante para su uso en la RET es que según los estudios *in vivo* realizados por diferentes autores al utilizar SHED en este procedimiento se ha obtenido un complejo dentino-pulpar incompleto y mayor mineralización con diferenciación osteoblástica (59) (60). En cambio, las PDLSC son capaces de dar lugar a linajes celulares que permitan la formación de células similares a osteoblastos, cemento, fibras de Sharpey, adipocitos y células formadoras de colágeno (59) (61). Por su parte las ABSMC tienen una proliferación similar a células madre de médula ósea (BMSC), han mostrado que presentan actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria, además de la capacidad de diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condroblastos (62).

En el caso de las DFSC, éstas pueden diferenciarse en osteoblasto, cementoblasto, hueso alveolar, tejidos similares a la dentina (63), ligamento periodontal, cemento, adipocito, condrocito, cardiomiocito, y células similares a neuronas(64) (59). Además, las TGSC se obtienen de los terceros molares humanos en la etapa de campana tardía del desarrollo dental, han mostrado que tienen una alta proliferación y el potencial de diferenciación adipogénica, condrogénica, osteogénica, odontogénica y neurogénica (65) (66).

Es de suma importancia entonces mencionar que las células con inclinación por formar tejido mineralizado intraconducto, no serían tan viables para su selección en los casos de RET en los que se trasplanten células al conducto radicular, sin embargo por el tipo de tejidos formados en RET libre de células en los que se provoca un coágulo sanguíneo (56) podemos pensar que PDLSC, ABSMC y DFSC podrían tener un papel importante en la formación del nuevo tejido. Para los casos de RET con células, DPSC y SCAP han mostrado mejores resultados en la formación de tejidos similares a pulpa por lo que serían más viables para su uso es este tipo de tratamiento (67) (68).

5.1. Células madre de la pulpa dental (DPSC)

En el año 2000 Gronthos y cols. identificaron las DPSC (69). Los estudios *in vitro* que han evaluado la capacidad de diferenciación de DPSC utilizando distintos factores de crecimiento en conjunto con andamios han mostrado que pueden incluir odontoblastos, osteoblastos, adipocitos, mioblastos, cardiomiocitos, células similares a neuronas y células similares a hepatocitos (70) (47) (71).

Aunque los estudios *in vivo* son más limitados existe evidencia que muestra su capacidad odontogénica, angiogénica y neurogénica (72). Según la revisión sistemática realizada por Bakhtiar en 2018 en la que analizó el papel de las células madre en la regeneración del complejo dentino-pulpar en estudios *in vivo* realizados en animales, el 52% de los estudios analizados utilizaron DPSC y obtuvieron resultados satisfactorios reportando formación de tejidos vascularizados e inervados y tejido similares a pulpa, dentina, ligamento periodontal, hueso y cemento (67).

5.2. Células madre de la papila apical (SCAP)

Las SCAP fueron identificadas por Sonoyama y cols. en 2006 (73). Estas células pueden diferenciarse en varios linajes celulares, odontogénicos, condrogénicos y osteogénicos, además de células adipogénicas, neurogénicas y hepatogénicas (74).

Se ha postulado que estas células tienen un papel importante en la formación radicular de dientes inmaduros, ya que su ubicación está en el ápice de éstos, rodeadas por el folículo dentario, la HERS y una capa rica en células que separa la papila apical de la pulpa dental (75), se puede creer que al inducir un coágulo de sangre intraconducto en los tratamientos de revascularización, las células madre pueden provenir principalmente de la papila apical (76), sin embargo en los casos de necrosis pulpar y ápice abierto se ha mostrado que estas estructuras se encuentran severamente dañadas o ausentes (26).

Las SCAP han mostrado tener mejor migración y mayor rapidez en proliferación y mineralización en comparación con DPSC por lo que son una opción viable para su uso en RET (68).

Ahora bien, podemos realizar un tratamiento de revascularización con o sin células madre trasplantadas pero no sin andamios, para ambas técnicas se requiere su uso obligatorio ya que es el responsable de brindar soporte y estructura a las células para la formación del nuevo tejido, así como también tiene la función de ser el portador y regulador de la liberación de los factores de crecimiento requeridos (77). Ya se ha reportado que los resultados en cuanto a la cantidad y calidad del tejido formado en la RET son superiores al usar andamios y factores de crecimiento que en ausencia de ellos (78). Por lo anterior centraremos nuestra atención en los diferentes tipos de andamios utilizados para el tratamiento de revascularización.

6. ANDAMIOS

Los andamios tienen un papel trascendente en la regeneración de tejidos, estos materiales deben cumplir con ciertas características para ser utilizados, ser biocompatibles evitando reacciones inmunológicas desfavorables (79), bioinertes o bioactivos provocando ninguna reacción o reacciones deseables, porosos que permitan la migración, adhesión y proliferación celular (80), imitar el microambiente del complejo dentino pulpar para favorecer la diferenciación de células madre a linajes

celulares deseados (81) (82) y ser biodegradables en tiempos adecuados para permitir el crecimiento del nuevo tejido en ese espacio (83). Pueden clasificarse de distintas maneras, según su estructura, sus propiedades o su origen (12) (19), en esta revisión se analizará cada andamio y se clasificará según su origen en 1) andamios derivados del hospedador, 2) naturales, 3) sintéticos y 4) biocerámicos.

6.1. Andamios derivados del hospedador

Estos andamios provienen del mismo paciente al que se aplicarán, la ventaja de este tipo de material es que al ser autólogo desaparece cualquier posibilidad de reacción inmunológica adversa (84), además de ser más económicos en comparación con otros materiales .

Entre los andamios que están dentro de esta clasificación y se utilizan para regeneración pulpar podemos mencionar: Coágulo sanguíneo (BC), plasma rico en plaquetas (PRP) y fibrina rica en plaquetas (PRF).

El BC se obtiene al provocar el sangrado intraconducto, en la RET tiene la finalidad de proporcionar un andamio autólogo y a su vez introducir factores de crecimiento y células madre incluidos en la sangre (25), este es el procedimiento más comúnmente utilizado en revascularización pulpar por tener menor complejidad, ser menos costoso y mostrar resultados favorables.

En cambio, PRP es un concentrado de primera generación que se obtiene de la extracción de sangre periférica del paciente a tratar, (85), un andamio autólogo inyectable que ha mostrado ser eficaz al ser utilizado en la RET (86) (87). Así mismo PRF es un concentrado de plaquetas de segunda generación que está compuesto por membranas de fibrina enriquecida con plaquetas, factores de crecimiento y citosinas que favorecen la revascularización (88), es una guía natural de la angiogénesis a través de la liberación lenta de factores de crecimiento autólogos como TGF- β 1 y PDGF, además de un modulador inmunológico (89). La PRF autóloga se prepara a través de la centrifugación de la sangre de los pacientes, permite la entrega local de

factores de crecimiento y células, incluidas plaquetas y leucocitos, que promueven la cicatrización y regeneración de tejidos (90).

6.2. Andamios de origen natural

Existe una gran variedad de materiales de origen natural que se han investigado para su aplicación en RET, las diferentes características de estos andamios para asemejar MEC los hace viables para su uso en este tratamiento, aunque también podemos encontrar ciertas limitaciones. Dentro de este grupo podemos mencionar andamios de colágeno, alginato (ALG), ácido hialurónico (HA), quitosano y seda (12).

El colágeno fue el primer biomaterial natural utilizado como gel inyectable para la regeneración pulpar (91). Es una proteína y componente principal de las fibrillas del tejido conectivo de piel, tendones y huesos, su presencia en todos los tejidos conectivos hace que sea una de las biomoléculas más estudiadas de la MEC (92). Tiene también una similitud estructural y química a la proteína predominante en la MEC de varios tejidos dentales, es altamente biocompatible y bioactivo, favoreciendo la adhesión celular, la migración celular y la proliferación celular, además de ser enzimáticamente biodegradable por colagenasa. Sin embargo, el colágeno tiene malas propiedades mecánicas con alta resistencia a la tracción, aun así, se considera viable para la regeneración del tejido pulpar (93). Así mismo el HA es un glicosaminoglicano no sulfatado que se encuentra en la MEC de muchos tejidos conectivos, tiene características favorables para la ingeniería de tejidos como ser biocompatible, biodegradable, bioactivo, no inmunogénico, no trombogénico y tener alta afinidad hídrica (92).

También el ALG es un polisacárido aniónico de origen natural extraído principalmente en forma ácida o sal de las algas pardas marinas (94) o por la síntesis a través de la fermentación microbiana de distintas bacterias como *Azotobacter* y *Pseudomonas* (95). Como biomaterial ha ganado mucha atención debido a su semejanza estructural

y química con la MEC, así como sus propiedades de biocompatibilidad y baja inmunogenicidad (95), biodegradabilidad, procesabilidad y bajo costo (96).

Por otro lado, el quitosano es un biopolímero natural obtenido de quitina que se extrae de conchas de crustáceos, moluscos, insectos, crisálidas de gusanos de seda y microorganismos (97). Este polímero es muy atractivo para la formación de hidrogeles debido a su biocompatibilidad y biodegradabilidad por su naturaleza hidrófila con capacidad de degradación por enzimas humanas (14). De manera similar, la fibroína de seda producida a partir de gusanos de seda se ha utilizado intensamente como material de andamio para una variedad de aplicaciones biotecnológicas debido a su notable resistencia mecánica, extensibilidad, biocompatibilidad y facilidad de biofuncionalización (98).

6.3. Andamios sintéticos

6.3.1. Poliméricos

La ventaja de estos polímeros sintéticos es que se pueden modificar fácilmente para controlar su capacidad de degradación. Esta propiedad permite que el andamio sea una estructura de soporte temporal para células y tejidos en crecimiento (14). Entre los más utilizados están el ácido poliglicólico (PGA) y ácido poliláctico (PLA), en conjunto con sus copolímeros, ya que son los biomateriales sintéticos que están bien caracterizados y aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para ciertos usos clínicos (99).

El ácido poliláctico (PLA) es un polímero sintético biocompatible, biodegradable, hidrófobo y de base biológica obtenido a través de la fermentación bacteriana de carbohidratos renovables de origen vegetal. Tiene propiedades mecánicas adecuadas y sus subproductos de degradación son el dióxido de carbono y el agua, que son seguros y no tóxicos. (92). Así mismo, el ácido Poli Láctico-L (PLLA) es una forma isomérica de PLA de uso común (92). Las ventajosas propiedades mecánicas de los

andamios de PLA, además de su velocidad controlable de degradación, los convierten en candidatos favorables para la ingeniería de tejidos pulpaes (100).

De igual manera, polietilenglicol (PEG) es un poliéter resistente a la absorción de alto peso molecular (101), se usa ampliamente para producir andamios para aplicaciones biológicas, debido a sus propiedades únicas, como hidrofiliidad, no toxicidad, baja adherencia proteica y no inmunogenicidad (92).

Ahora bien, el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) es un copolímero formado a través de la unión de PLA y ácido poliglicólico (PGA) a través de enlaces éster (12). La combinación 12:13 de PLA y PGA da como resultado un biomaterial que tiene una vida media extendida en relación con ambos ácidos individualmente, aumentando el tiempo de degradación de las microesferas de PLGA y prolongando la exposición de las células a los factores de crecimiento agregados (101).

6.3.2. Péptidos autoensamblantes

Los polímeros sintéticos proporcionan propiedades de material altamente ajustables y son relativamente económicos, biocompatibles y biodegradables, sin embargo, no imitan las complejas funciones fisiológicas del tejido nativo. De igual manera el colágeno, es de los biomateriales naturales más utilizados, imita la MEC natural estructuralmente, pero es caro, difícil de procesar y sufre problemas de inmunogenicidad y pureza. Por ello, nuevos materiales sintéticos o semisintéticos, incluyendo nanofibras de péptidos autoensamblantes, están en desarrollo en un intento de superar la deficiencias de otros materiales (92).

Los péptidos son bloques de construcción versátiles para la fabricación de materiales. En condiciones adecuadas, algunos péptidos bien diseñados pueden autoensamblarse en una arquitectura supramolecular nanofibrosa biomimética, lo que los convierte en biomateriales inyectables atractivos para la regeneración tisular (99). Una gran ventaja de los péptidos autoensamblados es que sus propiedades funcionales pueden adaptarse alterando las secuencias de péptidos. Además, dado

que no necesitan reticulantes adicionales, las células y proteínas se pueden incorporar al gel sin exponerlas a productos químicos agresivos. Sin embargo, debido a la falta de reticulación química, los geles de péptidos autoensamblados generalmente tienen una resistencia mecánica muy baja, además de su baja productividad que es otra limitación (102).

6.4. Biocerámicos

Estos andamios son utilizados ampliamente en la ingeniería de tejidos, sin embargo no existen muchas investigaciones acerca de su aplicación en revascularización pulpar. Los andamios con reportes en esta área son el fosfato de calcio, VitroGel 3D y iRoot™.

Los cementos de fosfato de calcio son andamios prometedores para uso en reparaciones craneofaciales y ortopédicas, incluida la reconstrucción del seno frontal, aumento de defectos esqueléticos craneofaciales, uso en endodoncia y reparación de defectos óseos periodontales. Los cementos de fosfato de calcio tienen muchas ventajas, entre las que se incluyen el autoajuste *in vivo* sin producir calor, la conformación de defectos óseos con formas complejas, son económicos y relativamente fáciles de fabricar (103).

Por otro lado, el sistema de cultivo celular VitroGel 3D, es un sistema de hidrogel de polisacárido libre de origen animal. Este sistema imita el entorno de la MEC y se ha demostrado su éxito en cultivos 3D de varios tipos de células, como las células de los islotes pancreáticos humanos, las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) humanas y las células de cáncer de mama, además se ha utilizado también como portador celular para la regeneración pulpa-dentina (104).

De la misma manera, la evidencia ha demostrado que el material biocerámico iRoot™ BP mejora la adherencia, migración, unión, proliferación y mineralización de células madre de la pulpa dental e induce la mineralización de las células de la pulpa dental

humana y la expresión de genes relacionados con la diferenciación de odontoblastos *in vitro* (105).

7. ANTECEDENTES

Altaii y cols. realizaron una revisión sistemática del análisis histológico de los tejidos nuevos formados al aplicar los diferentes andamios para revascularización pulpar incluyendo sólo estudios en animales. Los estudios seleccionados reportaron la formación de distintos tejidos siendo el tejido similar a cemento el que alcanzó el porcentaje mas alto, 64% de los estudios que utilizaron el BC como andamio y el 80% en los que se uso el BC + un material adicional. Sin embargo, ningún andamio fue capaz de regenerar el complejo pulpo-dentinario (56).

También se publicó una revisión de los andamios utilizados para terapia endodóntica regenerativa, clasificándolos según su origen en andamios naturales y andamios sintéticos, describiendo brevemente cada uno de ellos y concluyendo en que los andamios sintéticos combinados como el gel de polímero de hidroxiapatita creado mediante técnicas recientes como la impresión 3D puede proporcionar un entorno favorable para las células y reafirma el futuro prometedor del tratamiento de revascularización pulpar (19).

Bottino y cols. describieron en su revisión los avances y métodos recientes hasta ese momento para la fabricación de andamios para regeneración pulpar y periodontal (106)

En 2019 se publicó una revisión de andamios probados exclusivamente en SCAP y DPSC con la posibilidad de utilizarlos en revascularización pulpar (12). En ese mismo año Zein y cols. realizaron otra revisión de andamios con base en polímeros tanto naturales como sintéticos para la regeneración del tejido pulpar analizando cada uno de ellos y posibles combinaciones futuras (14).

Por último Abbas y cols. publicaron una revisión de los diferentes hidrogeles reportados en la literatura científica como posibles andamios para la regeneración del complejo dentino pulpar describiendo y mencionando los estudios mas recientes dentro de cada uno de ellos (92).

Sin duda el uso de andamios ha revolucionado la terapia endodóntica regenerativa y ha causado un gran interés en el ramo científico para llevar a cabo nuevas investigaciones en busca del andamio ideal o más adecuado para este tratamiento.

8. JUSTIFICACIÓN

La terapia endodóntica regenerativa se ha convertido en una alternativa viable para los órganos dentales inmaduros con necrosis pulpar que no les es indicado el tratamiento de apexificación, con la finalidad brindar al órgano dental la oportunidad de permanecer en cavidad oral y permitir la continuación de su desarrollo radicular; Aunque los resultados reportados al realizar este tratamiento son prometedores también son muy variables y no existe un protocolo establecido oficialmente para su realización. Un componente fundamental del proceso de terapia endodóntica regenerativa es la presencia de un andamio para que las células se adhieran, se multipliquen y se diferencien para la formación de un nuevo tejido. Los resultados de esta investigación nos permitirán conocer y examinar los materiales que han sido reportados como andamios con posible aplicación para revascularización pulpar para poder seleccionar los más adecuados, tratando de disminuir las limitaciones de este tratamiento y aumentar las posibilidades de éxito.

9. OBJETIVOS

9.1. Objetivo general

Proporcionar una descripción general de los diferentes andamios naturales y sintéticos actuales utilizados en terapia endodóntica regenerativa, su potencial para formar nuevos tejidos dentro del conducto radicular y sus implicaciones clínicas.

9.2. Objetivos específicos

1. Clasificar los andamios utilizados en revascularización pulpar de acuerdo a su origen en derivados del hospedador, naturales, sintéticos y biocerámicos.
2. Determinar con base a la literatura los andamios más viables para su uso en protocolos de tratamientos endodónticos regenerativos.

10. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Science direct, Clinical Key, CONRICYT, Scopus “Elsevier” utilizando las palabras clave “Regenerative Endodontics Therapy”, “immature permanent teeth”, “scaffold”, “pulp necrosis”, “root development “, “pulp revascularization”, “sintetic scaffold”, “natural scaffold”, “bioceramic scaffold”.

10.1. Lugar de realización

Este trabajo se realizó en el edificio de la Facultad de Odontología en la Unidad de Posgrado, Especialidad en Endodoncia de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

10.2. Criterios de inclusión

Artículos que evalúan diferentes andamios con posible aplicación en revascularización pulpar tanto *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo*, que analicen proliferación celular, biocompatibilidad, formación de tejido nuevo y desarrollo radicular, que hayan sido publicados en el rango de tiempo del año 2010 al año 2021.

10.3. Criterios de exclusión

Artículos que evalúen andamios para la regeneración de otro tipo de tejidos, diferentes a los tejidos del sistema pulpodentinario.

11.RESULTADOS

Basado en nuestra estrategia de búsqueda, encontramos un total de 559 artículos, de los cuales seleccionamos 74 para incluir dentro de nuestra revisión según los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos.

Tabla 2. Artículos seleccionados para la revisión bibliográfica

Se expresan los totales de la selección de artículos por tipo de estudio

Estudios <i>in vitro</i>	Estudios <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i>	Estudios clínicos	Total de artículos seleccionados
38	30	10	74

11.1. Andamios derivados del hospedador

11.1.1. Coágulo Sanguíneo (BC)

Al compararse con otros andamios derivados del hospedador como plasma rico en plaquetas (PRP) y fibrina rica en plaquetas (PRF), según las revisiones sistemáticas no existe una diferencia significativa en el desarrollo radicular de dientes inmaduros con necrosis pulpar (107), incluso utilizando una combinación de BC más PRF *in vivo* en animales, no se encontraron beneficios adicionales en comparación con el uso de BC por si solo al evaluar la curación periapical y el desarrollo radicular (108).

También Alexander y cols. compararon BC con SynOss Putty™ (matriz de colágeno), un andamio natural utilizado en RET, este estudio *in vivo* realizado en hurones mostró que BC fue capaz de producir desarrollo radicular y formación de tejido similar a hueso y cemento intraconducto sin provocar inflamación mientras que SynOss Putty™ no formó tejidos en la mayoría de los casos y causó inflamación periapical (109).

Ahora bien, según la revisión sistemática de los resultados histológicos al utilizar diferentes andamios en estudios *in vivo* realizados en animales, sabemos que ningún andamio es capaz de regenerar el complejo dentino pulpar pero pueden formarse otros

tipos de tejidos, al utilizar BC se obtuvo tejido similar a dentina en las paredes del conducto radicular en el 4% de los estudios seleccionados, y el 2% con BC más diferentes materiales adicionales (BCMA) como colágeno o plasma rico en plaquetas (PRP), ningún otro andamio mostró formación de tejido similar a dentina además de BC y BCMA, el tejido similar al cemento se reportó en un 64% de los casos con BC y 80% con BCMA, en tejido similar a hueso el porcentaje fue menor, 10% en tratamientos con BC y 2% con BCMA (56).

Por otro lado, se ha recomendado la irrigación final con EDTA al 17% para la liberación de factores de crecimiento incluidos en dentina radicular, sin embargo Taweewattanapaisan y cols. analizaron el efecto de EDTA al 17% en la formación del coágulo sanguíneo en la RET y concluyeron que había formación de fibras más densas en todos los tercios del conducto radicular en los casos en los que el EDTA había sido utilizado seguido de un enjuague con solución salina que en los que sólo se había utilizado EDTA (110), por lo que puede ser recomendable realizar el enjuague final con solución salina después de EDTA al 17% para inactivar su actividad antes de promover la migración celular.

A pesar de que BC sea el andamio más utilizado en la RET, los desafíos que complican su uso son variables, aunque existe evidencia de que podemos encontrar 700 veces más células madre en sangre derivada de la inducción de la hemorragia de la papila apical que en sangre periférica (76), no hay posibilidad de regular la entrada de células madre dentro del conducto radicular, la inestabilidad del BC y el tiempo que tarda en formarse cuestiona su función como andamio, aunque esta desventaja puede disminuir al añadir coadyuvantes que aceleren el proceso de coagulación (36) y por último la inducción de la hemorragia a lo largo de toda la extensión del conducto radicular puede ser difícil de conseguir (84) (111), en estos casos se recomienda esperar a que el estado del tejido periapical mejore e inducir el sangrado unos días después de la cita previa, de no ser posible será necesario utilizar otro tipo de andamio (25).

11.1.2. Plasma rico en plaquetas (PRP)

Los resultados en comparación con BC son muy similares, histológicamente ambos forman tejidos similares a cemento y clínicamente tienen estadísticamente el mismo potencial de favorecer el desarrollo radicular y cierre apical en dientes inmaduros con necrosis pulpar (112).

El concentrado de factores de crecimiento en PRP es superior a BC, VGF y PDGF son los más predominantes en este andamio, promueven la curación de tejidos además de la angiogénesis pero no inducen la diferenciación a odontoblastos (113), sin embargo los factores de crecimiento con esta función podemos obtenerlos mediante el acondicionamiento de la dentina radicular (46).

En el ensayo clínico aleatorizado realizado en humanos por ElSheshtawy y cols. compararon PRP y BC utilizando radiografías bidimensionales y CBCT para evaluar el desarrollo radicular en diferentes mediciones y concluyeron al igual que estudios anteriores que no había diferencia significativa entre ellos en un seguimiento de 12 meses (114).

PRP es una alternativa muy viable para los casos en los que se dificulte provocar el sangrado intraconducto.

11.1.3. Fibrina rica en plaquetas (PRF)

PRF se considera un hidrogel multifuncional natural con aplicaciones prometedoras en la regeneración de tejidos (115). El gel de fibrina se forma como fibrinógeno plasmático y es activado por la proteasa trombina durante el proceso de coagulación para polimerizar en una red 3D de fibras ramificadas, dando lugar a hidrogeles con altos módulos elásticos (115) .

Un estudio de caso informó sobre la regeneración pulpar exitosa al utilizar como andamio PRF cargada con DPSC autólogas en un primer premolar inferior permanente con ápice maduro con pulpitis irreversible. El diente se mantuvo asintomático durante el seguimiento, sin signos de inflamación pulpar; las pruebas pulpares confirmaron la

presencia de vitalidad y la evaluación pulpar y radiográfica no reveló patología periapical (116).

Así mismo, un ensayo clínico aleatorizado evaluó la eficacia de la PRF, colágeno, Placentex™ y quitosano para la apexogénesis de los incisivos maxilares permanentes necróticos con raíces inmaduras. El andamio de PRF autólogo se preparó por centrifugación de la sangre de los pacientes con ausencia de anticoagulantes. Las radiografías de seguimiento demostraron una cicatrización y cierre apical, alargamiento radicular y engrosamiento de la pared dentinaria superior al usar PRF y el andamio de colágeno (117).

Por otro lado, en el estudio *in vivo* realizado en perros por Halaby y cols. reportaron que PRF en conjunto con EDTA al 17% más enjuague con solución salina como irrigación final había sido estadísticamente superior a BC sin preparación dentinaria y BC mas EDTA 17% sin enjuague con solución salina al evaluar la maduración radicular y cierre apical, infiltración de tejido vital y puntuación de inflamación en RET (118), por lo que EDTA al 17% seguido del enjuague con solución salina también es recomendable como irrigación final para los casos en los que se use el andamio de PRF.

Si embargo, el proceso de mezclar PRF con células madre no es tan sencillo, en 2016 se realizó un estudio en el que se propuso un método para la obtención de PRF en la que se agregaba una suspensión de hDPSC, con la finalidad de mantener la integridad de la estructura de PRF y averiguar cuál era la parte más eficiente de PRF, el colocar la suspensión de hDPSC antes de centrifugar la sangre fue el método que obtuvo resultados más favorables y las hDPSC se posicionaron en la zona leucocitaria una vez centrifugadas, por lo que este espacio podría ser la parte más eficiente de este andamio (119).

Además, se ha propuesto la combinación de PRF y MTA para procedimientos endodónticos de dientes con ápice abierto (120) , según la revisión sistemática publicada en el año 2020 al utilizar ambos materiales en conjunto se puede obtener una curación de los tejidos periapicales más rápida (121). De igual manera, un estudio

in vitro de esta mezcla colocada como cultivo de hDPSC mostró un efecto sinérgico sobre la estimulación de la diferenciación odontoblástica en comparación con su uso por separado (122).

Por si fuera poco, existen reportes de casos clínicos con seguimiento a largo plazo que han mostrado mejora en el desarrollo radicular y cierre apical así como en la sintomatología periapical al utilizar PRF como andamio (123) (124). Además en el ensayo clínico prospectivo aleatorizado realizado por Ulusoy y cols. concluyeron que PRP Y PRF pueden lograr resultados similares a BC, aunque este último mostró diferencias significativas en las mediciones del área de la raíz radiográfica y área del conducto radiográfico (125). En cambio en otro metanálisis de eficacia clínica, el cierre apical ocurrió con más frecuencia al utilizar PRP y PRF que BC, mientras que en los demás efectos evaluados PRF alcanzó porcentajes levemente superiores, no se obtuvieron diferencias significativas (126).

11.2. Andamios naturales

11.2.1. Colágeno

El colágeno fue el primer biomaterial natural utilizado como gel inyectable para la regeneración pulpar. Sin embargo, el gel de colágeno dentro del conducto radicular se contrajo cuando fue trasplantado dentro de la espalda de ratones desnudos (91). En cambio, el hidrogel de colágeno reticulado con cinamaldehído (CA), componente que se encuentra en la canela, acortó significativamente el tiempo de fraguado y aumentó la resistencia a la compresión y la rugosidad de la superficie. La diferenciación odontogénica se promovió en presencia de CA y las células de la pulpa dental proliferaron y se extendieron a través del colágeno reticulado con CA, mostrando numerosas extensiones citoplásmicas (127).

Además, se prepararon hidrogeles de colágeno con diferentes rigideces mediante concentraciones de oligómeros variables de 1,37mg/ml (235 Pa) para la diferenciación endotelial y 2,88mg/ml (800 Pa) para la diferenciación odontogénica, además de

evaluar los efectos de la incorporación de VEGF sobre la viabilidad y la diferenciación celular. El colágeno más rígido (800 Pa) disminuyó la propagación celular y la organización de las fibras de actina, mientras que un colágeno más blando favoreció el crecimiento de DPSC alargadas. Las DPSC cultivadas en matrices de 235 Pa demostraron una mayor expresión de marcadores endoteliales siendo beneficiosa la incorporación de VEGF, mientras que las DPSC cargadas en las matrices de colágeno oligoméricas de 800 Pa indujeron la diferenciación osteogénica (128).

Asimismo, se empleó hidrogel de colágeno tipo I en las células de la pulpa de rata marcadas con indio-111-oxina (^{111}In -oxina) para implantarlas en el espacio vacío de la cámara pulpar del primer molar superior de una rata, evaluando los resultados mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único helicoidal (SPECT) / tomografía computarizada (TC). Un mes después de la implantación, estaban presentes fibroblastos activos, nuevos vasos sanguíneos y fibras nerviosas en el hidrogel de colágeno 3D celularizado. (129).

También se sugirió el cultivo de DPSC en un hidrogel de alginato que contenía MEC de pulpa dental (pMEC) para imitar mejor el entorno natural de las células. Colágeno I y III son los dos componentes estructurales principales de la pMEC además de un número significativo de moléculas reguladoras bioactivas. Los resultados mostraron que las células cultivadas en pMEC mantenían un fenotipo de células madre / progenitoras indiferenciadas, en comparación con sus controles (130).

Por otro lado, el autotrasplante de células madre pulpares con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en un andamio de colágeno colocado en diente pulpectomizado de perro, obtuvo como resultado formación de tejido pulpar regenerado, incluida la vasculatura y la inervación, llenando completamente el conducto radicular, se formó dentina en la parte coronal y no hubo respuesta inmunoinflamatoria (131).

11.2.2. Alginato (ALG)

Los andamios compuestos de nanofibras y microporos construidos por electrohilado que imitan la MEC son de gran interés en la promoción de la regeneración del sistema dentino-pulpar. Las nanofibras de alginato pueden tener un alto potencial en la fabricación de andamios así como la producción de apósitos para heridas con la propiedad de liberación de fármaco (132). A pesar de la importancia y la diversidad aplicaciones de nanofibras de alginato, hasta la fecha, los esfuerzos no han tenido éxito para el electrohilado de nanofibras de alginato de alta pureza y se requiere agregar otros compuestos que le den mayor estabilidad (96).

Recientemente, se fabricó un andamio nanofibroso de alcohol piliivinílico (PVA)/alginato sulfatado para la liberación de TGF- β 1. La sulfatación del alginato proporciona sitios de afinidad para el factor de crecimiento vinculante y permite su liberación de forma controlada, por lo que resultaría interesante su aplicación en revascularización pulpar (133).

La baja viscosidad y la propiedad de adhesión insuficiente restringen el uso de hidrogeles a base de alginato para aplicaciones de bioimpresión 3D. Los hidrogeles de alginato se disuelven, no se degradan en el medio circundante, causando toxicidad para las células o tejidos (134). Por lo tanto, el alginato puro no es adecuado para fines de impresión cargada de células a menos que se incorpore con otros biomateriales funcionales (135).

No obstante, el alginato en combinación con otros componentes también ha mostrado ser un andamio apropiado para la regeneración de tejidos. Sancilio y cols. realizaron un andamio nanocompuesto por alginato(Alg)/hidroxiapatita(HAp) y fue aplicado en DPSC, las cuales expresaron marcadores de diferenciación osteogénica y biomineralización (136). Alipour y cols. obtuvieron resultados similares al realizar un hidrogel de Alg/Gelatina(Gel)/Nanohidroxiapatita(NHAp) para la microencapsulación de DPSC, mostrando también mayor proliferación celular y diferenciación osteogénica (137). Al igual que el hidrogel de Alg/Gel/Celulosa que mostró diferenciación osteogénica mejorada tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* (135)

Así mismo, Yu y cols. compararon un andamio de Alg/Gel y Alg/Gel impreso en 3D y concluyeron en que el andamio en 3D es más adecuado para el crecimiento y adherencia de hDPSC, y los factores de crecimiento agregados promovieron la proliferación y diferenciación celular con mayor éxito (138).

También en el año 2015 se realizó un andamio de colágeno/alginate que pudo reproducir la forma de punta de gutapercha y promover la proliferación, viabilidad y diferenciación osteogénica de SCAP *in vitro*, por lo que podría proporcionar un entorno de curación apropiado para la endodoncia regenerativa (139).

Además, los bioenlaces propuestos por Athirasala y cols., para realizar hidrogeles de Alg/MEC de dentina mostraron una alta capacidad de impresión y supervivencia celular a diversas concentraciones. Además, demostraron que estos hidrogeles híbridos se pueden incrustar con moléculas de dentina solubles en ácido, que mejoran la diferenciación odontogénica de SCAP (140).

Existe evidencia de la utilización de alginato en distintas combinaciones para la fabricación de andamios vasculares, neurales y cultivo de fibroblastos con resultados prometedores, siendo los andamios fabricados con mayor concentración de alginato favorables para el crecimiento vascular, mientras que para el desarrollo de tejido nervioso resulta más viable la utilización de alginato en bajas concentraciones aunque esto comprometa la estabilidad del andamio (141). Estas combinaciones no se han utilizado en la RET pero los resultados reportados pudieran sugerir que puede ser viable probar su uso en este tratamiento y lograr la revitalización y reinervación del conducto radicular.

El alginato se ha aplicado como andamio en la ingeniería de tejidos, pero aún falta más investigación sobre su aplicación en la regeneración de tejidos dentales y revascularización pulpar.

11.2.3. Ácido hialurónico (HA)

El hidrogel inyectable de HA ha mostrado resultados prometedores en la regeneración del complejo dentino-pulpar. Yang y cols. combinaron este hidrogel con BMP-4 y células mesenquimales dentales y al aplicarlo en su estudio *in vivo* realizado en ratones obtuvieron células similares a odontoblastos y un tejido organizado similar a la dentina (142).

También Silva y cols. utilizaron un andamio compuesto por hidrogel de HA/nanocristales de celulosa (CNC)/lisado de plaquetas(PL), probando su capacidad de promover el reclutamiento de células y la actividad proangiogénica *in vitro*; CNC mejoró la estabilidad del andamio, además la adición de PL permitió una liberación controlada de los factores de crecimiento quimiotácticos y proangiogénicos y promovió el reclutamiento de hDPSC y el brote celular en co-cultivos de hDPSC / células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) *in vitro*, y en un modelo *ex vivo* (143). Resultados similares a este estudio fueron obtenidos por Robinson y cols. con el hidrogel HA/PL en el que fue posible la neovascularización, apoyando su uso como andamio para la administración de MSC para promover la regeneración vascular (144).

En otra investigación se propuso el uso de un hidrogel fotorreticulable a base de HA/PL, obteniendo un reclutamiento en mono capa de hDPSC además de un aumento del metabolismo celular y de la estimulación de la deposición de la matriz mineralizada por las hDPSC, por lo que este andamio puede ser viable para su uso en regeneración endodóntica (145).

