



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Proposta dun protocolo de irrigación  
para procedementos reparativos  
pulpaes baseada na evidencia disponible**

**Propuesta de un protocolo de irrigación  
para procedimientos reparativos pulpaes  
basada en la evidencia disponible**

**Irrigation protocol proposal for pulp  
reparative procedures based on available  
evidence**

**Autor:** Samantha M. Caverzan Castro.

**Tutor:** Benjamín Martín Biedma.

**Cotutor:** M<sup>a</sup>. Soledad Mareque Bueno.

**Departamento:** Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas

**(05/2023)**

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Odontoloxía.



# Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>13</b>
4.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	13
4.1.1. Criterios de inclusión .....	13
4.1.2. Criterios de exclusión .....	13
4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
4.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	14
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
6.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PUBLICACIONES INCLUIDAS .....	16
6.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LAS PUBLICACIONES INCLUIDAS .....	16
6.2.1. Hipoclorito de Sodio.....	23
6.2.2. Ácido etilendiaminotetraacético .....	26
6.2.3. Clorhexidina .....	29
6.2.4. Ácido maleico .....	30
6.2.5. Ácido cítrico .....	30
6.2.6. Otros irrigantes.....	31
6.2.6.1. Tiosulfato de sodio.....	32
6.2.6.2. Cloruro de benzalconio .....	32
6.2.6.3. L- $\alpha$ -lecitina .....	32
6.2.6.4. Octenidina.....	32
6.2.6.5. Ácido fítico o IP6.....	33
6.2.6.6. Ácido fosfórico.....	33
6.2.6.7. Solución tamponada con fosfato/solución salina .....	33
6.2.6.8. MTAD.....	34
6.2.6.9. QMIX.....	34
6.3.7. Combinación de irrigantes .....	35
6.3.8. Agitación/activación de soluciones irrigantes .....	36
6.3.9. Nanoburbujas .....	37
6.3.10. Láser.....	38
6.3.11. Aspiración apical negativa.....	39
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>40</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>43</b>
<b>8. AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>45</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>46</b>
<b>10. ANEXOS</b> .....	<b>51</b>

**Palabras claves:** endodoncia regenerativa, irrigación, ápice abierto, necrosis pulpar, diente permanente inmaduro.

**Palabras claves:** endodoncia regenerativa, irrigación, ápice abierto, necrosis pulpar, diente permanente inmaduro.

**Key words:** regenerative endodontics, irrigation, open apex, pulp necrosis, immature permanent tooth.

## Resumo

Os procedementos reparativos pulpares foron descritos como tratamentos basados na mínima instrumentación, abundante irrigación e colocación de medicación intraconduto, seguido da provocación dun sangrado apical para levar ó conduto radicular [1]; permitindo a maduración radicular ca subsecuente mellora da resistencia á fractura do dente, así como a potencial rexeneración dos tecidos vitais intra-radulares. Para isto, estes procedementos requiren de tres factores fundamentais: células nai, scaffolds e factores de crecemento, os cales poden verse severamente afectados pola composición e características das substancias e métodos de irrigación.

Actualmente, non se coñece con exactitude a que nivel ten que ser desinfectado o conduto radicular para que o éxito clínico dos procedementos reparativos pulpares sexa evidente; pero o que os estudos comprobaron é que, nun dente infectado, a formación de biofilm nas paredes do conduto e a súa contaminación por toxinas bacterianas que cambian o microambiente que rodea as células nai que, como xa se explicou, son un compoñente esencial en ditos procedementos. Ademais, a liberación de citoquinas inflamatorias, como o TNF- $\alpha$  e a interleuquina-1, entre outros, teñen a capacidade de inhibir a diferenciación nas células nai [2]. Polo tanto, a infección non controlada pode causar dano ás células formadoras de tecido e, a súa vez, dificulta a reparación e rexeneración.

Así, o éxito dos procedementos reparativos pulpares depende da erradicación dos axentes infecciosos do sistema de condutos radulares e a prevención da reinfección, sempre a través das substancias irrigantes que aseguren o mantemento da viabilidade das células nai e as propiedades bioactivas da dentina, razón pola cal o obxectivo principal deste traballo de fin de grado, é propoñer un protocolo de irrigación adecuado para estes procedementos baseado na evidencia dispoñible.

## Resumen

Los procedimientos reparativos pulpares, han sido descritos como tratamientos basados en la mínima instrumentación, abundante irrigación y colocación de medicación intraconducto seguido de la provocación de un sangrado apical para llevar al conducto radicular <sup>[1]</sup>; permitiendo la maduración radicular con la subsecuente mejora de la resistencia a la fractura del diente, así como la potencial regeneración de los tejidos vitales intra-radicales. Para ello, estos procedimientos requieren de tres factores fundamentales: células madre, andamios o scaffolds y factores de crecimiento, los cuales pueden verse severamente afectados por la composición y características de las sustancias y métodos de irrigación.

Actualmente, no se conoce con exactitud a qué nivel debe ser desinfectado el conducto radicular para que el éxito clínico de los procedimientos reparativos pulpares sea evidente; pero lo que los estudios si han comprobado es que, en un diente infectado, la formación del biofilm en las paredes del conducto y su contaminación por toxinas bacterianas cambian el microambiente que rodea a las células madre que, como ya se explicó, son un componente esencial en dichos procedimientos. Además, la liberación de citoquinas inflamatorias, como el TNF- $\alpha$  y la interleuquina-1, entre otros, son capaces de inhibir la diferenciación de las células madre <sup>[2]</sup>. Por tanto, la infección no controlada puede causar daño a las células formadoras de tejido y, a su vez, dificultar la reparación y regeneración.

Así, el éxito de los procedimientos reparativos pulpares depende de la erradicación de los agentes infecciosos del sistema de conductos radiculares y la prevención de la reinfección, siempre a través de sustancias irrigantes que aseguren el mantenimiento de la viabilidad de las células madre y las propiedades bioactivas de la dentina, razón por la cual el objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado, es proponer un protocolo de irrigación adecuado para estos procedimientos basado en la evidencia disponible.

## Abstract

Pulp reparative procedures (from now on REPs) have been described as treatments based in minimal instrumentation, abundant irrigation and placement of intracanal medication followed by the induction of an apical bleeding to lead to the root canal <sup>[1]</sup>; allowing root maturation and improving the fracture resistance of the tooth, as well as the potential regeneration of vital intra-radicular tissues. For this purpose, these procedures require three fundamental factors: stem cells, scaffolds and growth factors, which can be severely affected by the composition and characteristics of irrigating methods and solutions.

For the time being, it is not known at what level the root canal should be disinfected for the clinical success of the pulp reparative procedures to be evident; but studies have proven that in an infected tooth, the formation of biofilm on the dentinal walls and its contamination by bacterial toxins changes the microenvironment surrounding the stem cells, that as previously mentioned, are an essential factor for REPs. In addition, the release of inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$  and interleukin-1, among others, are able to inhibit stem cell differentiation <sup>[2]</sup>. Therefore, uncontrolled infection can cause great damage to tissue-forming cells and hinder repair and regeneration.

Thus, the success of pulp reparative procedures depends on the eradication of infectious agents from the root canal system and prevention of reinfection, always through irrigating substances that ensure the maintenance of the viability of the stem cells and the bioactive properties of the dentin, reason why the main objective of this narrative review is to propose an adequate irrigation protocol for these procedures based on available evidence.

## 1. Introducción

Los procedimientos reparativos pulpares fueron sugeridos por la Asociación Americana de Endodoncia (AAE) como alternativa a otros tratamientos (como la endodoncia convencional, la apicoformación, entre otros), y desde entonces son ampliamente empleados en la práctica clínica a nivel mundial, mayormente para el tratamiento de dientes permanentes inmaduros no vitales, que característicamente, no cuentan con un “stop apical” y presentan paredes dentinarias estrechas y susceptibilidad a la fractura, aunque actualmente también son aplicados en dientes maduros ampliando el rango de dientes que pueden ser tratados.

Según la Sexta Edición de la “*Guía de Endodoncia Clínica*” publicada por la AAE se trata de procedimientos de base biológica diseñados para reestablecer de forma fisiológica estructuras dentales dañadas, incluidas estructuras radiculares y dentinarias, al igual que las células del complejo dentino-pulpar lo que contribuiría con la reparación y sensibilidad pulpar y continuar con el desarrollo radicular [3]. Estos procedimientos requieren de la presencia de tres factores claves:

### 1. Células madre mesenquimales dentales

Las células madre mesenquimales dentales, han sido identificadas en múltiples tejidos dentales; estableciéndose así distintas poblaciones de células madre:

- Células madre de la pulpa dental, que han exhibido una alta proliferación, potencial de diferenciación en múltiples líneas celulares, entre ellas células similares a los odontoblastos y osteoblastos para formar dentina y hueso, además de, propiedades inmunomoduladoras [4].
- Células madre de la papila apical (conocidas por sus siglas en inglés como SCAPs) que han demostrado un impresionante potencial de regeneración dentinaria, regeneración radicular y del tejido periodontal [4]. Además, se ha determinado que estas células pueden sobrevivir bajo condiciones inflamatorias.

[6].

- Células madre del ligamento periodontal que han demostrado tener potencial osteogénico/cementogénico, contribuyendo con la regeneración ósea y, además, con la regeneración radicular [4].

Existiendo a su vez, otras poblaciones de células madre como las derivadas de la encía, derivadas del folículo dental, del germen dentario, del hueso alveolar, entre otras [4].

## 2. Factores de crecimiento

Las células madre necesitan diferenciarse, proliferar y preservar su metabolismo para lo cual son esenciales los factores de crecimiento, por ello, son considerados un requisito clave para el éxito de los procedimientos reparativos pulpares ya que estimulan la diferenciación, proliferación y adhesión celular induciendo la formación de nuevo tejido, promueven la angiogénesis, desencadenan respuestas celulares y modifican la respuesta inmune [7].

Así, la importancia de la irrigación con respecto a los factores de crecimiento radica en que determinados estudios han demostrado que múltiples factores de crecimiento, principalmente el TGF- $\beta$  y el VEGF, se encuentran atrapados en la estructura dentinaria por lo que se necesita de un acondicionamiento dentinario previo a la inducción del sangrado apical con sustancias irrigantes para su liberación, lo que resulta en una quimiotaxis de las células madre/células progenitoras desde la zona periapical hasta el canal radicular [8].

## 3. Andamios o “Scaffolds”

Los andamios o Scaffolds son estructuras temporales que imitan la matriz extracelular y que favorecen la proliferación y diferenciación de las células madre y contribuyen con la liberación controlada de fármacos y moléculas bioactivas [9]. Es decir, un andamio es un armazón o elemento estructural que atrae o entrega células madre al actuar como materiales portadores de factores de crecimiento y proporcionan un espacio tridimensional para la regeneración del tejido. Es por ello por lo que, en los

procedimientos reparativos pulpaes se provoca un sangrado apical que es llevado al interior del conducto con la intención de formar un coágulo, que es generalmente utilizado como un andamio, o bien se pueden implementar como alternativa de forma autóloga plasma rico en plaquetas o fibrina rica en plaquetas cuando no se logra conseguir un correcto sangrado apical o no se puede controlar la colocación de MTA sobre el coágulo [6].

Es importante tener claro que la viabilidad de estos tres factores está estrechamente relacionada, en gran parte, con la composición, concentración y características de las sustancias y métodos de irrigación empleados para la desinfección inicial de los conductos radiculares y, por tanto, el acondicionamiento de la dentina previo a la inducción del sangrado apical o colocación de concentrados sanguíneos obtenidos del paciente, que es considerado un paso crítico en los procedimientos reparativos pulpaes.

Esta es la razón por la que resulta necesario establecer un protocolo de irrigación que incluya un irrigante (o una combinación de irrigantes) con el que se consiga un balance entre su eficacia antimicrobiana y su capacidad para crear un microambiente en el conducto que favorezca la adhesión, proliferación y diferenciación de las células madre mesenquimales, la liberación de factores de crecimiento, sin que resulte perjudicial para los andamios.

Por lo expuesto anteriormente, resulta oportuno comentar las principales características de los irrigantes que van a ser objeto de estudio en esta revisión:

El hipoclorito de sodio tiene muchas de las propiedades deseables de un irrigante, dentro de las cuales resalta su actividad antimicrobiana de amplio espectro frente a microorganismos y biofilms endodónticos (incluidos aquellos difíciles de erradicar de los conductos radiculares como las especies *Enterococcus*, *Actinomyces* y *Cándida*) por lo sigue siendo considerado actualmente como el Gold Standard para el tratamiento endodóntico convencional [10]. Este irrigante característicamente disuelve el material orgánico (como el tejido pulpar y colágeno) y en estudios in vitro se ha visto que logra

desorganizar y remover los biofilms bacterianos. Además, ha sido utilizado a concentraciones que varían desde el 1 al 6% en los procedimientos reparativos pulpares y, actualmente, la AAE y la ESE (Sociedad Europea de Endodoncia) recomiendan su utilización en concentraciones menores al 3% basándose en estudios que han demostrado que a concentraciones mayores interfiere con la adhesión celular a la superficie dentinaria y tiene efecto citotóxico en la supervivencia de las SCAPs.

Por otro lado, el EDTA es un ácido poliaminocarboxílico usado en el tratamiento endodóntico convencional como un agente quelante para la dentina, puesto que crea un complejo de calcio estable con el barrillo dentinario, la capa de detritos y los depósitos cálcicos, contribuyendo con la desinfección al mejorar la difusión de las soluciones a través de la eliminación de la capa de barrillo dentinario. Igualmente, la AAE y la ESE recomiendan el uso de este irrigante a una concentración del 17% [10].

Al igual que el EDTA, el ácido cítrico es un agente quelante con un potente efecto antibacteriano cuyo pH ácido aumenta la eliminación de componentes inorgánicos, por lo que, a una concentración del 10%, es comúnmente utilizado en el tratamiento endodóntico estándar. Es por esta razón que se ha especulado que, para los procesos reparativos pulpares, el ácido cítrico podría ser más ventajoso que el EDTA, que cuenta con pH neutro o ligeramente alcalino [11].

La clorhexidina es un antimicrobiano de amplio espectro, que además de ser efectivo contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas, tiene una alta sustantividad y elimina tejido necrótico. Esta es utilizada sola o en combinación con NaOCl en los procedimientos reparativos pulpares, bien como irrigante o como medicación intraconducto, debido a su efectividad contra *Candida albicans* y *Enterococcus faecalis* [11].