Restylane™ es un gel inyectable a base de HA aprobado por la FDA, al ser evaluado en un cultivo de SCAP promovió su supervivencia, mineralización y diferenciación, por lo que puede ser recomendable su uso para la RET (146). Además existe el reporte de un caso clínico de la RET realizada en un órgano dental traumatizado con desarrollo radicular incompleto en el que se realizó la desinfección y medicación con pasta triantibiótica, y se utilizó como andamio la inducción del coágulo sanguíneo intraconducto y colocación de Restylane™ obteniendo el cierre apical y engrosamiento de paredes dentinarias (147).

Basándonos en este resultado podríamos creer que el uso de HA en conjunto con un andamio autólogo como BC, PRP o PRF puede ser una opción viable para el tratamiento de revascularización pulpar.

11.2.4. Quitosano

Los hidrogeles termosensibles que contienen quitosano / β -glicerofosfato aplicados en el cultivo de las DPSC mostraron adhesión y vitalidad, además de una administración sostenida de VEGF, lo que promovió la diferenciación odontogénica (148). De manera similar, un hidrogel de quitosano cargado con DPSC y combinado con varios factores de crecimiento se analizó en un estudio *in vivo* realizado en perros, fue colocado en dientes permanentes inmaduros no vitales con periodontitis apical inducida. La evidencia radiográfica e histopatológica indicó el engrosamiento radicular, alargamiento radicular, cierre apical y la presencia de un tejido similar a la pulpa (149).

Por otro lado, un andamio compuesto de quitosano que contenía plata y vidrio bioactivo promovió la diferenciación odontogénica *in vitro* de DPSC sin afectar su proliferación y reguló negativamente los niveles de citocinas inflamatorias mostrando también un efecto antibacteriano (150).

También el andamio poroso de quitosano-calcio-aluminato (CH-AICa) en combinación con una dosis bioactiva de 1α , 25-dihidroxitamina D3 (1α , 25VD), fue utilizado como un sustrato capaz de aumentar el potencial odontogénico de hDPSC, obteniendo un aumento de la quimiotaxis y el potencial regenerativo, expresando marcadores del fenotipo odontoblástico (151)

De igual manera, el andamio de hidrogel de quitosano inyectable facilitó la organización espacial tridimensional de las células madre endógenas en la regeneración de la pulpa dental con una influencia positiva de la terapia de fotobiomodulación (PBMT), permitió la viabilidad, proliferación y migración significativamente mayor de SCAP *in vitro* cuando se aplicó PBMT, lo cual concordó con el estudio *in vivo*, donde se observó la formación de tejido similar a la pulpa dentro

del conducto radicular al utilizarse en conjunto con el coágulo sanguíneo y PBMT (152).

Por último, en otro estudio reciente, se evaluó el potencial bioactivo de un andamio liberador de quitosano-hidróxido de calcio (CH-Ca)-simvastatina (SV) en DPSC *in vitro* e *in vivo* en defectos de calvaria de ratas. La adición de SV aumentó la señal quimiotáctica, promovió la proliferación y diferenciación odontoblástica y mejoró la deposición de la matriz mineralizada, estos resultados permiten visualizar este andamio para su uso en RET utilizando el concepto de localización celular (153).

11.2.5. Seda

Se evaluaron los efectos de andamios de colágeno / fibroína de seda (CFS) de diferentes tamaños de poros sobre la proliferación y diferenciación hDPSC. El andamio con macroporos y microporos mas pequeños (421-27 μm) obtuvo mayor expresión de ALP y todos estos andamios mejoraron la adhesión y la proliferación de hDPSC (154).

Otro estudio exploró los efectos del andamio de fibroína de seda (SF)-péptido RGD (arginina-glicina-ácido aspártico)-factor de células madre (SCF) (SF-RGD-SCF) sobre la migración, proliferación y adhesión de SCAP. Sus resultados mostraron la migración de SCAP a la estructura porosa profunda del andamio y la tinción de células vivas/muertas mostraron que casi todas las células adheridas estaban vivas después de 7 días. SF-RGD-SCF puede tener un uso portencial para regeneracion pulpar (155).

También las investigaciones realizadas por Woloszyk mostraron angiogénesis dentro de andamios de seda con células madre cultivadas en la membrana corioalantoidea y visualizados por imágenes en 3D, mostrando el potencial angiogénico del andamio y brindando una propuesta de protocolo para futuras pruebas *in vivo* (156). Así mismo obtuvo resultados similares al aplicar hDPSC o fibroblastos gingivales, ambas células en andamios de fibroína de seda promovieron la formación de vasos sanguíneos (157).

De igual manera, Yang y cols. evaluaron la posibilidad de utilizar el andamio de fibroína de seda para la regeneración pulpar con DPSC y factor de crecimiento de fibroblastos

básico (bFGF) en un modelo de trasplante de conducto radicular ectópico colocado en ratones. Histológicamente, se demostró la formación de tejido similar a la pulpa con una buena vascularización, deposición de matriz y formación de tejido similar a la dentina, estos resultados hacen a este andamio un candidato muy prometedor para su uso en terapia endodóntica regenerativa (158).

Otra investigación diseñó un andamio compuesto de DPSC cargadas en un andamio de fibroína de seda (SF)/ hidroxiapatita (HAp) marcada con óxido de hierro superparamagnético ultrapequeño (USPIO) implantado debajo del espacio subcutáneo de ratones desnudos con fragmento de diente. Los resultados indicaron que los andamios liofilizados de la solución SF con 0.025 mg / mL de USPIO y 5 mg / mL de HAp mostraron propiedades físicas estables, imágenes de resonancia magnética precisas y baja citotoxicidad *in vitro*. La expresión de sialofosfoproteína de dentina (DSPP) y la fosfoproteína ácida 1 de la matriz de dentina (DMP1) indicó que las DPSC se diferenciaron en células similares a los odontoblastos, la revascularización y mineralización evaluadas por imágenes teñidas también mostraron una buena formación (159).

11.3. Andamios sintéticos

11.3.1. Ácido Poli Láctico (PLA)

El PLA puede conjugarse con polímeros hidrófilos sintéticos o naturales, como polietilenglicol (PEG) y polisacáridos. El copolímero PLA-PEG se caracteriza por ser soluble a temperatura ambiente y gelificado a temperatura corporal, también es biodegradable, biocompatible y constituye un excelente portador para la administración de fármacos (160). Las nanopartículas de PLA que incorporan clindamicina cargada en hidrogel de fibrina demostraron un potente efecto antibacteriano sin afectar negativamente la vitalidad o función de las DPSC (161).

Chandrasah y cols. midieron la proliferación de tejido de la pulpa dental humana madura de dientes humanos extraídos utilizando tres tipos de andamios de ingeniería

de tejidos: (1) andamios abiertos de PLA, (2) andamios de colágeno bovino y (3) andamios biocerámicos de fosfato de calcio. Sus resultados mostraron que la tasa de proliferación de la pulpa dental dependía de la composición química del andamio y los andamios de PLA eran más óptimos que los andamios de colágeno o fosfato de calcio para la proliferación de la pulpa dental madura (162).

11.3.2. Ácido Poli Láctico-L (PLLA)

Kuang y cols. sintetizaron PLLA en forma de estrella para autoensamblar en microesferas nanofibras esponjosas (NF-SMS) que se utilizaron para transportar hDPSC a la cavidad pulpar. Este andamio aumento la unión, proliferación, diferenciación odontogénica y angiogénesis de las hDPSC *in vitro* y promovió la expresión de VEGF de hDPSC en un cultivo hipóxico 3D. Se inyectaron complejos hDPSC/NF-SMS sensibilizados con hipoxia en los conductos de los molares de conejo con pulpectomia previa, para ser implantados en ratones via subcutánea. Después de 4 semanas, el grupo de hipoxia mejoró significativamente la angiogénesis dentro de la cámara pulpar y promovió la formación de células similares a odontoblastos, por lo que este andamio podría ser utilizado en la RET (163).

También se diseñó y sintetizó un andamio de microesferas nanofibras jerárquicas cargadas con factor de crecimiento. En este andamio, VEGF se une a la heparina y se encapsula en nanoesferas de gelatina conjugadas con heparina, que se inmovilizan aún más en las microesferas de PLLA nanofibras. Se colocó en el conducto radicular de dientes humanos unirradiculares con pulpectomia previa y fueron implantados subcutáneamente en ratones desnudos inmunosuprimidos. Los resultados *in vivo* mostraron la regeneración de los tejidos similares a la pulpa que cubrieron los dos tercios inferiores completos y alcanzaron el tercio coronal del conducto radicular. Además, de la formación de un gran número de vasos sanguíneos a lo largo del conducto (164).

De igual manera, Soares y cols. investigaron los efectos antiinflamatorios, odontogénicos y proangiogénicos de la integración de andamios de simvastatina y

nanofibras de ácido poli láctico-L (NF-PLLA) en las DPSC *in vitro* e *in vivo* en un modelo de ratón con aplicación subcutánea. Los resultados del estudio *in vitro* mostraron que la adición de simvastatina reprime significativamente la expresión de mediadores proinflamatorios, en el estudio *in vivo* el andamio colocado en ratón condujo a un aumento de estructuras similares a vasos sanguíneos, correlacionadas con una mayor expresión de VEGF tanto en las DPSC como en las células endoteliales. Por lo tanto, la combinación de andamios de baja dosis de simvastatina y NF-PLLA parece ser una estrategia prometedora para la regeneración de la dentina con tejido de la pulpa dental inflamada, al minimizar la reacción inflamatoria y aumentar el potencial regenerativo de las células madre residentes (165).

Así mismo, Wang y cols. investigaron la diferenciación odontogénica de las hDPSC *in vitro* e *in vivo* con diferentes medios de cultivo y en andamios de nanofibras (NF) de PLLA. El medio de Dexametozona (DXM) + BMP-7 indujo a las DPSC a células de tipo odontoblastos y presentó más MEC y formación de tejido duro después de 8 semanas de implantación ectópica en ratones desnudos. Estos resultados indican que NF-PLLA y los factores inductivos odontogénicos combinados proporcionan un entorno excelente para que las DPSC regeneren tejidos similar a la pulpa dental y la dentina (166). Posteriormente realizaron el estudio de los efectos de las microesferas nanofibrosas de PLLA (NF-MS) como portador de células combinado con la liberación controlada de BMP-2 a partir de microesferas de PLGA en la inducción de la diferenciación odontogénica de células madre humanas de la papila apical (SCAP) concluyendo en que el NF-MS combinado con la liberación controlada de BMP-2 proporciona un excelente microambiente para que SCAP regenere el tejido dentinario tanto *in vitro* como *in vivo* (167). Sin embargo, reconocieron también las limitaciones del andamio que pueden comprometer su éxito clínico, como la formación desorganizada de tejidos similares a la dentina porque la arquitectura del andamio no guió la formación de los túbulos dentinarios de la manera deseable, además el costo asociado con su producción puede hacerlo clínicamente difícil de adquirir y utilizar, así como también debe tenerse en cuenta que la degradación de PLLA y PLGA libera

residuos ácidos en el microambiente circundante que pueden reducir la viabilidad celular (167).

11.3.3. Polietilenglicol (PEG)

Las nanopartículas de PLGA-PEG tienen baja toxicidad, excelente biocompatibilidad y son mínimamente inmunogénicas. Además, el componente PEG tiene una propiedad antiincrustante que inhibe la adherencia de bacterias residuales a la superficie del biomaterial (99). Sin embargo, esta propiedad también evita la interacción célula-PEG y, por lo tanto, inhibe la adhesión de las células al hidrogel de PEG. Para resolver este problema, se han incorporado bioactivos, como el péptido RGD, en la molécula de PEG para mejorar su afinidad celular (168). Una desventaja al usar PEG como hidrogel inyectable es su no biodegradabilidad. Para controlar su degradación, es necesario introducir en las cadenas de PEG grupos biodegradables o proteínas enzimáticas (99). La copolimerización de la estructura PEG con los polímeros naturales, como el colágeno o el ácido hialurónico, también pueden mejorar su bioactividad inerte (169).

Ahora bien, el andamio de PLGA-PEG en conjunto con distintas células madre exógenas SCAP, DPSC, SHED se colocó directamente después de la pulpectomía y desinfección de conductos radiculares en tres casos de pacientes con órganos dentales necróticos y ápices inmaduros, sin tener efectos adversos en los tejidos que rodeaban el diente afectado, acelerando la reparación del hueso periapical mientras el diente permaneció funcional. Además, hubo también evidencia radiográfica de cierre apical en los casos presentados por Shiehzadeh y cols., lo que sugiere que el andamio de PLGA-PEG inyectable puede inducir apexificación mientras facilita la curación periapical (170).

También la fibrina se modificó con PEG para formar un hidrogel de fibrina pegilado con una tasa de degradación disminuida y se utilizó como portador de células madre dentales. Los resultados *in vivo* indicaron una formación de tejido similar a la pulpa en el espacio del conducto después de cinco semanas (171).

No obstante, el uso de los andamios de nanopartículas PLGA-PEG está limitado por los costos de su producción, así como por la necesidad de almacenar y premezclar células madre autólogas con los andamios antes de la inyección (12).

11.3.4. Ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA)

La combinación 12:13 de PLA y PGA da como resultado un biomaterial que tiene una vida media extendida en relación con ambos ácidos individualmente, aumentando el tiempo de degradación de las microesferas de PLGA y prolongando la exposición de SCAP a BMP-2 (101).

También se han evaluado hDPSC en microesferas de PLGA concluyendo en que las hDPSC pueden adherirse adecuadamente a las microesferas de PLGA permitiendo la proliferación y la diferenciación en células parecidas a odontoblastos según los marcadores expresados *in vitro*, formando una estructura tridimensional (172).

Así mismo, se desarrolló y caracterizó un andamio bicapa basado en PLGA con distintas porosidades para el cultivo de hDPSC *in vitro*. En los resultados las hDPSC penetraron en el lado abierto y a través de todo el espesor de esa capa en 14 días, además, el andamio promovió significativamente la diferenciación dentinogénica en ausencia de cualquier medio de inducción dentinogénico expresando los marcadores génicos como sialoproteína ósea (BSP por sus siglas en inglés), sialoproteína dentinaria (DSPP por sus siglas en inglés) y fosfoglicoproteína de matriz ósea (MEPE por sus siglas en inglés). (173).

11.3.5. Péptidos autoensamblantes (AP)

Los hidrogeles a base de péptidos son biocompatibles, biodegradables y pueden imitar la MEC (174). Un ejemplo es Puramatrix™ que es un hidrogel sintético de nanofibras de péptidos autoensamblados compuesto por secuencias repetidas de aminoácidos R-A-D-A y está formulado como un andamio inyectable que se ensambla en nanofibras

cuando se expone a concentraciones fisiológicas de sales (175). Puramatrix™, se ha utilizado para la regeneración de una variedad de tejidos y también se ha probado recientemente para la regeneración del complejo pulpa-dentina en diversos estudios.

Al colocar SHED combinadas con Puramatrix™ en conductos radiculares de premolares humanos se expresaron marcadores odontoblásticos a los 7 y 14 días de cultivo *in vitro*. Además al ser implantado por vía subcutánea en ratones inmunosuprimidos se obtuvo como resultado la formación de tejido similar a la pulpa y células similares a odontoblastos capaces de generar nueva dentina tubular (176).

Así mismo, se utilizó Puramatrix™ como portador para investigar el papel de las DPSC en el desencadenamiento de la angiogénesis del conducto radicular. Las células endoteliales de la vena umbilical humana (CEVUH) y las DPSC se cultivaron juntas en Puramatrix™, y mostraron más MEC, vascularización y mineralización que los monocultivos de DPSC *in vivo*. Tanto el grupo de monocultivo como el de cocultivo de DPSC exhibieron tejido similar a la pulpa vascularizado con parches de osteodentina después del trasplante en ratones (175).

De igual manera, se investigó Puramatrix™ colocado en conductos radiculares con pulpectomia previa de dientes humanos extraídos en conjunto con DPSC, en los resultados DPSC sobrevivió y proliferó en Puramatrix™ durante al menos tres semanas en cultivo. La microscopía confocal reveló que las células cultivadas en Puramatrix™ presentaban características morfológicas de células sanas, y algunas células exhibieron alargamientos citoplasmáticos. Después de 21 días se expresaron marcadores de diferenciación odontoblástica y se generó un tejido similar a la pulpa. Esta estrategia podría ayudar a completar la formación de raíces en dientes inmaduros necróticos (177).

Ahora bien, los péptidos anfífilos (AP) son péptidos sintéticos autoensamblantes diseñados y estructurados para incorporar residuos tanto hidrófilos como hidrófobos. Pueden autoensamblarse en solución en nanofibras (178). La concentración de hidrogel peptídico puede afectar sus propiedades físicas y mecánicas, y también puede influir en el comportamiento celular. A bajas concentraciones de péptido

anfifílico los hidrogeles son más fluidos que los hidrogeles de alta concentración, lo que facilita la conexión celular. Sin embargo, no son estables, tienen malas propiedades mecánicas y no pueden establecer un entorno 3D para el crecimiento celular. Por el contrario, las concentraciones más altas tienen baja fluidez, lo que las hace difícil de inyectar. La concentración más adecuada estimada por Huang y cols. para el monocultivo o cocultivo de DPSC y células madre mesenquimales del cordón umbilical humano (hUCMSC) fue en hidrogel al 0,25% obteniendo mayor proliferación y diferenciación celular(179).