## **2. Justificación**

Como se mencionó anteriormente, los procedimientos reparativos pulpares son cada vez más empleados a nivel clínico como un método de tratamiento endodóntico conservador, donde resulta fundamental la irrigación del conducto radicular para el éxito de dichos procedimientos; sin embargo, la evidencia disponible respecto a este tema es bastante limitada, además de ser, en su mayoría, de un escaso nivel de evidencia; razón por la cual se seleccionó este tema para la elaboración del Trabajo de Fin de Grado.

La principal motivación de la presente revisión narrativa fue la necesidad de establecer un protocolo de irrigación para procedimientos reparativos pulpares en función de los resultados obtenidos del análisis de la evidencia disponible, además de la necesidad de nueva bibliografía; a la vez que se amplían los conocimientos que se tienen respecto a esta reciente modalidad de tratamiento.

### **3. Objetivos**

#### *Objetivo general*

- Establecer un protocolo de irrigación para procedimientos reparativos pulpares basado en la evidencia disponible.

#### *Objetivos específicos*

- Revisar y evaluar la evidencia disponible para comprobar que sustancias irrigantes dieron lugar a los mejores resultados clínicos en los procedimientos reparativos pulpares.
- Describir los efectos beneficiosos y desfavorables de cada una de las sustancias irrigantes y métodos de irrigación.
- Proponer nuevas alternativas de irrigación que hayan demostrado buenos resultados en los procedimientos reparativos pulpares.

## 4. Material y métodos

### 4.1. Criterios de selección

#### 4.1.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron artículos originales publicados en los últimos 5 años con restricción de lenguaje, incluyendo así artículos solo en los idiomas Español e Inglés, que se enfocaran en dientes permanentes inmaduros no vitales (necróticos), que proporcionaran información clara y adecuada de los agentes irrigantes utilizados en los procedimientos reparativos pulpares y cuyos resultados fuesen valorados como mínimo luego de 1 año de seguimiento.

#### 4.1.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron artículos publicados antes de los últimos 5 años en idiomas diferentes al Español e Inglés, que no se enfocaran en dientes permanentes inmaduros no vitales (necróticos), que no proporcionaran información clara y adecuada de los agentes irrigantes utilizados en los procedimientos reparativos pulpares, y cuyos resultados fuesen valorados antes de 1 año de seguimiento.

Como consecuencia de la falta de consenso en la literatura con respecto a lo que se define como un resultado exitoso de un procedimiento reparativo pulpar, en esta revisión narrativa, el éxito de estos procedimientos es definido a través de los resultados comprobados luego de un año o más de seguimiento de los artículos incluidos en la revisión y que son divididos en los siguientes grupos de objetivos:

- I. Objetivo primario: progresión del desarrollo radicular que incluye aumento del grosor de las paredes de los conductos radiculares, aumento de la longitud radicular y/o cierre apical.
- II. Objetivo secundario: disminución, ausencia o curación de lesión periapical.
- III. Objetivo terciario: respuesta positiva a pruebas de vitalidad pulpar (tanto térmicas como eléctricas).

#### *4.2. Estrategia de búsqueda*

La búsqueda online fue realizada por el investigador en las siguientes bases de datos: PubMed (National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine), Cochrane (John Wiley & Sons, Ltd., London, UK), Web of Science (Clarivate™) y SCOPUS (Elsevier B.V.), además de realizar una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados de publicaciones que no hayan aparecido en la búsqueda inicial y pudieran resultar de interés, durante el periodo comprendido entre Octubre 2022 y Marzo 2023. Como se mencionó en los criterios de inclusión y exclusión, fueron incluidos en esta revisión narrativa los estudios publicados en los últimos 5 años con restricción de lenguaje, de modo que, se incluyen solo artículos en el idioma Español e Inglés.

Para la búsqueda bibliográfica de la revisión en PubMed, Cochrane y SCOPUS se aplicaron las siguientes palabras claves y recurriendo a operadores booleanos (“AND” y “OR”) para construir diferentes estructuras en la casilla de búsqueda: “regenerative endodontic” AND “irrigation” OR “intra canal irrigants”; “regenerative endodontic” AND “NaOCl” OR “EDTA” OR “maleic acid” OR “CHX” OR “laser”. Limitando, en todos los casos, la búsqueda a los últimos 5 años.

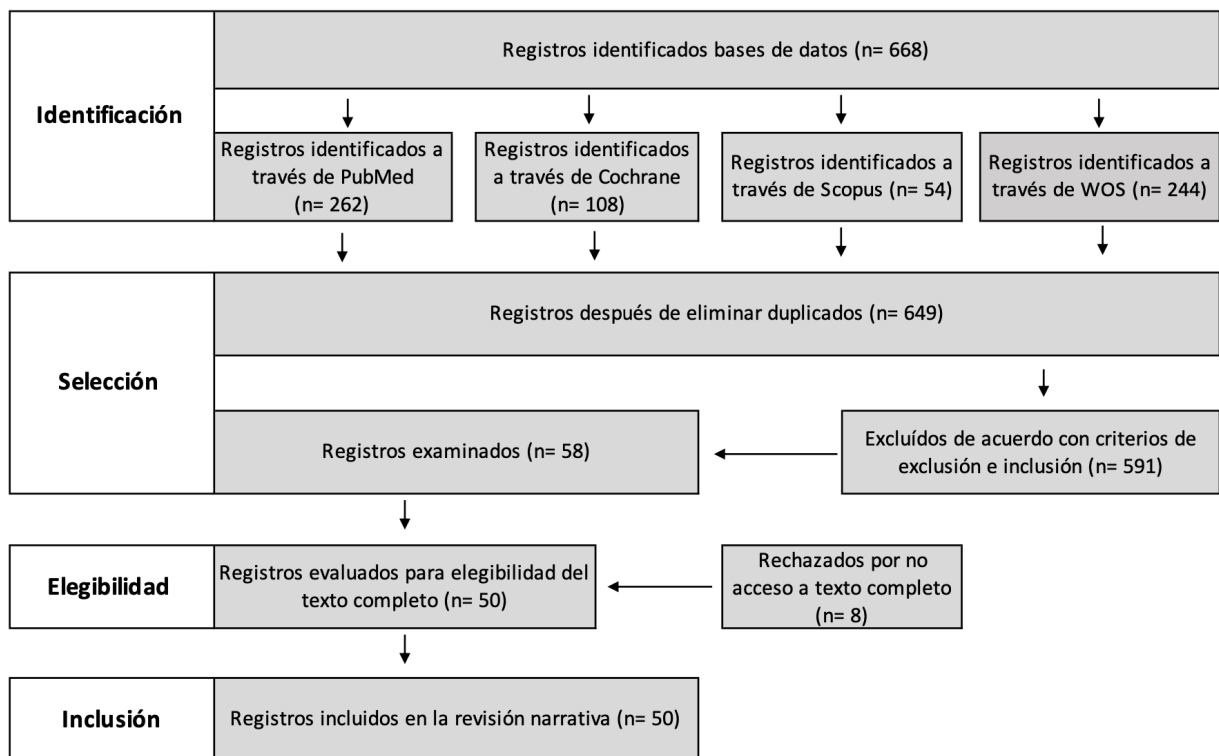
A su vez, en la base de datos Web of Science (WOS) se obtuvieron los artículos filtrando la búsqueda a través de los siguientes términos MeSH: “regenerative endodontics”; “Chlorhexidine”; “Sodium Hypochlorite”; “Root canal irrigants”; “Citric Acid”; “Chitosan”; “Chelating agents” y “Ultrasonics”. Igualmente, limitando la búsqueda a los últimos 5 años.

#### *4.3. Selección de estudios*

Las búsquedas realizadas en todas las bases de datos, junto con análisis de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados de publicaciones que no hayan aparecido en la búsqueda inicial y pudieran resultar de interés, proporcionaron un total de 668 artículos, los cuales fueron organizados alfabéticamente por título para que los duplicados fuesen identificados y descartados manualmente. Luego, se descartaron

aquellos artículos que no cumplían con los criterios de inclusión antes mencionados y a los que no se consiguió acceso al texto completo. Así, 50 artículos fueron obtenidos. El proceso de selección de los artículos que se incluyen en esta revisión narrativa se resume en el diagrama de flujo expuesto en la **figura 1**.

**Figura 1.** Diagrama de flujo describiendo el proceso de selección de estudios



## 5. Resultados

### 6.1. Características de las publicaciones incluidas

De las 50 publicaciones incluidas en esta revisión narrativa, 20 se corresponden con estudios experimentales, 14 con reportes y series de casos, 6 revisiones sistemáticas (de las cuales 2, son también meta-análisis), 4 revisiones de literatura, 2 estudios retrospectivos, 2 estudios en animales, 1 ensayo clínico controlado aleatorizado y 1 estudio prospectivo. Las principales características de los reportes y series de casos incluidos se resumen en la **tabla 1**. A su vez, en la **tabla 2** se resumen los resultados y conclusiones más significativos de los reportes y series de casos incluidos.

Seguidamente, en las **tablas 3 y 4**, se resumen las principales características, resultados y conclusiones de las revisiones y estudios incluidos en esta revisión narrativa.

### 6.2. Análisis de resultados de las publicaciones incluidas

Teniendo en cuenta que esta revisión narrativa pretende analizar la evidencia disponible existente respecto a los diferentes métodos y sustancias de irrigación utilizados en los procesos reparativos pulpares en dientes permanentes necróticos inmaduros, y a su vez valorar con cuál de ellos se consiguen resultados más favorables para así proponer un protocolo de irrigación que resulte lo más adecuado posible para dichos tratamientos, se considera oportuno resaltar algunas de las características más importantes de las sustancias irrigantes empleadas con mayor frecuencia en estos procedimientos, junto con las nuevas alternativas que han sido planteadas en los últimos años para conseguir el mismo objetivo y además examinar y evaluar los resultados y conclusiones que fueron obtenidos en las cincuenta publicaciones incluidas en esta revisión respecto a dichas sustancias irrigantes.

**Tabla 1.** Principales características de los reportes y series de casos incluidos

Estudio (Año)	Tipo de estudio	Tiempo de seguimiento	Instrumentación	Andamio/ Scaffold	Etiología de la necrosis	Irrigación
Soares A. et al (2022)	Estudio de base molecular	12 - 48 meses	No	Provocación de sangrado apical	No evaluado	Inicial: 20mL 6% NaOCl 5 mL 5% tiosulfato de sodio 5 mL Solución salina 10 mL 2% CHX 10 mL Solución salina Final: 10 mL Solución salina 3mL 17% EDTA 5mL Solución salina estéril
Jiang X. et al (2022)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	> 12 meses (varía dependiendo del grupo)	No	Provocación de sangrado apical con o sin membrana de colágeno.	No evaluado	20 mL 17% EDTA
Lenzi R. et al (2022)	Reporte de caso	34 meses	Si	Provocación de sangrado apical	Absceso alveolar agudo	Inicial: 5,25% NaOCl 10mL 17% EDTA Final: 20mL 1% NaOCl 10mL 17% EDTA
Loroño G. et al (2022)	Reporte de caso	48 meses	No	Provocación de sangrado apical	Lesión traumática	Inicial: 20mL 1,5% NaOCl Solución salina 20mL 17% EDTA Final: 20mL 17% EDTA x 5min.
Yu L. et al. (2022)	Reporte de caso	53 meses	No	Provocación de sangrado apical fallida con posterior concentrado de FC	Exacerbación de periodontitis periapical crónica	Inicial: 20 mL 0,5% NaOCl Láser YAG Final: 30 mL 0,5% NaOCl Láser YAG
Cehreli Z. et al. (2022)	Reporte de casos	10 años	No especificado	Provocación sangrado apical.	Lesión traumática	Inicial: 20 mL 2,5% NaOCl. Final: 10 mL solución salina. 17% EDTA.
Cheng J. et al (2022)	Estudio restrospectivo	Media de 22,3 meses y una mediana de 16 meses.	Mínima o no instrumentación	Provocación de sangrado apical y CGF	Lesión traumática	Inicial: 0,5-1,5% NaOCl Solución salina. Final: 0,5-1,5% NaOCl + Solución salina o 0,5-1,5% NaOCl + Solución salina + 17% EDTA.
Abu Zeid S. et al (2021)	Estudio prospectivo	8 años	No	Provocación de sangrado apical	Caries y lesión traumática	Inicial: 10 mL 2,5% NaOCl 20 mL solución salina. Final: 10 mL 2,5% NaOCl. Solución salina.
Doddamani D. et al (2021)	Serie de casos	> 12 meses (a excepción del caso #3)	No	Provocación de sangrado apical y tapón de colágeno.	Lesión traumática	Inicial: 20 mL 1,5% NaOCl x 5min 810 nm Láser de diodo. 17% EDTA. Final: 20mL 17% EDTA.
Tzanetakis N. G. et al. (2021)	Serie de casos y revisión literaria	36 meses	No (pero si activación US)	Provocación de sangrado apical	Caries	Inicial: 10 mL 2,5% NaOCl antes de la activación US. 10 mL 2,5% NaOCl luego de la activación US. Final: 5 mL 2,5% NaOCl con activación US x 30 segundos. 10 mL 17% EDTA.
Kandemir Demirci G. et al (2020)	Serie de casos	36 meses	No	Provocación de sangrado apical y PRF	Lesión traumática	Inicial: 20mL 1,5% NaOCl 20mL 17% EDTA Final: 17% EDTA
Maniglia-Ferreira C. et al (2020)	Reporte de caso	12 años	Si	Provocación de sangrado apical	Lesión traumática	2,5% NaOCl. Solución salina. 5mL 17% EDTA x 4 min. 20mL Solución salina.