También los AP modificados con RGD se evaluaron como andamio inyectable para la regeneración de la pulpa y la dentina, utilizando dos líneas celulares, DPSC y SHED. En este estudio ambas líneas celulares proliferaron y se diferenciaron dentro de los hidrogeles. Las SHED muestran una morfología en forma de huso, altas tasas de proliferación y producción de colágeno, lo que resulta en la formación de tejidos blandos. Por el contrario, las DPSC reducen la proliferación, pero expresan genes marcadores de osteoblastos y depositan minerales (180).

Una de las principales limitaciones en el uso de andamios poliméricos como matrices regenerativas de tejidos es la falta de adecuada vascularización del implante. No obstante, con la finalidad de mejorar esta limitación se desarrolló un hidrogel peptídico angiogénico que contenía el péptido angiogénico SLan que tiene un dominio imitador de VEGF terminal que estimula la angiogénesis de las células endoteliales en proliferación, posteriormente se añadió a el andamio polimérico de poli citrato de octametileno (POC) y se infiltró de manera subcutánea en ratas obteniendo resultados favorables, promoviendo la infiltración celular y la angiogénesis. Este estudio mostró la capacidad de los hidrogeles de péptidos autoensamblados angiogénicos para facilitar la formación de vasos sanguíneos en andamios poliméricos después de la implantación subcutánea (181).

La mayoría de las investigaciones de regeneración pulpar con péptidos autoensamblantes son realizadas en conjunto con células madre exógenas que se incluyen al andamio, aunque las investigaciones han mostrado resultados prometedores el incluir la implantación de células exógenas hace más complejo su uso

clínico. Recientemente Siddiqui y cols. desarrollaron un hidrogel peptídico autoensamblante acelular que promueve la revascularización tisular *in vivo* sin factores de crecimiento añadidos, se realizó en un modelo en ratas con hidrogel implantado subcutáneamente mostrando biocompatibilidad sin rastros de citotoxicidad y promoviendo el desarrollo de vasos sanguíneos y el depósito de colágeno dentro de los implantes. Además se realizó un modelo preclínico en incisivos superiores e inferiores de Beagles con pulpectomía previa en los que fue colocado el hidrogel para posteriormente ser extraídos a los 28 días de implantación, en los resultados se obtuvo la regeneración de tejidos blandos similares a la pulpa, vascularizados, con filamentos neurales y células similares a odontoblastos. Dichos biomateriales acelulares podrían facilitar los enfoques de revascularización pulpar en modelos animales y su traducción a ensayos clínicos en humanos (182).

11.4. Biocerámicos

11.4.1. Fosfato de calcio

En el año 2015 Ozeki y cols. observaron que el polifosfato de calcio (CPP) inducía la expresión de la metaloproteinasa de matriz (MMP) -3 en células de tipo odontoblastos purificadas derivadas de células madre pluripotentes de ratones. La expresión de MMP-3 aumentó la proliferación celular y dió como resultado un aumento de la expresión de las marcas del fenotipo odontoblástico maduro, que incluyen DMP-1 y DSPP. Se puede especular que el CPP puede exhibir efectos similares en la diferenciación de SCAP a las células similares a odontoblastos. Debido a los comportamientos comparables de DPSC y SCAP, un andamio de CPP puede ejercer influencias similares en SCAP y podría ser un biomaterial efectivo en la RET (183).

También Qin y cols. desarrollaron un andamio de fosfato de calcio (CPC) cargado con 15% de quitosano líquido y 50 μ g de metformina, y evaluaron la viabilidad y proliferación de DPSC después de 7 días, así como la diferenciación odontogénica, la

actividad de la fosfatasa alcalina ALP y la mineralización después de 14-21 días después de combinarse con el andamio *in vitro*. Los resultados demostraron que el andamio de CPC apoya la viabilidad y proliferación de DPSC, mientras que la actividad de ALP y la mineralización aumentaron significativamente en CPC con quitosano y metformina, al igual que la expresión de marcadores genéticos odontoblasticos (184).

Además, se realizó una investigación acerca de los efectos de las porosidades del andamio de fosfato de calcio sobre la viabilidad celular y la diferenciación de las hDPSC para la regeneración del tejido dentinario. En los resultados las células cultivadas con el andamio con porosidad media de 300 μm en el 65% de la porosidad total revelaron una alta actividad de ALP y una alta expresión de genes relacionados con odontoblastos (185).

De igual manera, Xia y cols. combinaron un andamio de fosfato de calcio inyectable con nanopartículas de óxido de hierro aplicado en DPSC. En sus resultados concluyeron que este andamio resultaba prometedor para la ingeniería de tejido óseo, ya que produce una unión, propagación y diferenciación osteogénica de células madre sustancialmente mejores, y una síntesis de minerales óseos mucho mayor por parte de las células cultivadas (103). También los andamios de fosfato cálcico bifásico recubiertos con poli- ϵ -caprolactona (PCL) aplicados en cultivos de hDPSC mostraron ser biocompatibles, promover la diferenciación osteogénica y tejido mineralizado (186). Del mismo modo al aplicarse en defectos de calota de conejo *in vivo*, los resultados exhibieron un aumento del hueso recién formado en comparación con los otros grupos (186).

Zheng y cols. compararon un andamio de PLGA combinado con tres diferentes andamios de fosfato de calcio, los resultados mostraron que el andamio PLGA + fosfato tricálcico (TCP) es más apropiado para la proliferación y diferenciación de DPSC, además fue capaz de formar tejido similar a pulpa y dentina al usarse para el cultivo de células derivadas de dientes de rata en fase de yema (187).

Asimismo, en un modelo realizado en cerdos pequeños se llevó a cabo el trasplante autólogo de DPSC porcinas alogénicas transportadas en un hidrogel de hidroxiapatita

(HXA) + fosfato tricalcico (TCP) en raíces con pulpectomia previa y se obtuvo tejido vascularizado similar a la pulpa y tejido similar a la dentina u osteodentina en las paredes del conducto (188).

Los andamios de fosfato de calcio han resultado viables para el cultivo de DPSC, sin embargo en la mayoría de los estudios el tejido formado es mineralizado, por lo que pudiera ser más viable su uso para regeneración ósea que para regeneración pulpar.

11.4.2. VitroGel 3D

Se realizó un estudio en el que se cultivaron DPSC en VitroGel 3D, para combinarse con pMEC y BMP4, y colocar este andamio en ratones desnudos vía subcutánea, obteniendo como resultados un incremento de la expresión de genes osteogénicos y angioblásticos, y la formación de tejido similar a la pulpa *in vivo*. También el uso de pMEC y BMP4 en conjunto, aceleró la formación de tejido similar a pulpa *in vitro* (189).

Así mismo, los efectos sinérgicos del factor derivado de células estromales 1 α (SDF-1 α) y BMP-2 en conjunto con la solución VitroGel 3D en SCAP *in vitro* e *in vivo* fueron investigados por Xiao y cols. concluyendo en que el hidrogel VitroGel 3D no tuvo un impacto significativo en la viabilidad o proliferación de SCAP. Además, SDF-1 α y BMP-2 mejoraron sinérgicamente la expresión de genes y proteínas odontogénicos *in vitro*, con expresión de DMP-1 y DSPP significativamente mayor después de 14 días. Evaluaciones histológicas e inmunohistoquímicas de muestras cultivadas *in vivo* repitió el resultado *in vitro*, con niveles elevados de expresión de DSPP, dentina osteoide y vascularización en VitroGel 3D con SDF-1 α y BMP-2. Estos resultados sugieren que VitroGel 3D puede ser un andamio que respalde la deposición de tejido duro intraconducto y el desarrollo continuo de la raíz en RET. Sin embargo, al igual que otros andamios inyectables, VitroGel 3D mantiene problemas prácticos como la necesidad de almacenar SCAP y los gastos asociados que actualmente impiden la viabilidad clínica de este andamio (104).

11.4.3. iRoot™

Se realizó una investigación para observar los efectos de la aplicación combinada de células madre mesenquimales de médula ósea de rata (rBMSC por sus siglas en inglés) y un material biocerámico sobre la formación de tejido similar a la pulpa. Se prepararon fragmentos de raíz de incisivos de rata sin tejidos pulpares y se rellenaron con un andamio de colágeno sembrado con rBMSC, mientras que un lado del segmento de la raíz se cubrió con un material biocerámico (iRoot™ BP) y se colocaron de manera subcutánea en ratas. Después de 3 meses la cavidad del fragmento de la raíz se llenó con tejido similar a una pulpa vascularizado de color rosa y iRoot BP mostró una buena biocompatibilidad y aumento de la cantidad y el área de nuevos vasos sanguíneos (105).

12. IMPLICACIONES CLINICAS

Existe una amplia variedad de materiales con potencial para utilizarse como andamios en revascularización pulpar investigados a diferentes niveles desde estudios *in vitro* (tabla 2), *in vivo* y *ex vivo* (tabla 3) e investigaciones clínicas realizadas en humanos (tabla 4), el tipo de andamio utilizado influye directamente en el tipo de tejido formado y los resultados finales obtenidos, esta revisión literaria permite conocer los resultados de los andamios probados, su proceso de obtención y uso para poder determinar cuales son los más viables para regeneración pulpar.

Tabla 3. ESTUDIOS *IN VITRO*

Descripción de andamios probados in vitro para regeneración pulpar y sus resultados.

ANDAMIOS PROBADOS IN VITRO PARA REGENERACIÓN PULPAR					
Autor	Andamio	Tipo celular	Metodología	Tipo de análisis	Resultados
(122)	PRF + MTA	hDPSC	Las hDPSC extraídas de terceros molares se cultivaron directamente con extracto de MTA y PRF	Viabilidad y diferenciación celular y la capacidad de mineralización	Estimulación de la diferenciación odontoblástica de hDPSC con el aumento de la expresión de DSPP y MDP-1 y mejoraron la actividad y mineralización de ALP
(127)	Hidrogel de colágeno + Cinamaldehido (CA)	hDPSC	Cultivo de hDPSC en Hidrogel de colágeno + Cinamaldehido (CA)	Diferenciación celular, proliferación y viabilidad celular, análisis morfológico y propiedades físicas del hidrogel	CA acortó significativamente el tiempo de fraguado y aumentó la resistencia a la compresión y la rugosidad de la superficie, promovió la diferenciación odontogénica y las DPSC proliferaron mostrando numerosas extensiones citoplásmicas
(128)	-Hidrogel de colágeno con rigidez de 800Pa	DPSC	Cultivo de DPSC en hidrogel de colágeno con rigidez de	Viabilidad y diferenciación celular	El hidrogel de colágeno de 800 Pa disminuyó la

	<p>-Hidrogel de colágeno con rigidez de 235 Pa</p> <p>-Hidrogel de colágeno con rigidez de 800Pa + VEGF</p> <p>-Hidrogel de colágeno con rigidez de 235 Pa + VEGF</p>		800Pa o hidrogel de colágeno con rigidez de 235 Pa con o sin VEGF añadido		organización y propagación celular e indujo diferenciación osteogénica, mientras que el de 235 Pa + VEGF favoreció el crecimiento de DPSC alargadas y obtuvo una mayor expresión de marcadores endoteliales
(130)	Hidrogel de alginato (ALG) al 3% + MEC de pulpa dental (pMEC)	DPSC	Cultivo de DPSC en el andamio de ALG al 3% + pMEC + medio de mineralización y en ALG al 3% + medio de cultivo estándar	Viabilidad, proliferación y diferenciación celular, análisis histológico y microtomografía computarizada	Las células cultivadas en pMEC mantuvieron un fenotipo de células madre / progenitoras indiferenciadas y una mineralización mejorada. pMEC replica mejor el ambiente <i>in vivo</i> .
(133)	Alginato sulfatado (ALG -S) + alcohol polivinílico (PVA)	Células madre mesenquimales humanas (hMSC) aisladas de tejido adiposo abdominal	Uso de mezcla de alginato sulfatado (ALG-S) y alcohol polivinílico (PVA) para fabricar andamios electrohilados capaces de entregar un factor de crecimiento similar a la heparina y TGF- β 1 en el cultivo de hMSC del tejido adiposo	Evaluación del éxito de la sulfatación, citotoxicidad, propiedades físico-mecánicas del andamio. Comparación de la cinética de liberación del TGF- β 1	La sulfatación del alginato proporciona sitios de afinidad para el factor de crecimiento vinculante y permite su liberación de forma controlada
(138)	-Alginato(ALG) / Gel -Alginato(ALG) / Gel impreso en 3D	hDPSC	Cultivo de las hDPSC en andamios de ALG-Gel y ALG-Gel impresos en 3D y un medio de mineralización	Proliferación, adhesión y diferenciación celular	Se cultivaron y adhirieron más células a los andamios ALG-Gel impresos en 3D. Se

					promovió la diferenciación osteogénica / odontoblástica
(136)	Alginato (ALG) + Nanohidroxiapatita (nHAp)	hDPSC	Cultivo de hDPSC en el andamio de ALG/nHAp	Viabilidad, diferenciación celular y marcadores de mineralización	Expresión de marcadores de diferenciación osteogénica y biomineralización
(137)	-ALG + Gel +nHAp -ALG + Gel	hDPSC	Microencapsulación de hDPSC en los andamios ALG + Gel +nHAp y ALG + Gel	Proliferación y diferenciación celular	Las microcápsulas con nHAp mostraron una morfología de superficie rugosa y más compacta y mejoraron la proliferación celular e indujeron la diferenciación osteogénica
(135)	Hidrogel de cristales de ALG + Gel + Celulosa	hDPSC	Cultivo de hDPSC en andamio de Hidrogel de cristales de ALG + Gel + Celulosa impreso 3D	Adhesión, proliferación, viabilidad celular	Las células se adhirieron adecuadamente al andamio, exhibieron la estructura aplanada y mostraron una proliferación celular y mineralización mejorada
(139)	Colágeno + ALG	SCAP	Se vertió un andamio compuesto de colágeno + ALG en un molde de alginato de sodio para producir un cono en forma de punta de gutapercha. Antes de la gelificación, el	Evaluación del módulo elástico, la compactación tisular y la diferenciación celular	El método de fabricación permitió imitar la forma de una punta de gutapercha con gran precisión. Las SCAP sembradas pudieron proliferar, diferenciarse

			cono se sembró con SCAP para evaluar las interacciones entre la célula y el andamio		en osteoblastos y producir una matriz extracelular ósea calcificada
(140)	Hidrogel de ALG + MEC de dentina	SCAP	Encapsulación de SCAP en el andamio de hidrogel de ALG + MEC de dentina impreso 3D	Precisión de impresión, la viabilidad celular y el potencial odontogénico.	La capacidad de impresión, era mayor en concentraciones más altas de alginato, una mayor proporción de proteínas de la matriz de dentina insolubles mejoró significativamente la viabilidad celular y diferenciación odontogénica de SCAP
(142)	Hidrogel de ácido hialurónico (HAG) + BMP-4 en diferentes concentraciones	Fibroblastos humanos Células mesenquimales de pulpa porcina	Cultivo de fibroblastos en el andamio reticulando ácido hialurónico con éter diglicídico de 1,4-butanodiol y agregando BMP-4 en diferentes concentraciones, evaluado a los 2, 4 y 7 días	Propiedades físicas y mecánicas del hidrogel, morfología, citotoxicidad y viabilidad	Se confirmó la naturaleza no citotóxica del andamio. La viscoelásticidad fue similar a los tejidos biológicos y poseía gran capacidad de absorción de agua y la rigidez dependía de la concentración del reticulante.
(143)	Hidrogel de HA + nanocristales de celulosa (CNC) + lisado de plaquetas(PL)	hDPSC	Cultivo de hDPSC en Hidrogel de HA + nanocristales de celulosa (CNC) + lisado de plaquetas(PL)	Proliferación, diferenciación celular, propiedades del andamio, capacidad proangiogénica	La adición de CNC le dió estabilidad al andamio frente a la degradación hidrolítica y enzimática, PL estimuló la actividad

					quimiotáctica y proangiogénica de hDPSC y liberación de los factores de crecimiento FGF, PDGF y VEGF.
(144)	HA + PL	MSC humanas y células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)	Andamio utilizado para el cultivo de MSC humanas en condiciones estándar y HUVEC con el medio de células endoteliales completas. Muestras tomadas a los 3, 5, y 7 días.	Proliferación y migración celular, capacidad angiogénica	Liberación continua de PDGF durante 20 días. Mayor proliferación de MSC humanas, mientras que HUVEC no mostró diferencia significativa en comparación con sus controles.
(145)	HA + PL	hDPSC	Cultivo de hDPSC en el andamio de HA/PL	Viabilidad, proliferación y diferenciación celular	Proliferación de hDPSC en monocapa, aumento del metabolismo celular y estimulación de la deposición de matriz mineralizada
(146)	Restylane™ (Gel de HA)	SCAP	Cultivo de SCAP + Restylane™	Viabilidad y diferenciación celular	Restylane™ promovió supervivencia, mineralización y diferenciación de SCAP
(148)	Hidrogel termosensible de quitosano/ β -glicerofosfato + VEGF	DPSC	Cultivo de DPSC aplicando el hidrogel termosensible de quitosano/ β -glicerofosfato + VEGF	Viabilidad, citotoxicidad y diferenciación celular	Liberación continua de VEGF y expresión alta de los marcadores ALP, OCN, OSX, DSPP.
(150)	Hidrogel de quitosano + plata + vidrio bioactivo	DPSC	Cultivo de DPSC aplicando el andamio de hidrogel de quitosano + plata + vidrio bioactivo	Proliferación, adhesión y diferenciación celular y efecto antiinflamatorio y antibacteriano	El andamio no afectó la proliferación de DPSC, reguló negativamente los marcadores

					inlamatorios (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), mejoró el potencial de diferenciación odontogénica e inhibió el crecimiento de <i>Streptococcus mutans</i> y <i>Lactobacillus casei</i> .
(151)	Quitano-calcio-aluminato (CH-AlCa) + 1 α , 25-dihidroxitamina D3 (1 α , 25VD)	hDPSC	Cultivo de hDPSC aplicando el andamio de quitano-calcio-aluminato (CH-AlCa) + 1 α , 25-dihidroxitamina D3 (1 α , 25VD)	Viabilidad, proliferación, migración y diferenciación celular	Aumento de la quimiotaxis y el potencial regenerativo expresando los marcadores odontoblasticos ALP, DSPP, DPP.
(152)	Hidrogel de quitano inyectable + fotobiomodulación (PBMT)	SCAP	Cultivo de SCAP aplicando el andamio de hidrogel de quitano inyectable complementado con fotobiomodulación	Adhesión, migración y proliferación celular	El andamio permitió una viabilidad, proliferación y migración significativamente mayor de SCAP cuando se aplicó PBMT, especialmente con la densidad de energía de 5 J / cm ²
(153)	Quitano-hidróxido de calcio (CH-Ca) + simvastatina (SV)	DPSC	El andamio se adaptó a los discos de dentina colocados en cámaras pulpaes artificiales en contacto directo con un cultivo tridimensional de DPSC, y el sistema se selló para simular la presión interna a 20 cm / H ₂ O	Citocompatibilidad y diferenciación celular	Proliferación viable a los 14 días, SV promovió la sobreexpresión de los marcadores odontoblasticos DSPP, DMP-1 y mejoró la deposición de la matriz mineralizada