Lu J. et al (2020)	Reporte de caso	30 meses	No	Provocación de sangrado apical	Lesión traumática (diente con RRE)	Inicial: 1,5% NaOCl Final: 17% EDTA
Abdel Hafiz Abdel Rahim AS. et al. (2020)	Reporte de caso	12 meses	No	Provocación de sangrado apical	Lesión traumática	Inicial: 20 mL 1,5% NaOCl x 5min 20 mL solución salina x 1min 635 nm laser de diodo para activar una solución aseptica durante 150 seg. Final: 20 mL 17% EDTA.
Mittmann et al. (2020)	Estudio retrospectivo	22 meses	Minima instrumentación	Provocación sangrado apical.	Lesión traumática	Inicial: 10 mL de NaOCl + 2 mL 17% EDTA con activación US Final: 5 mL usando PUI.
Chaniotis A. et al (2019)	Serie de casos	Casos 1 y 2: 5 años. Caso 3: 10 años.	No	Provocación de sangrado apical	Lesión traumática	Inicial: 10 mL 1,5% NaOCl Final: 20 mL 1,5% de NaOCl 10 mL 17% EDTA x 10min
Kahler B. et al (2018)	Reporte de caso	8 años	No	Provocación de sangrado apical	Infeccioso	Inicial: 1% NaOCl Final: 1% NaOCl
Tzanetakis N. G. (2018)	Reporte de caso	30 meses	No	Provocación de sangrado apical	Lesión traumática	Inicial: 10 mL 1% NaOCl. Final: 5 mL 1% NaOCl con activación US x 30 seg. 10 mL 17% EDTA.
Suresh N. et al (2018)	Reporte de caso	3 años	Si	Membrana amniotica humana	Lesión traumática	Inicial: 20 mL 1% NaOCl Final: 20 mL 1% de NaOCl 20 mL 17% EDTA

**Tabla 2.** Resultados clínicos y radiográficos obtenidos con los procesos reparativos pulpares en los reportes de casos

Estudio (Año)	Resultados
Soares A. et al. (2022)	La irrigación con 6% NaOCl fue efectiva para promover la reducción bacteriana en los 15 casos estudiados. Todos asintomáticos y se consiguió la reparación de las lesiones periapicales. Los niveles bacterianos residuales no mostraron un impacto negativo en el cierre apical o en el aumento de la longitud radicular.
Jiang X. et al. (2022)	Todos los dientes asintomáticos con completa resolución de signos y síntomas. El grupo experimental mostró mayor aumento del grosor de las paredes dentinarias. 53% de los dientes del grupo control y 47% del grupo experimental mostraron calcificación. 18% de los dientes del grupo control y 32% del grupo experimental mostraron positividad a test eléctricos.
Lenzi R. et al. (2022)	Seguimiento clínico y radiográfico a 34 meses: asintomático, tejidos periapicales radiográficamente normales con formación de nuevo hueso visible en la parte apical del foramen apical.
Loroño G. et al. (2022)	Paciente asintomático con movilidad fisiológica, resolución completa de lesión perirradicular, inhibición del proceso de resorción radicular, formación de nuevo LPO. No se observó mejora respecto a longitud radicular.
Yu L. et al. (2022)	La irrigación con Er:YAG es un protocolo de desinfección radicular eficiente con ventajas como su fácil aplicación y mínimo riesgo, con lo cual podría ser aplicado para la revascularización de dientes permanentes inmaduros necróticos.
Cehreli Z. et al. (2022)	Caso 1: respuesta positiva a test de frío y eléctrico, avanzada calcificación del canal radicular. Caso 2: #11 con calcificación avanzada del conducto.
Cheng J. et al. (2022)	REPs disminuyó significativamente el diámetro apical y aumentó el área radicular radiográfica. Los efectos de las REPs en la longitud radicular parecen ser limitados.
Abu Zeid S. et al. (2021)	Todos los dientes no respondieron a test de frío y eléctricos a los 24 meses. El 53.8% tuvieron una respuesta retardada a los test eléctricos a los 3 años y el 50% a los 8 años. Todos los dientes mostraron una resolución completa de la radiolucidez periapical.
Doddamani D. et al. (2021)	Caso 1 y 2: asintomático, CBCT mostró aumento del grosor dentinario, reducción de la lesión periapical y evidencia de formación de hueso.
Tzanetakis N. G. (2021)	Dientes funcionales, sin signos ni síntomas. Resolución completa de las lesiones periapicales y cierre apical completo en 2 de 3 casos.
Kandemir Demirci G. et al. (2020)	Todos los dientes asintomáticos y no respondieron a test de frío y eléctricos. Lesiones periapicales disminuyeron en tamaño o fueron resueltas. En todos los casos, no se observaron cambios significativos en el grosor y/o longitud radicular.

Maniglia-Ferreira C. et al. (2020)	1º año: progresión del desarrollo radicular y cierre apical. 5º año: posible defecto en la formación radicular. 12º año: clara evidencia de invaginación de tejido y calcificación del conducto.
Lu J. et al. (2020)	Conducto radicular de ambos dientes completamente rellenos de tejido duro. Resolución de resorción radicular externa mesial y de la lesión periapical del diente #9. La raíz del diente #9 rodeada de un estrecho espacio de LPO. Ambos dientes funcionales y funcionales.
Abdel Hafiz Abdel Rahim AS. et al. (2020)	No signos ni síntomas adversos. Incremento de la longitud y grosor radicular y cierre apical completo a los 12 meses.
Mittmann et al. (2020)	Para el tiempo de seguimiento, 81.3% de los dientes sobrevivieron a la revascularización y recuperaron la sensibilidad, mientras que el 18.7% fracasaron. Solo se encontró diferencia significativa en la disminución del diametro del foramen apical, mientras que el resto de parámetros no mostraron diferencias pre y post operatorias.
Chaniotis A. et al. (2019)	Caso 1 y 2 a los 5 años: tejidos duros y blandos saludables. Radiográficamente, completa reparación periapical, continuación del desarrollo radicular, engrosamiento de la pared dentinaria y cierre apical. No respuesta a test eléctricos. Caso 3 a los 8 años: continuación del desarrollo radicular, engrosamiento de la pared dentinaria, tejidos blandos saludables.
Kahler B. et al. (2018)	A los 8 años: ambos dientes responden a test de sensibilidad, no evidencia de patología, aumento del 100% del ancho del conducto porque se produjo una calcificación completa y no se observaron cambios en la longitud radicular.
Tzanetakis N. G. (2018)	Signos de reparación de la lesión radicular, inhibición del proceso de resorción radicular, reparación progresiva del LPO y remodelamiento de la lámina dura. Se observaron depósitos calcificados radiopacos en el interior del conducto sin completarse el desarrollo radicular en el tercio apical.
Suresh N. et al. (2018)	A los 36 meses: asintomático, respuesta positiva a pruebas de vitalidad y test de frío (reproducible multiples veces). Resolución de lesión periapical, engrosamiento de paredes dentinarias y formación de un puente de dentina mineralizado sobre el biodentine.

**Tabla 3.** Principales características de las revisiones sistemáticas y meta-análisis incluidos

Estudio (Año)	Tipo de estudio	Número de estudios	Resumen del método de búsqueda	Principales conclusiones
Dos Reis-Prado A. et al. (2022)	Revisión sistemática	36	Esta revisión resume estudios humanos in vitro y estudios animales obtenidos a través de: Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Embase, OpenGrey y listas de referencias.	Evidencia <i>in vitro</i> de alta calidad mostró una significativa liberación de TFG-β1 por parte de la dentina tratada con EDTA y la presencia de celulas similares a fibroblastos aplanadas luego de la irrigación con diferentes concentraciones de EDTA, además de una mejora de la migración, adhesión y diferenciación celular.
Tavares S. et al. (2021)	Revisión sistemática y meta-análisis	8	Estudios obtenidos a través de: Pubmed, Scopus, Web of Science y LILACS. Además, de una búsqueda manual de las referencias de los artículos incluidos.	Los ensayos ELISA mostraron mayor liberación de TFG-β1 por EDTA 17% comparado con ácido cítrico al 10%. Estos resultados apuntan a un aumento de la liberación de TFG-β1 en la dentina tratada con EDTA.
Alghamdi F. et al. (2021)	Revisión sistemática	18	Esta revisión resume únicamente estudios humanos obtenidos a través de: Pubmed y Google Scholar.	Esta revisión sistemática demostró que que la resolución/ausencia de patología periapical fue la principal media de éxito en el 96% de los casos exitosos de REP. Además, el 45% de REP exitosos presentaron un estadio V de desarrollo radicular y el 39% se identificaron al menos 2,5 años despues del inicio de la REP.
Digka A. et al. (2020)	Revisión sistemática	12	Estudios obtenidos a través de: Pubmed, Cochrane Library, Web of Science y Scopus.	Los tejidos formados en los conductos radiculares de los dientes humanos inmaduros tratados con REPs indican reparación o una combinación de reparación y regeneración. Los remanentes pulpares y los tejidos periapicales saludables parecen mejorar la regeneración.

Koç S. et al. (2020)	Revisión sistemática y meta-análisis	7	Esta revisión resume ensayos clínicos controlados aleatorizados, series de casos prospectivos y estudios retrospectivos obtenidos a través de: Pubmed, Scopus, WOS, Cochrane y Embase.	La mayor tasa de éxito se observó en los casos en los que la única solución irrigante era el NaOCl. A su vez, se ha demostrado que la tasa de éxito es menor cuando el EDTA y el NaOCl son usados en conjunto.
Kharchi A. et al. (2020)	Revisión sistemática	5	Esta revisión resume estudios observacionales retrospectivos y un ensayo clínico controlado aleatorizado obtenidos a través de: Medline, Dentistry and Oral Sciences, Embase.	Con las limitaciones de esta revisión, se concluye que REPs usando como irrigante el NaOCl con hidróxido de calcio como medicación intraconducto es capaz de proveer un ambiente desinfectado en dientes permanentes necróticos inmaduros.

**Tabla 4.** Principales características de los estudios incluidos

Estudio (Año)	Tipo de estudio	Modelo experimental	Grupos por protocolo de irrigación	Resultados/conclusiones
Vasudev Ballal, N. et al. (2022)	Estudio experimental	Dientes humanos uniradiculares	G1: control. G2: 1.5% NaOCl. G3: 17% EDTA. G4: 1.5% NaOCl + 17% EDTA. G5: 7% ácido maleico. G6: 1.5% NaOCl + 7% ácido maleico. Control: no irrigados con ningún irrigante ni con Er:-YAG.	Los biofilms bacterianos modifican la liberación de TFG-β1. Se observó que el ácido maleico al 7% fue significativamente más eficaz que el EDTA al 17% en la liberación de TFG-β1 de la dentina radicular.
Rahmati, A. et al. (2022)	Estudio de microscopía electrónica de barrido	Especímenes de dentina y SCAPs	G1: 17% EDTA x 1 min. G2: MTAD x 5 min. G3: Qmix x 5 min. G4: irradiación con Er:-YAG laser	MTAD resultó en un adhesión celular significativamente menor a la dentina en comparación con los otros grupos. El resto de grupos favorecieron la adhesión celular sin diferencias significativas entre ellos.
Farhad A. et al. (2022)	Estudio en animales	Premolares de dos raíces de perros	G1: EDTA 17% 30 mL x 5 min + Solución salina. G2: ácido cítrico 40% 30 mL x 5 min + solución salina. *Prevía irrigación con 1.5% NaOCl.	No se observó una diferencia significativa entre las dos soluciones irrigantes en relación con el incremento de la longitud radicular; sin embargo, el EDTA mostró una eficacia significativamente superior en el incremento del grosor radicular comparado con el ácido cítrico.
Cassiano A. et al. (2022)	Estudio experimental	SCAPs y DPSCs de molares humanos	Control: no tratados. G1: Octenidina 0.1%. G2: CHX 2%. G3: 2.5% NaOCl. G4: 17% EDTA.	CHX promovió la menor viabilidad de SCAPs y DPSCs, seguida de OCT, NaOCl y EDTA, especialmente a dosis intermedias. Las células expuestas a CHX presentaron menor proliferación. OCT indujo alta migración, proliferación y actividad de fosfatasa alcalina de las células.
Wu L. et al. (2021)	Estudio experimental	SCAPs humanas de dientes extraídos	G1: NaOCl. G2: NaOCl + EDTA. G3: NaOCl + PIPS agua destilada. G4: NaOCl + PIPS EDTA. G5: NaOCl + EDTA + PIPS agua destilada. G6: NaOCl + EDTA + PIPS EDTA. Control: no tratados. G1: 1 min EDTA. G2: 5 min EDTA. G3: 10 min EDTA.	La irrigación optimizada con la activación PIPS del EDTA por 40 segundos favorece la eliminación del barrillo dentinario sin una disminución adicional de la microdureza de la dentina. Además, resultó beneficioso para la adhesión y supervivencia de las SCAPs.
Kucukkaya Eren S. et al. (2021)	Estudio experimental	Discos de dentina humanos y DPSC	G4: 1 min EDTA + cloruro de benzalconio. G5: 5 min EDTA + cloruro de benzalconio. G6: 10 min EDTA + cloruro de benzalconio. *Prevía irrigación con 1.5% NaOCl x 5 min.	Aunque la solución de EDTA contuviese cloruro de benzalconio no tuvo efecto en la cantidad de TGF-β1 liberado de la dentina, mientras que ambas soluciones con EDTA mejoraron la adhesión y proliferación celular en la superficie dentinaria independientemente del tiempo de exposición.
Hanceriogullari D. et al. (2021)	Estudio experimental	Segmentos radiculares de premolares mandibulares en estadio 5.	Control: 20 mL 1.5% NaOCl x 5 min. G1A: 20 mL 17% EDTA CSI x 5 min. G2A: 20 mL 10% ácido cítrico CSI x 5 min. G1B: 20 mL 17% EDTA PUI x 5 min. G2B: 20 mL 10% ácido cítrico PUI x 5 min. G1C: 20 mL 17% EDTA Er:YAG laser-PIPS. G2C: 20 mL 10% ácido cítrico Er:YAG laser-PIPS.	El EDTA dio lugar a una mayor liberación de IGF que el ácido cítrico, aunque tanto el EDTA como el ácido cítrico resultaron igual de efectivos en la liberación de otros factores de crecimiento. Tanto para el EDTA como para el ácido cítrico, los menores niveles de liberación se observaron con el CSI y los máximos con Er:YAG láser. Todos los factores de crecimiento fueron liberados en mayor medida a las 24 horas que al 7mo día.