(154)	Colágeno tipo I / fibroína de seda (SF)	hDPSC	Cultivo de hDPSC en el andamio de colágeno de tipo I / SF con diferentes porosidades	Proliferación celular, observación histológica, efecto mineralizante	Proliferación y adhesión de hDPSC en capas y mayor efecto mineralizante en el andamio con porosidad de 421-27 µm
(155)	Ffibroína de seda (SF) + péptido RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) + factor de células madre (SCF)	SCAP	Cultivo de SCAP en el andamio de SF-RGD-SCF	Adhesión y proliferación celular	SF-RGD-SCF mostró biocompatibilidad y promoción de la migración, adhesión y proliferación de SCAP
(158)	Fibroína de seda (SF) + DPSC + factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF)	DPSC	Andamio de fibroína de seda con DPSC y bFGF en un modelo de trasplante de conducto radicular ectópico	Viabilidad, proliferación celular y análisis histológico	Formación de tejido similar a la pulpa con una buena vascularización, deposición de matriz y formación de tejido similar a la dentina
(161)	Hidrogel de fibrina + nanopartículas de ácido poliláctico (PLA) cargadas con clindamicina	DPSC	DPSC añadidas al andamio para evaluar citotoxicidad y funcionalidad en la producción de colágeno tipo I, además del efecto antimicrobiano ante E. faecalis	Eficacia antimicrobiana, citotoxicidad y viabilidad celular	El hidrogel mostró propiedades antibacterianas y antibiofilm sin afectar la viabilidad y función celular
(162)	-Andamios abiertos de ácido poliláctico (PLA), -Andamios de colágeno bovino -Andamios biocerámicos de fosfato de calcio	Células de tejido pulpar de órgano dental maduro	Andamios colocados directamente sobre tejido pulpar de rodajas de dientes maduros extraídos analizados de 7 a 30 días	Análisis histológico, proliferación, viabilidad y diferenciación celular	Diferenciación celular al fenotipo de fibroblasto sin indicios de mineralización, el andamio de PLA mostró mayor proliferación celular

(165)	andamios de nanofibras de ácido poli láctico-L + simvastatina (SV)	hDPSC y células endoteliales (HUVEC)	hDPSC sembradas en el andamio y cultivadas con simvastatina y/o LPS y en cocultivo con HUVEC para evaluación de angiogénesis a las 24 hrs.	Efecto antiinflamatorio, angiogénico, diferenciación y proliferación celular	SV reprime la expresión de mediadores proinflamatorios y promueve la expresión de marcadores odontogénicos. Las HUVEC pudieron formar estructuras similares a vasos sanguíneos con mayor expresión de VEGF.
(172)	Microesferas de PLGA	hDPSC	Cultivo de hDPSC extraídas de premolares humanos en microesferas de PLGA	Adhesión celular, proliferación, diferenciación odontogénica y mineralización	Buena adhesión y proliferación celular con formación de estructuras tridimensionales después de 8 semanas, expresión de marcadores DMP1, DSPP, COL1, OPN y OCN y mineralización de matriz.
(173)	Andamio en bicapa de PLGA	hDPSC	Cultivo de hDPSC en el andamio en bicapa de PLGA	Proliferación celular, viabilidad y penetración en el andamio	hDPSC penetraron a través de todo el espesor de esa capa en 14 días y expresaron los marcadores BSP, DSPP y MEPE.
(176)	Puramatrix™ + SHED	SHED	Cultivo de SHED mezclado con Puramatrix™ colocados en conductos radiculares de	Viabilidad, proliferación y diferenciación celular	Expresión de marcadores odontoblasticos DSPP,

			premolares maduros extraídos		MEPE y DMP-1 a los 7 días de cultivo
(177)	Puramatrix™ + DPSC	DPSC	Se investigó Puramatrix colocado en conductos radiculares con pulpectomia previa de dientes humanos extraídos en conjunto con DPSC en 7, 14 y 21 días	Proliferación, viabilidad y diferenciación celular	Características morfológicas de células sanas. Se generó un tejido similar a la pulpa y se expresaron marcadores odontoblasticos a los 21 días.
(179)	Hidrogel de péptidos anfifílicos (AP)	DPSC y células madre mesenquimales del cordón umbilical humano (hUCMSC)	Se realizó el monocultivo y cocultivo de DPSC y hUCMSC en hidrogeles de AP en diferentes concentraciones	Viabilidad, proliferación y diferenciación celular	El hidrogel de AP al 0,25% obtuvo mayor proliferación y diferenciación celular
(180)	Hidrogel de AP modificados con RGD	DPSC y SHED	Cultivo de DPSC y SHED en hidrogel de AP modificado con RGD	Viabilidad, proliferación y diferenciación celular	Las SHED mostraron altas tasas de proliferación y producción de colágeno, lo que resulta en la formación de tejidos blandos. Las DPSC redujeron la proliferación y expresaron genes marcadores de osteoblastos y depósito de minerales
(185)	Fosfato de calcio	hDPSC	Cultivo de hDPSC en los andamios de fosfato de calcio con diferentes porosidades	Viabilidad, proliferación	El andamio con porosidad media de 300µm reveló una alta actividad de ALP y alta expresión de los

					marcadores odontoblasticos DSPP. DMP-1.
(184)	Fosfato de calcio cargado con 15% de quitosano luido y 50g de metformina	DPSC	Cultivo de DPSC en el andamio y evaluación a los 7, 14 y 21 días	Viabilidad, proliferación y diferenciación celular y potencial mineralizante	Buena proliferación celular, aumento de mineralización y expresión de marcadores odontoblásticos DSPP, DMP-1, OCN.
(103)	Fosfato de calcio inyectable + nanoprculas de óxido de hierro	DPSC	Cultivo de DPSC en el andamio de fosfato de calcio inyectable + nanoprculas de óxido de hierro	Proliferación y diferenciación celular	Aumento de diferenciación osteogénica y síntesis de minerales óseos
(187)	-PLGA + Fosfato tricálcico (TCP) -PLGA + hidroxiapatita (HA) -PLGA + carbonato de calcio hidroxiapatita (CDHA)	DPSC	Cultivo de DPSC en los diferentes andamios	Viabilidad, proliferación y diferenciación celular	El andamio PLGA + TCP fué más apropiado para la proliferación y diferenciación de DPSC.
(104)	Colágeno + células madre mesenquimales de médula ósea de rata (rBMSC) + iRoot™	rBMSC	Se prepararon fragmentos de raíz de incisivos de rata sin tejidos pulpaes y se rellenaron con un andamio de colágeno sembrado con rBMSC, un lado del segmento de la raíz se cubrió con un iRoot™ BP y se colocaron de manera subcutánea en ratas	Viabilidad, proliferación y diferenciación celular	Después de 3 meses la cavidad del fragmento de la raíz se llenó con tejido similar a una pulpa vascularizado y iRoot BP mostró una buena biocompatibilidad y aumento de la cantidad y el área de los nuevos vasos sanguíneos

Tabla 4. ESTUDIOS *IN VIVO*

Descripción de andamios probados *in vivo* para regeneración pulpar y sus resultados

ANDAMIOS PROBADOS <i>IN VIVO</i> PARA REGENERACIÓN PULPAR				
Autor	Andamio	Metodología	Tipo de análisis	Resultados
(108)	-BC+PRF -BC	Estudio en 24 premolares de Beagles, inducción de necrosis, realización de pulpectomia y medicación con pasta triantibiótica, posterior RET con BC+PRF o sólo BC, evaluaciones 3 meses después.	Análisis de cicatrización periapical, desarrollo radicular, evaluación radiográfica, histológica y test de resistencia a la fractura	Sin diferencia significativa entre el uso de BC+PRF y BC por sí solo. Tejido formado similar a cemento y hueso
(109)	-BC -SynOssPutty™ (matriz de colágeno)	32 caninos inmaduros de 8 hurones, RET con BC y con SynOssPutty™, sacrificio a los 3 meses.	Evaluación histológica	Tejido similar a cemento y hueso con BC como andamio, mientras que SynOssPutty™ no formó tejido nuevo en la mayoría de las muestras y se relacionó con reacción inflamatoria.
(190)	-BC -BC + PRP -BC + Colágeno -BC + hidrogel con bFGF -BC+Gelfoam -PRP	Revisión sistemática de tejidos formados mediante RET con diferentes andamios en estudios <i>in vivo</i> realizados en animales (perros, hurones y ovejas) (123 artículos = 13 artículos incluidos)	Evaluación histológica	Ningún andamio formó tejido pulpar verdadero, el tejido formado con mayor porcentaje fue tejido similar a cemento, seguido de tejido similar a ligamento periodontal, hueso y en porcentaje menor similar a dentina

(112)	-BC -PRP	27 premolares de Beagles con periodontitis apical, realización de RET con BC y con PRP autólogo, sacrificados a los 3 meses para evaluaciones	Evaluación histológica y radiográfica	Tejidos formados similares a cemento en ambos andamios, engrosamiento de paredes dentinarias, cierre apical y desaparición de radiolucidez perioapical sin diferencia significativa entre BC y PRP
(118)	-PRF + EDTA 17% + solución salina -PRF sin preparación dentinaria -BC sin preparación dentinaria -BC + EDTA 17% + solución salina	216 raíces de OD de perros con apice abierto, inducción de necrosis y patología periapical en 180 raíces, RET con PRF o BC con o sin preparación dentinaria, seguimiento a 1, 2 y 3 meses.	Evaluación radiográfica, análisis histopatológico de infiltración de tejido vital y puntuación de inflamación.	PRF + EDTA al 17% + enjuague con solución salina mostró el mayor aumento en la longitud y el grosor de la raíz, la disminución del diámetro apical, la puntuación más alta de infiltración de tejido vital y la menor puntuación de inflamación. La irrigación con EDTA 17% mejoró los resultados de BC y PRF.
(129)	Hidrogel de colágeno 3D celularizado con células de la pulpa de rata marcadas con indio-111-oxina (111In-oxina)	Implantación del andamio en el espacio vacío de la cámara pulpar del primer molar superior de una rata	Viabilidad, proliferación celular y análisis histológico evaluando los resultados mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único helicoidal (SPECT) / tomografía computarizada (TC)	indio-111-oxina no causó afectación a las células marcadas y mantuvo su viabilidad. Un mes después de la implantación, estaban presentes fibroblastos activos, nuevos vasos sanguíneos y fibras nerviosas
(131)	Colágeno + DPSC + factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)	Andamio probado en ratones inmunosuprimidos y posteriormente autotransplantado al conducto radicular despulpado de 72 dientes	Citotoxicidad, proliferación, diferenciación celular y análisis histológico	Formación de tejido similar a la pulpa, incluidos vasos sanguíneos e inervación, llenando completamente el

		de perros con apertura apical de 0.6mm aproximadamente		conducto radicular, se formó dentina en la parte coronal y no hubo respuesta inmunoinflamatoria
(135)	-Hidrogel de cristales de ALG + Gel + Celulosa -Hidrogel de cristales de ALG + Gel + Celulosa + BMP-2	Andamio de hidrogel de cristales de ALG + Gel + Celulosa impreso 3D colocado en defectos fabricados en calota de rata macho ICR, sacrificio después de tres semanas del implante	Evaluación histológica, biocompatibilidad, Microtomografía computarizada (MICRO-CT)	El sitio del defecto se redujo significativamente en los grupos tratados con el andamio de ALG/ Celulosa 1% / Gel + BMP-2 y exhibieron una mayor cantidad de formación de hueso sin rastro de inflamación en el sitio de implantación
(142)	Hidrogel de ácido hialurónico (HAG) + BMP-4 en diferentes concentraciones	El andamio resultante se inyectó por vía subcutánea en el dorso de ratones machos desnudos de 5 semanas de edad	Viabilidad y diferenciación celular, análisis histológico e inmunohistoquímico	En el análisis histológico el andamio con mayor concentración de BMP-4 mostró túbulos dentinarios bien organizados, células cilíndricas parecidas a odontoblastos y vasos sanguíneos.
(143)	Hidrogel de HA + nanocristales de celulosa (CNC) + lisado de plaquetas(PL)	Andamio colocado en la membrana corioalantoidea de embrión de pollo con 10 días de desarrollo embrionario, tomando muestras en el día 14 para su evaluación	Exámen histológico e inmunohistoquímica	Infiltración masiva de tejido circundante y eritrocitos de pollo y una reorganización de hDPCs, formación de vasos sanguíneos microscópicos. Sin respuesta inflamatoria aguda
(144)	HA + PL + MSC	Ratones NOD-SCID machos de 12 semanas de edad se sometieron a isquemia de la extremidad posterior derecha para posterior implantación	Imágenes de perfusión láser Doppler (LDPI) para evaluar vascularidad	El andamio condujo a una rápida neovascularización de los tejidos isquémicos a los 8 días

		de MSC incrustadas en HA/PL en las extremidades isquémicas		
(149)	-Hidrogel de quitosano + DPSC + factores de crecimiento VEGF, bFGF, PDGF, BMP7, NGF. -Hidrogel de quitosano + factores de crecimiento VEGF, bFGF, PDGF, BMP7, NGF.	Aplicación de andamio en conductos radiculares de dientes inmaduros no vitales de perros con periodontitis apical inducida con seguimiento de 4 meses	Análisis radiográfico e histopatológico	Ambos andamios lograron la curación de la lesión periapical, sin embargo, el andamio con DPSC mostró un mayor engrosamiento y alargamiento radicular, cierre apical y sólo éste obtuvo la presencia de un tejido similar a la pulpa
(152)	Hidrogel de quitosano inyectable + BC + fotobiomodulación (PBMT)	El andamio se aplicó en un modelo de regeneración de pulpa dental ortotópica de ratas Wistar bajo la influencia de PBMT (660 nm; potencia de salida de 20mW, área del haz de 0.028 cm ² y densidad de energía de 5 J / cm ²).	Análisis histológico a los 28 días e inmunohistoquímica para el análisis de diferenciación odontoblástica	Formación de tejido similar a la pulpa bien desarrollado con vasos sanguíneos y presencia de preentina a lo largo de las paredes del conducto radicular a las 4 semanas, además de células similares a odontoblastos
(153)	Quitosano-hidróxido de calcio (CH-Ca) + simvastatina (SV)	El andamio se implantó en defectos de 5 mm de diámetro creados en tejido de calvaria de ratas Wister.	Análisis histológico y Micro-CT a los 30 días	Aumento de volumen óseo, formación de hueso nuevo en una dirección lineal e infiltración de fibras de colágeno y fibroblastos con ligera inflamación
(156)	Fibroína de seda + DPSC	Cultivo de DPSC en el andamio de fibroína de seda, aplicado en membrana corioalantoidea de huevos de gallina fertilizados, un procedimiento de perfusión con	Efecto angiogénico	Formación de redes vasculares observadas en 3D

		MicroFil y, finalmente, tomografía microcomputada.		
(157)	-Fibroína de seda + hDPSC -Fibroína de seda + fibroblastos gingivales humanos	Cultivo de DPSC o fibroblastos gingivales en el andamio de fibroína de seda, aplicado en membrana corioalantoidea del embrión de pollo	Evaluación histológica y efecto angiogénico, resonancia magnética e histomorfometría	Formación de vasos sanguíneos dentro del andamio con ambos tipos celulares
(159)	Fibroína de seda (SF) + hidroxiapatita (HAp) marcada con óxido de hierro superparamagnético ultrapequeño (USPIO) + DPSC	DPSC cargadas en un andamio de fibroína de seda (SF)/ hidroxiapatita (HAp) marcada con óxido de hierro superparamagnético ultrapequeño (USPIO) implantado debajo del espacio subcutáneo de ratones desnudos con fragmento de diente	Proliferación y diferenciación celular y análisis histológico	Diferenciación odontoblastica mediante la expresión de los marcadores DSPP y DMP1 además de vascularización y mineralización.
(80)	PLLA en microesferas nanofibras esponjosas + hDPSC	PLLA en microesferas nanofibras esponjosas + hDPSC se colocaron en conductos de los molares de conejo con pulpectomía previa, para ser implantados vía subcutánea en ratones con hipoxia inducida y evaluarlos a las 4 semanas	Efecto angiogénico y análisis histológico	El grupo de hipoxia mejoró significativamente la angiogénesis dentro de la cámara pulpar y promovió la formación de células similares a odontoblastos
(164)	Andamio de microesferas jerárquicas: VEGF + heparina en nanoesferas de gelatina encapsuladas en microesferas de PLLA	El andamio se colocó en el conducto radicular de dientes humanos unirradiculares con pulpectomía previa y fueron implantados subcutáneamente en ratones desnudos inmunosuprimidos	Análisis histológico, adhesión y proliferación celular	Regeneración de los tejidos similares a la pulpa que cubrieron los dos tercios inferiores completos y alcanzaron el tercio coronal del conducto radicular con gran formación de vasos sanguíneos