Bosaid, F. et al. (2020)	Estudio experimental	Discos de dentina humana	<p>10 grupos, de los cuales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 grupos irrigados con 20 mL 1.5% NaOCl x 5 min seguido de uno de los siguientes agentes quelantes: 3% EDTA, 10% EDTA, 17% EDTA o 10% ácido cítrico por 5 o 10 min. Luego fueron irrigados por 5 min con 20 mL de agua destilada.</li> <li>- 1 grupo no fue irrigado con agentes quelantes.</li> <li>- 1 grupo fue irrigado solo con 20 mL de agua destilada x 10 min (sin NaOCl ni quelantes).</li> </ul>	El uso de 1.5% NaOCl por 5 min disminuyó el contenido de colágeno de las muestras de dentina humana mientras que el EDTA y el ácido cítrico mayormente afectaron al contenido inorgánico y a la microdureza de las superficies dentinarias. Ninguno de los irrigantes disminuyó significativamente las propiedades mecánicas del total del espécimen de dentina.
Elnaggar, S. et al. (2020)	Estudio experimental	Especímenes de dentina	<p>G1 (control 1): agua destilada x 30 min.  G2 (control 2): agua destilada x 60 min.  G3: 1.5% NaOCl x 30 min.  G4: 1.5% NaOCl x 60 min.  G5: 1.5% NaOCl + PUI x 30 min.  G6: 1.5% NaOCl + PUI x 60 min.  G7: 5.25% NaOCl x 30 min.  G8: 5.25% NaOCl x 60 min.  G9: 5.25% NaOCl + PUI x 30 min.  G10: 5.25% NaOCl + PUI x 60 min.</p>	Con las limitaciones del estudio, se concluye que PUI con 1.5% NaOCl no tuvo un efecto en las propiedades mecánicas de la dentina humana y su uso podría resultar seguro en REPs. El uso de PUI acompañado con un aumento del tiempo de irrigación, podría tener un efecto negativo en las propiedades mecánicas incluso con bajas concentraciones de NaOCl. El uso de 5.25% NaOCl tuvo efectos drásticos en las propiedades mecánicas de la dentina con o sin PUI.
Taweewattanapaisan, P. et al. (2019)	Estudio experimental	Premolares mandibulares humanos	<p>G1: solución salina (SS) x 5 min.  G2: 17% EDTA x 1 min + SS (E1N).  G3: 17% EDTA x 5 min + SS (E5N).  G4: 17% EDTA x 1 min (E1).  G5: 17% EDTA x 5 min (E5).</p>	Las muestras en los grupos SS, E1N y E5N mostraron fibras más densas con abundancia de eritrocitos al compararlos con los grupos E1 y E5. Las densidades de las fibras en E1 y E5 mostraron niveles significativamente menores que SS, E1N, E5N en todas las regiones radiculares. Una disminución en la formación del coágulo sanguíneo se vio en la irrigación con EDTA durante 1 y 5 min. Un lavado final con SS podría mejorar la formación de fibrina.
Atesci A. et al. (2020)	Estudio experimental	Discos de dentina humana	<p>Control: no tratamiento.  G1: 17% EDTA x 5 min.  G2: 10% ácido cítrico x 5 min.  G3: 1% IP6 x 5 min.  G4: 37% ácido fosfórico x 30 seg.  *Previa irrigación con 1.5% NaOCl + solución salina tamponada con fosfato.</p>	Se observó que el acondicionamiento durante 30 segundos con ácido fosfórico al 37% incrementó la exposición de factores de crecimiento significativamente y no provocó efectos adversos en la adhesión y proliferación celular. Se debería tener en consideración en la práctica clínica, la sustitución del EDTA por ácido fosfórico como irrigante final (necesario comprobar <i>in vivo</i> ).
Dos Reis S. et al. (2020)	Estudio experimental	Premolares humanos unirradiculares	<p>G1: presión positiva sin agitación.  G2: agitación ultrasónica con Irrisonic.  G3: agitación ultrasónica con Irrisonic Power.  G4: agitación mecánica con Easy Clean.  G5: agitación mecánica con XP-endo finisher.  G6: agitación sónica con Edyy.</p>	Todas las técnicas de agitación causaron extrusión del irrigante. Los mayores valores de extrusión ocurrieron cuando la agitación sónica fue realizada con el instrumento Eddy.
Shawli H. et al. (2020)	Estudio experimental	Premolares	<p>G1: 5.25% NaOCl con aguja estándar.  G2: 5.25% NaOCl + US.  G3: 5.25% NaOCl + XP.  G4: 1.5% NaOCl.  G5: 5.5% NaOCl diluido a 1.5% con agua con nanoburbujas.</p>	El agua con nanoburbujas permite la remoción del barrillo dentinario y mejora la penetración tubular de los medicamentos sin cambiar la microdureza de la dentina. Al parecer el agua con nanoburbujas mejora la capacidad de desinfección de menores concentraciones de NaOCl. El uso de sistemas de activación (US o XP) no proporcionó mejoras en la desinfección dentro de los túbulos comparado con el uso de aguja estándar.
Ferreira L. et al. (2020)	Estudio experimental	Especímenes de dentina cervical	<p>G1: 2% CHX.  G2: 2.5% NaOCl.  G3: TAP.  G4: Hidróxido de calcio.  G5: 10% EDTA.  *Previa irrigación 2 mL 2% CHX y 2.5% NaOCl + irrigación final con 10% EDTA x 20 min.</p>	CHX potencia la liberación de TFG-β1 si se utiliza previamente al acondicionamiento con EDTA al 10%. Diferencias significativas fueron observadas entre las soluciones irrigantes. No liberación de VEGF en ningún grupo. El uso de CHX 2% como solución irrigante, y EDTA 10% como irrigante final proporciona mayor liberación de TFG-β1 de la dentina cervical.