(165)	Andamios de nanofibras de ácido poli láctico-L + simvastatina + DPSC	Andamio colocado vía subcutánea en ratones, siendo sacrificados a las 3 semanas para su evaluación	Análisis histológico	Formación de estructuras vasculares y mineralizadas, matriz extracelular rica en colágeno y expresión de DSP
(166)	Nanofibras de PLLA	DPSC colocadas en el andamio y cultivadas en Dexametozona (DXM) + BMP-7 por dos semanas e implantación ectópica en ratones desnudos inmunodeprimidos, siendo sacrificados a las 8 semanas	Análisis histológico y diferenciación celular	Formación de tejido conectivo fibroso delgado y vascularizado, pequeños nódulos mineralizados, células similares a odontoblastos y expresión del marcador odontogénico DSP
(167)	Microesferas nanofibrosas de PLLA + SCAP encapsuladas en microesferas de PLGA + BMP-2	Cultivo de SCAP en el andamio durante 7 días para posterior implantación subcutánea en ratones desnudos, siendo sacrificados después de 4 y 8 semanas	Diferenciación odontogénica, análisis histológico	La liberación controlada de BMP-2 mejoró la diferenciación odontogénica de SCAP, promovió más mineralización y formación de osteodentina
(171)	Hidrogel de fibrina + PEG	Se colocaron en el andamio SHED y se trsplantaron a discos de dentina para implantarse via subcutánea en ratones inmunodeprimidos por 5 semanas	Análisis histológico, diferenciación celular	Se produjo un tejido conectivo blando muy vascularizado similar a la pulpa dental y células similares a fibroblastos
(176)	Puramatrix™ + SHED	Implantación del andamio en conductos radiculares de premolares humanos extraídos colocados via subcutánea en ratones inmunosuprimidos	Análisis histológico, diferenciación celular	Formación de tejido similar a la pulpa y células similares a odontoblastos capaces de generar nueva dentina tubular
(175)	Puramatrix™ + DPSC + células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)	Cultivo de Puramatrix™ + DPSC + HUVEC en dientes humanos extraídos que fueron trasplantados a ratones	Análisis histológico, diferenciación celular y capacidad angiogénica	El cocultivo de DPSC + HUVEC mostró más MEC, vascularización y mineralización que los monocultivos. Formación de

				tejido similar a la pulpa, vascularizado con parches de osteodentina
(181)	Poli citrato de octametileno (POC) + péptido angiogénico SLan que tiene un dominio imitador de VEGF terminal	El andamio se infiltró de manera subcutánea en ratas	Análisis histológico, biocompatibilidad, potencial angiogénico	Formación de vasos sanguíneos maduros a los 28 días
(182)	Hidrogel de péptidos autoensamblantes acelular	El andamio acelular se colocó en conductos radiculares de incisivos de perros Beagles con pulpectomia previa <i>in vivo</i> , y se realizaron las extracciones de los dientes a los 28 días para su análisis	Biocompatibilidad, potencial angiogénico y análisis histológico	Los dientes con el andamio mostraron una formación de tejido organizado, depósitos de colágeno, vasos sanguíneos robustos y haces nerviosos
(188)	Hidrogel de hidroxiapatita (HXA) + fosfato tricalcico (TCP)	Trasplante autólogo de DPSC porcinas alogénicas transportadas en un hidrogel de hidroxiapatita (HXA) + fosfato tricalcico (TCP) en raíces de cerdos pequeños con pulpectomia previa, sacrificados de 1.5-4 meses después	Biocompatibilidad y análisis histológico	Se obtuvo tejido vascularizado similar a la pulpa y tejido similar a la dentina u osteodentina en las paredes del conducto
(189)	VitroGel 3D + DPSC + pMEC y BMP4	Cultivo de DPSC en VitroGel 3D, para combinarse con pMEC y BMP4, y colocación de este andamio en ratones desnudos vía subcutánea	Viabilidad, diferenciación celular y análisis histológico	Incremento de la expresión de genes osteogénicos y angioblásticos, y formación de tejido similar a la pulpa
(104)	VitroGel 3D + factor derivado de células estromales 1 α (SDF-1 α) y BMP-2	Cultivo de SCAP en el andamio y posterior implantación con inyección subcutánea ectópica en ratones desnudos inmunosuprimidos, siendo sacrificados a las 8 semanas para su análisis	Viabilidad, proliferación y diferenciación celular y análisis histológico	Se mostraron niveles elevados de expresión de DSPP, dentina osteoide y vascularización

Tabla 5. ESTUDIOS CLINICOS

Descripción de andamios para regeneración pulpar probados en estudios clínicos realizados en humanos y sus resultados.

ANDAMIOS PROBADOS CLINICAMENTE PARA REGENERACIÓN PULPAR				
Autor	Andamio	Metodología	Tipo de análisis	Resultados
(107)	BC, PRP, PRF y CPA	Revisión sistemática de estudios clínicos comparativos considerando resultados clínicos y radiográficos de BC, PRP, PRF y concentrado de plaquetas autólogas (CPA) con un seguimiento de 12-18 meses	Cierre apical, sintomatología, cicatrización periapical y respuesta a pruebas pulpares eléctricas y al estímulo frío	Sin diferencia significativa en cierre apical, cicatrización periapical y sintomatología; PRP fue ligeramente superior en desarrollo radicular y engrosamiento de paredes dentinarias del conducto radicular
(114)	-BC -PRP	26 pacientes sanos, con dientes anteriores necróticos e inmaduros, RET con BC y con PRP, seguimiento a 12 meses	Los cambios en la longitud y grosor de la raíz , el ancho del foramen apical y el área radiográfica de la raíz se evaluaron utilizando métodos radiográficos, mientras que los cambios en el diámetro del área periapical se evaluaron mediante CBCT	Ambos andamios indujeron desarrollo radicular sin diferencia significativa entre ellos. CBCT y Rx bidimensional realizaron evaluaciones acertadas y muy similares
(116)	Fibrina rica en plaquetas leucocitarias (L-PRF) + DPSC autólogas de OD con pulpitis irreversible+ BC	Paciente sano de 50 años, premolar inferior con pulpitis irreversible y ápices maduros, extracción de tejido pulpar inflamado para cultivo de DPSC, RET con Fibrina rica en plaquetas leucocitarias (L-PRF) +	Evaluación radiográfica y CBCT, pruebas de sensibilidad y vitalidad	Tejidos periapicales sanos, estructura radicular sin cambios, ligera calcificación de tercio medio y apical. Pruebas de sensibilidad al frío con respuesta tardía y

		DPSC autólogas de OD con pulpitis irreversible+ BC, sellado con biodentine y resina seguimiento a 6 meses y 3 años.		respuesta positiva baja a la prueba eléctrica a los 36 meses.
(117)	-PRF -Colágeno -Placentrex™ -Quitosano	Pacientes con incisivos maxilares permanentes inmaduros con necrosis pulpar con o sin lesión periapical radiográfica, realización de necropulpectomía, medicación con pasta dobleantibiótica y RET con los andamios PRF, colágeno, Placentrex™, quitosano, seguimiento a 3, 6 y 12 meses.	Evaluación clínica y radiográfica	Todos los pacientes se mantuvieron asintomáticos y mostraron mejorías en su desarrollo radicular. La PRF y el colágeno dieron mejores resultados que Placentrex™ y el quitosano en términos de cicatrización periapical, cierre apical y engrosamiento de la pared dentinaria.
(123)	PRF + BC	Paciente de 11 años con antecedente de traumatismo 4 meses anteriores a la cita, Incisivo central superior con necrosis pulpar y periodontitis apical asintomática e indicios de reabsorción externa, necropulpectomía y medicación con pasta antibiótica doble, RET colocando PRF e inducción de BC y y tapon cervical con MTA. Seguimiento de 1, 2 y 3 años	Evaluación clínica y radiográfica	Desaparición de sintomatología, cicatrización de tejidos periapicales, no hubo aumento de grosor de paredes dentinarias ni cierre apical pero se frenó el avance de reabsorción externa.
(124)	PRF + BC	4 dientes inmaduros con necrosis pulpar, realización de necropulpectomía, medicación con pasta triantibiótica, RET con inducción de BC y colocación de	Evaluación clínica y radiográfica	Las radiografías revelaron resolución de las lesiones periapicales, mayor desarrollo radicular y cierre apical en todos los casos. Los pacientes permanecieron asintomáticos.

		PRF autóloga. Seguimiento a 1, 3, 6, 12 y 18 meses.		
(125)	-PRP -PRF -Sedimento de plaquetas (PP) -BC	67 niños sanos (de 8 a 11 años) con 88 incisivos necróticos inmaduros, necropulpectomía y desinfección, RET con los diferentes andamios sin inducir sangrado en PRP, PRF y PP.	Evaluación clínica y radiográfica	El 73,9% mostró un cierre apical completo, el 86% de los dientes mostró una respuesta positiva a las pruebas de sensibilidad. PRP, PRF y PP pueden producir resultados clínicos y radiográficos similares al BC sin necesidad de sangrado apical previo y con una tendencia significativamente menor a la obliteración del conducto radicular.
(126)	-PRP -PRF -BC	Metanálisis de 222 casos clínicos de RET en OD inmaduros con necrosis pulpar usando PRP, PRF y BC publicados con un año de seguimiento.	Seguimiento clínico y radiográfico a un año	El cierre apical ocurrió con más frecuencia al utilizar PRP y PRF, mientras que en los demás efectos evaluados PRF alcanzó porcentajes levemente superiores, no se obtuvieron diferencias significativas
(147)	Restylane™ + BC	Aplicación Restylane™ + BC en órgano dental traumatizado con desarrollo radicular incompleto posterior a la desinfección del conducto radicular	Seguimiento clínico y radiográfico a un año	Se obtuvo el cierre apical y engrosamiento de paredes dentinarias además de la permanencia asintomática
(170)	PLGA + PEG	Aplicación de andamio en conductos radiculares de pacientes con órganos dentales inmaduros	Seguimiento clínico y radiográfico a 6 meses	PLGA-PEG inyectable puede inducir apexificación mientras facilita la curación periapical

		con necrosis púlpica y lesión periapical después de la pulpectomía y desinfección del mismo, con un seguimiento de 6 meses.		
--	--	---	--	--

13. CONCLUSIONES

Los andamios investigados hasta la fecha poseen características deseables y factores que limitan sus aplicaciones clínicas, como la inestabilidad estructural y características mecánicas, la dificultad para la formación de vasos sanguíneos y la necesidad de otros andamios de ser utilizados en conjunto con células madre; Aún con estas limitaciones podemos concluir que los andamios con mayor respaldo científico según la literatura para su uso clínico son BC, PRP y PRF que aunque tienen resultados variables, todos son favorables, siendo viables por su facilidad de obtención y manejo clínico, además de bajo costo.

Así mismo existen andamios con un potencial prometedor que apuntan a una posible terapia regenerativa acelular que aumentaría la efectividad de este tratamiento, y haría posible la aplicación clínica de estos materiales, sin embargo, se requieren mas investigaciones que respalden su uso clínico.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Diogenes A, Ruparel NB. Regenerative Endodontic Procedures: Clinical Outcomes. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2017;61(1):111–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2016.08.004>
2. Thelen DS, Tordis A. Impact of traumatic dental injuries with unmet treatment need on daily life among Albanian adolescents : a case – control study. 2011;88–94.
3. Mishra S, Chowdhary N, Chowdhary R. Dental implants in growing children [Internet]. Vol. 31, *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*; 2013 [cited 2021 Mar 10]. p. 3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727735/>
4. Tarek Mohamed A. Saoud, Ashraf Zaazou, Ahmed Nabil, Sybel Moussa LML and JLG. Clinical and Radiographic Outcomes of Traumatized Immature Permanent Necrotic Teeth after Revascularization/Revitalization Therapy. *J Endod*. 2014;176(1):100–106.
5. Kim S. Infection and Pulp Regeneration. *Dent J*. 2016;4(1):4.
6. Sharma R, Kumar V, Logani A, Chawla A, Sharma S, Koli B. Effect of gravity on periapical extrusion of irrigating solution with different irrigation protocols in immature anterior teeth. *Eur Endod J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 10];5(2):150–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766527/>
7. Galler KM. Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. *Int Endod J*. 2016;49(10):926–36.
8. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *J Endod*. 2007;33(4):377–90.
9. Simon SRJ, Tomson PL, Berdal A. Regenerative endodontics: Regeneration or repair? *J Endod*. 2014;40(4 SUPPL.):4–9.
10. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B, et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *Int Endod J*. 2016;49(8):717–23.
11. Jeeruphan T, Grad DDS, Sc C, High E, Dip G, Jantararat J, et al. Mahidol Study

- 1 : Comparison of Radiographic and Survival Outcomes of Immature Teeth Treated with Either Regenerative Endodontic or Apexification Methods : J Endod [Internet]. 2012;38(10):1330–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.06.028>
12. Raddall G, Mello I, Leung BM. Biomaterials and Scaffold Design Strategies for Regenerative Endodontic Therapy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7(November):1–13.
 13. Sedgley CM, Endo M. Dental Stem Cells and Their Sources. 2012;56:549–61.
 14. Zein N, Harmouch E, Lutz J, Grado GF De, Kuchler-bopp S, Clauss F, et al. Polymer-Based Instructive Scaffolds for Endodontic Regeneration. *Materials (Basel).* 2019;1–18.
 15. O’Brien FJ. Biomaterials & scaffolds Every day thousands of surgical procedures are performed to replace. *Mater Today [Internet].* 2011;14(3):88–95. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1369-7021\(11\)70058-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70058-X)
 16. Sahng G. Kim, Charles Solomon, Ying Zheng, Takahiro Suzuki, Chen Mo, Songhee Song, Nan Jiang, Shoko Cho JZ and JJM. Effects of Growth Factors on Dental Stem / Progenitor Cells. *Dent Clin North Am.* 2012;56(3):563–75.
 17. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol.* 2001;17(4):185–7.
 18. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakakis GN, Agrafioti A. Regenerative endodontic therapy: A data analysis of clinical protocols. *J Endod [Internet].* 2015;41(2):146–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2014.08.003>
 19. Kinjal M. Gathani SSR. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J (Isfahan).* 2016;13(5):379–86.
 20. Anibal Diogenes, Michael A. Henry FBT & KMH. An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Top.* 2013;2–23.
 21. Lin S, Pulosof N, Karawani M, Wigler R, Kaufman AY, Teich ST. Occurrence and timing of complications following traumatic dental injuries : A retrospective study in a dental trauma department. 2016;8(4).

22. Bratteberg M, Thelen DS, Klock KS, Dentistry C, Dentistry C, Dentistry C, et al. Traumatic dental injuries and pulp sequelae in an adolescent population. *Dent Traumatol.* 2020;
23. Xu L, Tang L, Jin F, X-h L, J-h Y, J-j W, et al. The apical region of developing tooth root constitutes a complex and maintains the ability to generate root and periodontium-like tissues. 2009;275–82.
24. Temilola DO, Folayan MO, Fatusi O, Chukwumah NM, Onyejaka N, Oziegbe E, et al. The prevalence , pattern and clinical presentation of developmental dental hard-tissue anomalies in children with primary and mix dentition from. 2014;1–8.
25. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J.* 2018;51(12):1367–88.
26. Ricucci D, Siqueira JF, Loghin S, Lin LM. Pulp and apical tissue response to deep caries in immature teeth : A histologic and histobacteriologic study. *J Dent* [Internet]. 2017;56:19–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2016.10.005>
27. Cvek M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endod Dent Traumatol.* 1992;
28. AAE. American Association of Endodontists AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. 2016;1–6. Available from: <http://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf>
29. Torabinejad M, Nosrat A, Verma P, Udochukwu O. Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulp and Open Apices: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod* [Internet]. 2017;43(11):1806–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.029>
30. Tong, HJ, Rajan, S, Bhujel N et. al. Regenerative endodontic therapy in the management of non-vital immature permanent teeth: a systematic review -

- Outcome evaluation and Meta-analysis. *J Endod.* 2017;4:9–15.
31. Linsuwanont P, Sinpitaksakul P, Lertsakchai T. Evaluation of root maturation after revitalization in immature permanent teeth with nonvital pulps by cone beam computed tomography and conventional radiographs. *Int Endod J.* 2017;50(9):836–46.
 32. Kim JY, Xin X, Ph D, Moioli EK, Ph D, Chung J, et al. Regeneration of Dental-Pulp-like Tissue by Chemotaxis-Induced Cell Homing. *Tissue Eng Part A.* 2010;16(10).
 33. Morsczeck C, Reichert TE. Dental stem cells in tooth regeneration and repair in the future. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2018;0(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2018.1402004>
 34. Kim SG. A Cell-Based Approach to Dental Pulp Regeneration Using Mesenchymal Stem Cells : A Scoping Review. *Int J Mol Sci.* 2021;
 35. Eramo S, Natali A, Pinna R, Milia E. Dental pulp regeneration via cell homing. *Int Endod J.* 2018;51(4):405–19.
 36. Žizka R, Šedý J. Paradigm Shift from Stem Cells to Cell-Free Regenerative Endodontic Procedures: A Critical Review. *Stem Cells Dev.* 2016;26(3):147–53.
 37. Tugba Bezgin HS. Review of current concepts of revascularization / revitalization. *Dent Traumatol.* 2015;(23):267–73.
 38. Ivica A, Deari S, Patcas R, Weber FE, Zehnder M. Transforming Growth Factor Beta 1 Distribution and Content in the Root Dentin of Young Mature and Immature Human Premolars. *J Endod* [Internet]. 2020;46(5):641–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.01.016>
 39. Niwa T, Yamakoshi Y, Yamazaki H, Karakida T, Chiba R, Hu JCC, et al. The dynamics of TGF- β in dental pulp, odontoblasts and dentin. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22823-7>
 40. Chae Y, Yang M, Kim J. Release of TGF- β 1 into root canals with various final irrigants in regenerative endodontics: an in vitro analysis. *Int Endod J.* 2018;51(12):1389–97.
 41. Saito T, Ogawa M, Hata Y, Bessho K. Acceleration effect of human recombinant bone morphogenetic protein-2 on differentiation of human pulp

- cells into odontoblasts. *J Endod.* 2004;30(4):205–8.
42. Itoh N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: From molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *J Biochem.* 2011;149(2):121–30.
 43. Mitsiadis TA, Pagella P. Expression of nerve growth factor (NGF), TrkA, and p75NTR in developing human fetal teeth. *Front Physiol.* 2016;7(AUG):1–10.
 44. Dar A, Kollet O, Lapidot T. Mutual, reciprocal SDF-1/CXCR4 interactions between hematopoietic and bone marrow stromal cells regulate human stem cell migration and development in NOD/SCID chimeric mice. *Exp Hematol.* 2006;34(8):967–75.
 45. Duncan HF, Smith AJ, Fleming GJP, Reid C, Smith G, Cooper PR. Release of bio-active dentine extracellular matrix components by histone deacetylase inhibitors (HDACi). *Int Endod J.* 2017;50(1):24–38.
 46. Ranc V, Žižka R, Chaloupková Z, Ševčík J, Zbořil R. Imaging of growth factors on a human tooth root canal by surface-enhanced Raman spectroscopy. *Anal Bioanal Chem.* 2018;410(27):7113–20.
 47. Har A, Park JC. Dental Stem Cells and Their Applications. *Chin J Dent Res.* 2015;18(4):207–12.
 48. A. J. Friedenstein RKC and KSL. The development of Cell Tissue Kinet. 1970;3: 393-403:1–6.
 49. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9:641-650:445–8.
 50. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* [Internet]. 2006;8(4):315–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14653240600855905>
 51. Elena M, Manreza C, José J, Montesinos M. Células troncales mesenquimales : biología y uso en el trasplante de células troncales hematopoyéticas. *Rev Med UV.* 2015;38–44.
 52. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry - Part I: Stem cell sources. *J Prosthodont Res* [Internet]. 2012;56(3):151–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpor.2012.06.001>

53. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal*. 2011;9:1–14.
54. Estrela C, de Alencar AHG, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: Perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J*. 2011;22(2):91–8.
55. Dhillon H, Kaushik M, Sharma R. Regenerative endodontics - Creating new horizons. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2015;104(4):676–85.
56. Altaii M, Rossi-fedele LRG. Histological assessment of regenerative endodontic treatment in animal studies with different scaffolds : A systematic review. *Dent Traumatol*. 2017;(March):235–44.
57. Lee H, Jeon MJ, Kim S, Kim S, Lee J. Characteristics of stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) from intact cryopreserved deciduous teeth. *Cryobiology* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.10.146>
58. Taguchi T, Yanagi Y, Yoshimaru K, Ying X, Toshiharu Z. Regenerative medicine using stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): a promising new treatment in pediatric surgery. *Surg Today* [Internet]. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-019-01783-z>
59. Zakrzewski W, Dobrzy M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells : past , present , and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019;5:1–22.
60. Jeon M, Seon J, Choi B, Choi H, Shin D, Jung H, et al. In vitro and in vivo characteristics of stem cells from human exfoliated deciduous teeth obtained by enzymatic disaggregation and outgrowth. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2014;59(10):1013–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.06.002>
61. Sharpe PT. Dental mesenchymal stem cells. *Development*. 2016;2273–80.
62. Cao C, Tarlé S, Kaigler D. Characterization of the immunomodulatory properties of alveolar bone-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020;1–13.
63. Ye Tian, Ding Bai, Wehua Guo, Jie Li, Jin Zeng, Longqiang Yang, Zongting

- Jiang, Lian Feng MY and WT. Comparison of human dental follicle cells and human periodontal ligament cells for dentin tissue regeneration. *Regen Med.* 2015;10:461–79.
64. Dave JR, Tomar GB. Dental Tissue – Derived Mesenchymal Stem Cells : Applications in Tissue Engineering -. *Clin Rev Biomed Eng.* 2018;46(5):429–68.
 65. Motwani BK, Singh M, Kaur G, Singh S, Gangde PO. Stem cells : A new paradigm in dentistry. *J Appl Dent Med Sci.* 2016;2(1).
 66. Matichescu A, Ardelean LC, Rusu LC, Craciun D, Bratu EA, Babucea M, et al. Advanced biomaterials and techniques for oral tissue engineering and regeneration—a review. *Materials (Basel).* 2020;13(22):1–37.
 67. Bakhtiar H, Mazidi S A, Mohammadi Asl S, Ellini MR, Moshiri A, Nekoofar MH, et al. The role of stem cell therapy in regeneration of dentine-pulp complex: a systematic review. *Prog Biomater [Internet].* 2018;7(4):249–68. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40204-018-0100-7>
 68. Huang GTJ, Yamaza T, Shea LD, Djouad F, Kuhn NZ, Tuan RS, et al. Stem/Progenitor cell-mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. *Tissue Eng - Part A.* 2010;16(2):605–15.
 69. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(25):13625–30.
 70. Hollands P, Aboyeji D, Orcharton M. Dental pulp stem cells in regenerative medicine. *Br Dent J.* 2018;(May).
 71. Tsutsui TW. Dental Pulp Stem Cells : Advances to Applications. *Stem cells Cloning Adv Appl.* 2020;33–42.
 72. Waruna Lakmal Dissanayaka, Kenneth M. Hargreaves, Lijian Jin, Lakshman P. Samaranayake CZ. The interplay of dental pulp stem cells and endothelial cells in an injectable peptide hydrogel on angiogenesis and pulp regeneration in vivo. *Tissue Eng Part A.* 2015;1–45.
 73. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo B, Zhang C, et al. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine. *PLoS One.*

2006;(1):1–8.

74. Kang J, Fan W, Deng Q, He H, Huang F. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
75. Huang GTJ, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The Hidden Treasure in Apical Papilla: The Potential Role in Pulp/Dentin Regeneration and BioRoot Engineering. *J Endod*. 2008;34(6):645–51.
76. Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod* [Internet]. 2011;37(2):133–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2010.10.009>
77. Keller L, Offner D, Schwinté P, Morand D, Wagner Q, Gros C, et al. Active Nanomaterials to Meet the Challenge of Dental Pulp Regeneration. *Materials (Basel)*. 2015;7461–71.
78. Torabinejad M, Milan M, Shabahang S, Wright KR, Faras H. Histologic Examination of Teeth with Necrotic Pulps and Periapical Lesions Treated with 2 Scaffolds : An Animal Investigation. *J Endod* [Internet]. 2015;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2015.01.026>
79. Naahidi S, Jafari M, Logan M, Wang Y, Yuan Y, Bae H, et al. Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.05.006>
80. Kuang R, Zhang Z, Jin X, Hu J, Shi S, Ni L. Acta Biomaterialia Nanofibrous spongy microspheres for the delivery of hypoxia-primed human dental pulp stem cells to regenerate vascularized dental pulp. *ACTA Biomater* [Internet]. 2016;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.01.032>
81. Kaushik SN, Kim B, Cruz Walma AM, Choi SC, Wu H, Mao JJ, et al. Biomimetic microenvironments for regenerative endodontics. *Biomater Res* [Internet]. 2016;20(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40824-016-0061-7>
82. Chen G, Chen J, Yang B, Li L, Luo X. Biomaterials Combination of aligned PLGA / Gelatin electrospun sheets , native dental pulp extracellular matrix and

- treated dentin matrix as substrates for tooth root regeneration. *Biomaterials* [Internet]. 2015;52:56–70. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.011>
83. Sarang Sharma. Dharendra Srivastava, Shibani Grover VS. *Biomaterials in Tooth Tissue Engineering : A Review*. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;309–16.
 84. Dianat O, Abas FM, Paymanpour P, Eghbal MJ, Haddadpour S, Bahrololumi N, et al. Endodontic repair in immature dogs' teeth with apical periodontitis: blood clot versus plasma rich in growth factors scaffold. *Dent Traumatol*. 2016;
 85. Saucedo JM, Yaffe MA, Berschback JC, Hsu WK, Kalainov DM. Platelet-Rich Plasma. *J Hand Surg Am* [Internet]. 2012;37(3):587–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhsa.2011.12.026>
 86. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN. Efficacy of Platelet-rich Plasma as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. *J Endod* [Internet]. 2015;41(1):36–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2014.10.004>
 87. Alagl A, Bedi S, Hassan K, Alhumaid J. Use of platelet-rich plasma for regeneration in non-vital immature permanent teeth : Clinical and cone-beam computed tomography evaluation. *J Int Med Res*. 2017;
 88. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate . Part V : Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;299–303.
 89. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Dohan AJJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate . Part IV : Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;56–60.
 90. Janmey PA, Winer JP, Weisel JW. Fibrin gels and their clinical and bioengineering applications. *J R Soc Interface*. 2009;(September 2008):1–10.
 91. Huang GT. Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress. *Regen Med*. 2009;4(5):697–707.
 92. Abbass MMS, El-Rashidy AA, Sadek KM, Moshy S El, Radwan IA, Rady D, et al. Hydrogels and dentin–pulp complex regeneration: From the benchtop to

- clinical translation. *Polymers (Basel)*. 2020;12(12):1–65.
93. Sarang Sharma, Dharendra Srivastava, Shibani Groiver VS. Biomaterials in Tooth Tissue Engineering : A Review. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;309–15.
 94. Dekamin MG, Karimi Z, Latifidoost Z, Ilkhanizadeh S, Daemi H, Naimi-Jamal MR, et al. Alginic acid: A mild and renewable bifunctional heterogeneous biopolymeric organocatalyst for efficient and facile synthesis of polyhydroquinolines. *Int J Biol Macromol [Internet]*. 2018;108:1273–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.050>
 95. Batista PSP, de Morais AMMB, Pintado MME, de Morais RMSC. Alginate: Pharmaceutical and Medical Applications. 2019. 649–691 p.
 96. Taemeh MA, Shiravandi A, Korayem MA, Daemi H. Fabrication challenges and trends in biomedical applications of alginate electrospun nanofibers. *Carbohydr Polym [Internet]*. 2020;228:115419. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115419>
 97. Paulino AT, Simionato JI, Garcia JC, Nozaki J. Characterization of chitosan and chitin produced from silkworm crysalides Related papers from silkworm crysalides. *Carbohydr Polym*. 2006;
 98. Wu S, Chen J, Wu H. Biofabricating a Silk Scaffold as a Functional Microbial Trap. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;
 99. Chang B, Ahuja N, Ma C, Liu X. Injectable scaffolds: Preparation and application in dental and craniofacial regeneration. *Mater Sci Eng R Reports [Internet]*. 2017;111:1–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mser.2016.11.001>
 100. Jazayeri HE, Lee S, Kuhn L, Fahimipour F, Tahriri M, Tayebi L. Polymeric scaffolds for dental pulp tissue engineering : A review. *Dent Mater [Internet]*. 2019;1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.11.005>
 101. Ceccarelli G, Presta R, Benedetti L, Gabriella M, Angelis C De, Lupi SM, et al. Emerging Perspectives in Scaffold for Tissue Engineering in Oral Surgery. *Stem Cell Int*. 2017;2017.
 102. Segers VFM, Lee RT. Local delivery of proteins and the use of self-assembling peptides. *Drug Discov Today*. 2007;12(July):561–8.

103. Xia Y, Chen H, Zhang F, Wang L, Chen B, Reynolds MA, et al. Injectable calcium phosphate scaffold with iron oxide nanoparticles to enhance osteogenesis via dental pulp stem cells. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol* [Internet]. 2018;0(0):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1428813>
104. Xiao M, Qiu J, Kuang R, Zhang B, Wang W, Yu Q. Synergistic effects of stromal cell-derived factor-1 α and bone morphogenetic protein-2 treatment on odontogenic differentiation of human stem cells from apical papilla cultured in the VitroGel 3D system. *Cell Tissue Res*. 2019;
105. Wen R, Wang X, Lu Y, Du Y, Yu X. The combined application of rat bone marrow mesenchymal stem cells and bioceramic materials in the regeneration of dental pulp-like tissues. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(7):1492–9.
106. Bottino MC, Pankajakshan D, Nör JE. Advanced Scaffolds for Dental Pulp and Periodontal Regeneration. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2017;61(4):689–711. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2017.06.009>
107. Lolato A, Bucchi C, Taschieri S, Kabbaney A El, Lolato A, Bucchi C, et al. Platelet concentrates for revitalization of immature necrotic teeth : a systematic review of the clinical studies Platelet concentrates for revitalization of immature necrotic teeth : a systematic review of the clinical studies. *Platelets*. 2016;7104(February).
108. Zhou R, Wang Y, Chen Y, Chen S. Evaluation of Combined Application of Platelet-rich Fibrin with Blood Clot in Regenerative Endodontics. *J Endod* [Internet]. 2017;43(12):2034–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.07.021>
109. Alexander A, Torabinejad M. Regenerative Endodontic Treatment in Immature Noninfected Ferret Teeth Using Blood Clot or SynOss Putty as Scaffolds. *J Endod* [Internet]. 2019;1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.10.029>
110. Taweewattanapaisan P, Jantararat J, Ounjai P. The Effects of EDTA on Blood Clot in Regenerative Endodontic Procedures. *J Endod* [Internet]. 2019;45(3):281–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.10.010>

111. Nosrat A, Homayounfar N, Oloomi K. Drawbacks and Unfavorable Outcomes of Regenerative Endodontic Treatments of Necrotic Immature Teeth : A Literature Review and Report of a Case. *J Endod.* 2012;38(10).
112. Zhang D, Chen X, M ZB, Chen M, Ding Z, Zhong M. Histologic Comparison between Platelet-rich Plasma and Blood Clot in Regenerative Endodontic Treatment : An Animal Study. *J Endod [Internet].* 2014;1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2014.03.020>
113. Martínez CE, Smith PC, Alvarado VAP. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair : a concise update. *Front Physiol.* 2015;6(October):1–7.
114. ElSheshtawy AS, Nazzal H, El Shahawy OI, El Baz AA, Ismail SM, Kang J, et al. The effect of platelet-rich plasma as a scaffold in regeneration/revitalization endodontics of immature permanent teeth assessed using 2-dimensional radiographs and cone beam computed tomography: a randomized controlled trial. *Int Endod J.* 2020;53(7):905–21.
115. Amo C Del, Perez-valle A, Perez-zabala E, Perez-del-pecho K. Wound Dressing Selection Is Critical to Enhance Platelet-Rich Fibrin Activities in Wound Care. *Int J Mol Sci.* 2020;1–14.
116. Gaston Meza, Dennise Urrejola, Nicole Saint Jean, Carolina Inostroza, Valentina Lopez, Maroun Houry and CB. Personalized Cell Therapy for Pulpitis Using Autologous Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte Platelet-rich Fibrin : A Case Report. *Regen Endod.* 2019;(February).
117. Mittal N, Parashar V. Regenerative Evaluation of Immature Roots using PRF and Artificial Scaffolds in Necrotic Permanent Teeth : A Clinical Study. *J Contemp Dent Pract.* 2019;
118. Halaby HM El, Bastawy HA. Evaluation of regenerative potential of dentin conditioning and naturally derived scaffold for necrotic immature permanent teeth in a dog model. *Int J Exp Pathol.* 2020;(June):1–13.
119. He X, Chen WX, Ban G, Wei W, Zhou J, Chen WJ, et al. A New Method to Develop Human Dental Pulp Cells and Platelet-rich Fibrin Complex. *J Endod [Internet].* 2016;42(11):1633–40. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.08.011>

120. Khetarpal A, Chaudhry S, Talwar S, Verma M. Endodontic management of open apex using MTA and platelet - rich fibrin membrane barrier: A newer matrix concept. *J Clin Exp Dent*. 2013;5(5):291–4.
121. Joshi S, Palekar A, Pendyala G, Mopagar V, Padmawar N, Shah P. Clinical success of platelet-rich fibrin and mineral trioxide aggregate (MTA) or MTA-like agents in healing of periapical lesion in nonsurgically treated pulpless immature permanent teeth: A systematic review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020;10(4):379–83.
122. Woo SM, Kim WJ, Lim HS, Choi NK, Kim SH, Kim SM, et al. Combination of Mineral Trioxide Aggregate and Platelet-rich Fibrin Promotes the Odontoblastic Differentiation and Mineralization of Human Dental Pulp Cells via BMP/Smad Signaling Pathway. *J Endod [Internet]*. 2016;42(1):82–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2015.06.019>
123. Ray Jr HL, Marcelino J, Braga R, Horwat R, Lisien M, Khaliq S. Long-term follow up of revascularization using platelet-rich fibrin. *Dent Traumatol*. 2016;(22):80–4.
124. Bakhtiar H, Esmaeili S, Nekoofar MH. Second-generation Platelet Concentrate (Platelet-rich Fibrin) as a Scaffold in Regenerative Endodontics: A Case Series. *J Endod [Internet]*. 2016;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.10.016>
125. Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, Cehreli ZC. Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial. *J Endod [Internet]*. 2019;45(5):560–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.002>
126. Murray PE. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin can induce apical closure more frequently than blood-clot revascularization for the regeneration of immature permanent teeth: A meta-analysis of clinical efficacy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018;6(OCT).
127. Kwon YS, Lee SH, Hwang YC, Rosa V, Lee KW, Min KS. Behaviour of human

- dental pulp cells cultured in a collagen hydrogel scaffold cross-linked with cinnamaldehyde. *Int Endod J.* 2015;1–9.
128. Divya Pankajakshan, Sherry L. Voytik-Harbin, Jacques E. Nor MCB. Injectable Highly Tenable Collagen Matrices Dental Tissue Regeneration. *Acta Biomater.* 2021;3(2):859–68.
 129. Jean-Baptiste Souron, Anne Petiet, Franck Decup, Xuan Vinh Tran, Julie Lesieur, Anne Poliard, Dominique Le Guludec, Didier Letoumeur, Catherine Chaussain FR and SOV. Pulp Cell Tracking by Radionuclide Imaging. *Tissue Eng - Part C.* 2014;20(3):188–97.
 130. Smith JG, Smith AJ, Shelton RM, Cooper PR. Dental Pulp Cell Behavior in Biomimetic Environments. *J Dent Res.* 2015;
 131. Koichiro Iohara, Masashi Murakami, Norio Takeuchi, Yohei Osako, Masataka Ito, Ryo Ishizaka, Shinji Utunomiya, Hiroshi Nakamura, Kenji Matsushita MN. A Novel Combinatorial Therapy With Pulp Stem Cells and Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Total Pulp Regeneration. *Stem Cells Transl Med.* 2013;521–33.
 132. Daemi H, Mashayekhi M, Modares MP. SC. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.105>
 133. Mohammadi S, Ramakrishna S, Laurent S, Shokrgozar MA, Semnani D, Sadeghi D, et al. Fabrication of Nano fibrous PVA / Alginate-Sulfate Substrates for Growth Factor Delivery. *J Biomed Mater Res.* 2018;12–4.
 134. Kolan KCR, Semon JA, Bromet B, Day DE, Leu MC. Bioprinting with human stem cell-laden alginate-gelatin bioink and bioactive glass for tissue engineering. *Int J Bioprinting.* 2019;5(2.2 Special Issue):3–15.
 135. Dutta SD, Hexiu J, Patel DK, Ganguly K, Lim KT. 3D-printed bioactive and biodegradable hydrogel scaffolds of alginate/gelatin/cellulose nanocrystals for tissue engineering. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2021;167:644–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.011>
 136. Sancilio S, Gallorini M, Di Nisio C, Marsich E, Di Pietro R, Schweikl H, et al. Alginate/hydroxyapatite-based nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering improve dental pulp biomineralization and differentiation. *Stem*

Cells Int. 2018;2018.

137. Alipour M, Firouzi N, Aghazadeh Z, Samiei M, Montazersaheb S, Khoshfetrat AB, et al. The osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells in alginate-gelatin/Nano-hydroxyapatite microcapsules. *BMC Biotechnol.* 2021;21(1):1–12.
138. Yu H, Zhang X, Song W, Pan T, Wang H, Ning T, et al. Effects of 3-dimensional Bioprinting Alginate/Gelatin Hydrogel Scaffold Extract on Proliferation and Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells. *J Endod* [Internet]. 2019;45(6):706–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.03.004>
139. Devillard R, Rémy M, Kalisky J, Bourget JM, Kérourédan O, Siadous R, et al. In vitro assessment of a collagen/alginate composite scaffold for regenerative endodontics. *Int Endod J.* 2017;50(1):48–57.
140. Athirasala A, Tahayeri A, Thirvikraman G, Franca CM, Monteiro N, Tran V, et al. A dentin-derived hydrogel bioink for 3D bioprinting of cell laden scaffolds for regenerative dentistry. *Biofabrication.* 2018;10(2).
141. Piras CC, Smith DK. Bioenlaces a base de alginato de polisacárido multicomponente. *J Mater Chem B.* 2020;
142. Yang R, Tan L, Cen L, Zhang Z. An injectable scaffold based on crosslinked hyaluronic acid gel for tissue regeneration. *RSC Adv.* 2016;6(20):16838–50.
143. Silva CR, Babo PS, Gulino M, Costa L, Oliveira JM, Silva-Correia J, et al. Injectable and tunable hyaluronic acid hydrogels releasing chemotactic and angiogenic growth factors for endodontic regeneration. *Acta Biomater* [Internet]. 2018;77:155–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.07.035>
144. Robinson ST, Douglas AM, Chadid T, Kuo K, Rajabalan A, Li H, et al. *Acta Biomaterialia* A novel platelet lysate hydrogel for endothelial cell and mesenchymal stem cell-directed neovascularization. *ACTA Biomater* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.03.002>
145. Almeida LDF, Babo PS, Silva CR, Rodrigues MT, Hebling J, Reis RL, et al. Hyaluronic acid hydrogels incorporating platelet lysate enhance human pulp cell proliferation and differentiation. *J Mater Sci Mater Med* [Internet]. 2018;29(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-018-6088-7>

146. Chrepa V, Austah O, Diogenes A. Evaluation of a Commercially Available Hyaluronic Acid Hydrogel (Restylane) as Injectable Scaffold for Dental Pulp Regeneration : An In Vitro Evaluation. *J Endod* [Internet]. 2016;1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.10.026>
147. Harveen Singh, Kirti Rathee, Amandeep Kaur NM. Pulp Regeneration in an Immature Maxillary Central Incisor Using Hyaluronic Acid Hydrogel. *Contemp Clin Dent*. 2021;8:11–9.
148. Wu S, Zhou Y, Yu Y, Zhou X, Du W, Wan M, et al. Evaluation of Chitosan Hydrogel for Sustained Delivery of VEGF for Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2019;2019.
149. El Ashiry EA, Alamoudi NM, El Ashiry MK, Bastawy HA, El Derwi DA, Atta HM. Tissue engineering of necrotic dental pulp of immature teeth with apical periodontitis in dogs: Radiographic and histological evaluation. *J Clin Pediatr Dent*. 2018;42(5):373–82.
150. Zhu N, Chatzistavrou X, Ge L, Qin M, Papagerakis P, Wang Y. Biological properties of modified bioactive glass on dental pulp cells. *J Dent* [Internet]. 2019;83(January):18–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.01.017>
151. Bordini EAF, Cassiano FB, Silva ISP, Usberti FR, Anovazzi G, Pacheco LE, et al. Synergistic potential of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium–aluminate–chitosan scaffolds with dental pulp cells. *Clin Oral Investig*. 2020;24(2):663–74.
152. Moreira MS, Sarra G, Carvalho GL, Gonçalves F, Caballero-Flores HV, Pedroni ACF, et al. Physical and Biological Properties of a Chitosan Hydrogel Scaffold Associated to Photobiomodulation Therapy for Dental Pulp Regeneration: An in Vitro and in Vivo Study. *Biomed Res Int*. 2021;2021.
153. Soares DG, Bordini EAF, Bronze-Uhle ES, Cassiano FB, Silva ISP, Gallinari MO, et al. Chitosan-Calcium-Simvastatin Scaffold as an Inductive Cell-Free Platform. *J Dent Res*. 2021;100(10):1118–26.
154. Jiang S, Yu Z, Zhang L, Wang G, Dai X, Lian X, et al. Effects of different aperture-sized type I collagen / silk fibroin scaffolds on the proliferation and differentiation of human dental pulp cells. *Regen Biomater*. 2021;1–9.

155. Wei J, Sun X, Hou B. Evaluation of Silk Fibroin-RGD-Stem Cell Factor Scaffold Effect on Adhesion , Migration , and Proliferation of Stem Cells of Apical Papilla. *Stem Cell Int.* 2021;2021.
156. Woloszyk A, Mitsiadis TA. Angiogenesis within Stem Cell – Seeded Silk Scaffolds Cultured on the Chorioallantoic Membrane and Visualized by 3D Imaging. *Curr Protoclos Stem Cell Biol.* 2017;(May):1–9.
157. Woloszyk A, Buschmann J, Waschkes C, Stadlinger B. Human Dental Pulp Stem Cells and Gingival Fibroblasts Seeded into Silk Fibroin Scaffolds Have the Same Ability in Attracting Vessels. *Front Physiol.* 2016;7(April):1–7.
158. Yang J, Zhang Y, Sun Z, Song G, Chen Z. Dental pulp tissue engineering with bFGF-incorporated silk fibroin scaffolds. *J Biomater Appl.* 2015;0(0):1–9.
159. Zhang W, Zheng Y, Liu H, Zhu X, Gu Y, Lan Y, et al. Materials Science & Engineering C A non-invasive monitoring of USPIO labeled silk fi broin / hydroxyapatite sca ff old loaded DPSCs for dental pulp regeneration. *Mater Sci Eng C [Internet].* 2019;103(February):109736. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.05.021>
160. Somayyah Abdul Munim ZAR. Poly (lactic acid) based hydrogels : formation , characteristics and biomedical applications. *J Porous Mater [Internet].* 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10934-018-0687-z>
161. Bekhouche M, Bolon M, Costa D Da, Primard C, Verrier B. Development of an antibacterial nanocomposite hydrogel for human dental pulp engineering †. *J Mater Chem B.* 2020;
162. Chandrasah S, Murray PE, Namerow KN. Proliferation of Mature Ex Vivo Human Dental Pulp Using Tissue Engineering Scaffolds. *J Endod [Internet].* 2011;37(9):1236–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2011.05.030>
163. Rong Kuang, Zhanpeng Zhang, Xiaobing Jin, Jiang Hu, Songtao Shi, Longxing Ni PXM. Nanofibrous Spongy Microspheres for the Delivery of Hypoxia-primed Human Dental Pulp Stem Cells to Regenerate Vascularized Dental Pulp. *Acta Biomater.* 2019;
164. Li X, Ma C, Xie X, Sun H, Liu X. Pulp regeneration in a full-length human tooth root using a hierarchical nanofibrous microsphere system *Acta Biomaterialia*

- Pulp regeneration in a full-length human tooth root using a hierarchical nanofibrous microsphere system. *Acta Biomater.* 2016;(May).
165. Soares DG, Zhang Z, Mohamed F, Eyster TW, Costa ADS, Ma PX. Simvastatin and nanofibrous poly(l-lactic acid) scaffolds to promote the odontogenic potential of dental pulp cells in an inflammatory environment. *Acta Biomater* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.12.037>
 166. Wang J, Liu X, Jin X, Ma H, Hu J, Ni L. The odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells on nanofibrous poly(L-lactic acid) scaffolds in vitro and in vivo. *Acta Biomater.* 2010;6(10).
 167. Wang W, Dang M, Zhang Z, Hu J, Eyster TW, Ni L, et al. Dentin regeneration by stem cells of apical papilla on injectable nanofibrous microspheres and stimulated by controlled BMP-2 release. *Acta Biomater* [Internet]. 2016;36:63–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.03.015>
 168. Shekaran A, García JR, Clark AY, Kavanaugh TE, Angela S, Guldborg RE, et al. Bone Regeneration using an Alpha 2 Beta 1 Integrin-Specific Hydrogel as a BMP-2 Delivery Vehicle. *Biomaterials.* 2014;35(21):5453–61.
 169. Rahul K. Singh, Dror Señiktar and AJP. Capillary Morphogenesis in PEG-Collagen Hydrogels. *Biomaterials.* 2013;34(37):9331–40.
 170. Shiehzadeh F, Shiehzadeh V, Aghmasheh F, Shiehzadeh F, Joulae M, Kosarieh E. Healing of large periapical lesions following delivery of dental stem cells with an injectable scaffold: New method and three case reports. *Indian J Dent Res.* 2014;25(2):248–53.
 171. Kerstin M Galler, Adriana C Cavender, Umut Koeklu, Laura J Suggs GS& RNDS. Bioengineering of dental stem cells in a PEGylated fibrin gel Research Article. *Regen Med.* 2011;191–200.
 172. Zou H, Wang G, Song F, Shi X. Investigation of Human Dental Pulp Cells on a Potential Injectable Poly (lactic-co-glycolic acid) Microsphere Scaffold. *J Endod* [Internet]. 2017;1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.12.019>
 173. Gangolli RA, Devlin SM, Gerstenhaber JA, Lelkes PI, Yang M, Yang M, et al. A Bilayered PLGA Scaffold Provides Differential Cues for the Differentiation of

- Dental Pulp Stem Cells. *Tissue Eng.* 2018;1–30.
174. Rivas M, Alem C, Puiggal J. Peptide Self-Assembly into Hydrogels for Biomedical Applications Related to Hydroxyapatite. *Gels.* 2019;1–29.
 175. Dissanayaka WL, Hargreaves KM, Jin L, Samaranayake LP, Zhang C. The Interplay of Dental Pulp Stem Cells and Endothelial Cells in an Injectable Peptide Hydrogel. *Tissue Eng - Part A.* 2015;21:550–63.
 176. Rosa V, Zhang Z, Grande RHM, Nör JE, Canals FHR. Dental Pulp Tissue Engineering in. *Biomater Bioeng.* 2013;(C):970–5.
 177. Bruno N. Cavalcanti, Benjamin D. Zeitlin and JEN. A Hydrogel Scaffold That Maintains Viability and Supports Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. *Dent Mater.* 2013;29(1):97–102.
 178. Honggang Cui, Matthew J. Webber and SIS. Self-Assembly of Peptide Amphiphiles: From Molecules to Nanostructures of Biomaterials. *Biopolymers.* 2010;94(1):1–18.
 179. Huang C, Bao L, Lin T, Lu Y, Wu Y. Proliferation and odontogenic differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells and human dental pulp cells co-cultured in hydrogel. *Arch Oral Biol.* 2020;109(October 2019):1–8.
 180. Galler KM, Cavender A, Yuwono V, Dong H, Shi S, Ph D, et al. as a Scaffold for Dental Stem Cells. 2008;14(12).
 181. Siddiqui Z, Sarkar B, Kyung K, Kumar A, Paul R, Mahajan A, et al. Self-assembling peptide hydrogels facilitate vascularization in two-component scaffolds. *Chem Eng J [Internet].* 2021;422(March):130145. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.130145>
 182. Siddiqui Z, Sarkar B, Kim K, Kadincesme N, Paul R, Kumar A, et al. Acta Biomaterialia Angiogenic hydrogels for dental pulp revascularization. *Acta Biomater [Internet].* 2021;126:109–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.03.001>
 183. Ozeki N, Hase N, Yamaguchi H, Hiyama T, Kawai R, Kondo A. Polyphosphate induces matrix metalloproteinase-3-mediated proliferation of odontoblast-like cells derived from induced pluripotent stem cells. *Exp Cell Res [Internet].* 2015;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.01.007>

184. Qin W, Chen J, Guo J, Ma T, Weir MD, Guo D, et al. Novel Calcium Phosphate Cement with Metformin-Loaded Chitosan for Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Cells. *Stem Cells Int.* 2018;
185. Abdulqader ST, Rahman IA, Thirumulu KP, Ismail H, Mahmood Z. Effect of biphasic calcium phosphate scaffold porosities on odontogenic differentiation of human dental pulp cells. *J Biomater Appl.* 2016;0(0):1–12.
186. Wongsupa N, Nuntanaranont T, Kamolmattayakul S. Biological characteristic effects of human dental pulp stem cells on poly- ϵ -caprolactone-biphasic calcium phosphate fabricated scaffolds using modified melt stretching and multilayer deposition. *J Mater Sci Mater Med [Internet].* 2017;0–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-016-5833-z>
187. Zheng L, Yang F, Shen H, Hu X, Mochizuki C, Sato M, et al. Biomaterials The effect of composition of calcium phosphate composite scaffolds on the formation of tooth tissue from human dental pulp stem cells. *Biomaterials [Internet].* 2011;32(29):7053–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.004>
188. Zhu X, Liu J, Yu Z, Chen CA, Aksel H, Azim AA, et al. A Miniature Swine Model for Stem Cell-Based de Novo Regeneration of Dental Pulp and Dentin-Like Tissue. *Tissue Eng - Part C Methods.* 2018;24(2):108–20.
189. Tan Q, Cao Y, Zheng X, Peng M, Huang E, Wang J. BMP4 - regulated human dental pulp stromal cells promote pulp - like tissue regeneration in a decellularized dental pulp matrix scaffold. *Odontology [Internet].* 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10266-021-00620-5>
190. Altaii M, Richards L, Rossi-Fedele G. Histological assessment of regenerative endodontic treatment in animal studies with different scaffolds: A systematic review. *Dent Traumatol.* 2017;33(4):235–44.