Aksel H. et al. 1ª parte (2020)	Estudio experimental	Discos de dentina humana	G1: 1 mL 1.5% NaOCl x 5 min + 3 mL PBS x 3 min. G2: G1+ 1 mL EDTA 17% x 5 min. G3: G2 + 3 mL PBSx 3 min. G4: 1.5% NaOCl + 1 mL 17% EDTA x 5 min. G5: G4 + 3 mL PBS x 3 min. G6: Control	Mayor viabilidad celular se observó en G3 seguido del G5 (en el que PBS fue utilizado como irrigante final. EDTA activado con US mejoró la liberación de TFG-β1, viabilidad y migración de las células al comparar con EDTA solo. La preparación de EDTA con agua de nanoburbujas no cambio las propiedades biológicas de la dentina tratada con EDTA. La remoción del EDTA residual usando PBS mejora la viabilidad celular. La activación US mejoró la liberación de FC y las propiedades biológicas. La preparación de EDTA con nanoburbujas mostró un efecto similar al EDTA sin comprometer el efecto celular.
Aksel H. et al. 2ª parte (2020)	Estudio experimental	Discos de dentina humana	G1: protocolo de EDTA optimizado. G2: EDTA preparado con agua de nanoburbujas. G3: EDTA con activación US x 5 min. G4: EDTA preparado con agua de nanoburbujas + activación US x 5 min. G5: discos solo irrigados con PBS y el protocolo EDTA optimizado. G6: control.	
Bracks I. et al. (2019)	Estudio en animales	Primeros molares maxilares	Control negativo: conductos vacíos. G1: coágulo sanguíneo. G2: EDTA + coágulo sanguíneo.	El uso de EDTA como irrigante durante las REPs promueve el aumento de expresión de factores asociados con la diferenciación de células madre. Este aumento de la expresión de factores con EDTA se correlaciona con una alta expresión de citoquinas reguladoras demostrando su estrecha relación en el proceso de regulación inmune que ocurre durante las REPs
Widbiller m. et al. (2019)	Estudio experimental in vitro	Discos de dentina humana y SCAPs	Control: solución salina. G1: 2% CHX x 5 min. G2: 17% EDTA x 5 min. G3: L-α-lecitina x 5 min. G4: CHX + L-α-lecitina x 5 min. G5: CHX + EDTA x 5 min. G6: CHX + EDTA + L-α-lecitina x 5 min. Control: no intervención.	CHX resulta tóxica para las SCAPs cuando es aplicada directa o indirectamente a través de la dentina acondicionada. Si es aplicada por un corto periodo de tiempo y neutralizada con L-α-lecitina, puede ser un irrigante sutil y preservar la viabilidad celular.
Sasanakul P. et al. (2019)	Estudio experimental	Premolares mandibulares humanos uniradiculares	G1: 20 mL 1.5% NaOCl x 5 min. G2: 20 mL 2.5% NaOCl x 5 min. G3: 1.5% NaOCl x 1 min + PUI. G4: 1.5% NaOCl x 1 min + NFX. G5: 1.5% NaOCl x 1 min + XPF. G6: 1.5% NaOCl x 1 min + CF. G7: 1.5% NaOCl x 1 min + SAF. G8: 1.5% NaOCl x 1 min + MI.  *Previa irrigación con 5 mL 2.5 NaOCl, 5 mL 17% EDTA y 5 mL 2.5% NaOCl.	El recuento medio de UFC fue mas bajo en el grupo MI, seguido de: NFX, XPF, SAF, 2.5 N, CF, PUI, 1.5 N y el grupo control. La realización de varios procedimientos complementarios a 1.5 N mejoró la desinfección de los conductos. NFX redujo de manera más efectiva el número de bacterias sin remoción de dentina.
Ivica A. et al. (2019)	Estudio experimental	Discos de dentina humanos	G1: 300 µL 10% ácido cítrico. G2: 300 µL 17% EDTA. G3: 300 µL solución salina tamponada con fosfato.  *Previamente todos los discos fueron irrigados con 5% NaOCl.	Este estudio demostró que el ácido cítrico al 10% liberó y expuso más TFG-β1 de la dentina humana que el EDTA al 17%. El ensayo de migración celular mostró que el ácido cítrico atrajo mas células madre a la dentina luego de 24 horas en comparación con el EDTA o la solución salina tamponada con fosfato.
Hashimoto K. et al. (2018)	Estudio experimental	Discos de dentina de dientes de bovino	G1: PBS. G2: PBS + 10 min 3% EDTA. G3: PBS + 10 min 17% EDTA. G4: 1.5% NaOCl. G5: 1.5% NaOCl + 1 min 3% EDTA. G6: 1.5% NaOCl + 5 min 3% EDTA. G7: 1.5% NaOCl + 10 min 3% EDTA. G8: 1.5% NaOCl + 20 min 3% EDTA. G9: 1.5% NaOCl + 60 min 3% EDTA. G10: 1.5% NaOCl + 1 min 17% EDTA. G11: 1.5% NaOCl + 5 min 17% EDTA. G12: 1.5% NaOCl + 10 min 17% EDTA. G13: 1.5% NaOCl + 20 min 17% EDTA. G14: 1.5% NaOCl + 60 min 3% EDTA. G15: 6% NaOCl. G16: 6% NaOCl + 10 min 3% EDTA. G17: 6% NaOCl + 10 min 17% EDTA.	Bajo las condiciones experimentales de este estudio la irrigación durante 10 min de EDTA es suficiente para recuperar la adhesión/diferenciación de las células de la papila dental de ratones en la dentina pretratada con 1,5% NaOCl. La exposición de fibras colágenas por el EDTA y consecuente activación de la integrina/señalización de PI3K podría contribuir a la recuperación.

### 6.2.1. Hipoclorito de Sodio

Dentro de esta revisión narrativa, son siete los estudios cuyos resultados y conclusiones evalúan la utilización de NaOCl dentro del protocolo de irrigación de los procedimientos reparativos pulpares. Así, un estudio determinó que esta solución aplicada en altas concentraciones, por ejemplo, al 5,25% tiene efectos negativos drásticos sobre la microdureza y resistencia a la flexión de la dentina utilizado solo o en combinación con PUI [12].

A su vez, autores coinciden en que el NaOCl en menores concentraciones, por ejemplo, al 1,5% no produce un efecto deletéreo significativo en la microdureza dentinaria en comparación con el grupo control y tampoco tuvo un efecto sobre el componente inorgánico. Pero indican que, incluso al 1,5%, si este no es posteriormente neutralizado con agentes quelantes, causa una mayor reducción en la resistencia a la flexión. Si además esta concentración es utilizada por 5 minutos, disminuye significativamente los niveles máximos de colágeno [12].

Si se tiene en cuenta la relación del NaOCl, con la liberación de factores de crecimiento, Hancerliogullari en su estudio determina que la liberación fue mayor para los grupos irrigados con EDTA y ácido cítrico en comparación con el grupo control (irrigado solo con NaOCl) [14]. Otros autores reportaron una disminución de la liberación de TFG- $\beta$ 1, pero no ausencia, al usar NaOCl al 2,5% [7].

Respecto a sus efectos sobre las células madre, Kucukkaya, concluyó que la adhesión y proliferación de las DPSCs fue menor en el grupo control donde los discos de dentina solo fueron irrigados con NaOCl, incluso utilizando luego agua destilada [15]. Otro estudio dio lugar a resultados similares indicando que, con el uso de EDTA no se recuperó la adhesión de las MDPs luego del tratamiento de la dentina con NaOCl al 6%; incluso, ni el tratamiento durante una hora con solución salina tamponada con fosfato consiguió recuperar la adhesión celular a la dentina pretratada con 6% NaOCl [16].

Al comparar los resultados obtenidos en los reportes y series de casos incluidos, que evalúan el uso de NaOCl a diferentes volúmenes, concentraciones y tiempos de exposición con los objetivos que se establecieron en esta revisión como definición del

éxito de los procedimientos reparativos pulpares, se determinó que en trece de ellos se consiguió la progresión del desarrollo radicular que implica el aumento del grosor de las paredes, aumento de la longitud radicular y/o el cierre apical (primer objetivo) [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Por otra parte, Kahler observó un aumento del 100% del grosor del conducto como consecuencia de que se produjo una calcificación completa, sin cambio sustantivo en la longitud radicular, pero con la continuación de la maduración radicular. Además, en este caso tuvo lugar una revascularización asociada a calcificación intracanal en ambos dientes tratados [28]. A su vez, Tzanetakis, en su serie de casos, solo consiguió el cierre apical completo, en dos de los tres casos descritos; y en el 1º caso se dio un engrosamiento de las paredes radiculares sin alcanzar el desarrollo radicular completo [29]. Mittmann solo consiguió una diferencia significativa en la disminución del diámetro del foramen apical, mientras que el resto de parámetros no mostraron diferencias pre y post operatorias [30].

Fueron muchos los casos en los que se consiguió el segundo objetivo de éxito planteado en esta revisión narrativa. Así, en catorce artículos la evaluación radiográfica reveló una curación completa, ausencia o disminución de la lesión periapical o perirradicular [18, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 31, 33, 34]. A su vez, los resultados clínicos de Mittmann mostraron que el 75% de los casos que tenían una radiolúcidez periapical preoperatoria fue resulta luego del tratamiento. Sin embargo, 16.7% de los dientes sin lesión periapical desarrollaron una lesión periapical [30].

Algunos casos dieron lugar a una serie de resultados beneficiosos no esperados, de los cuales resulta oportuno mencionar: la inhibición del proceso de resorción radicular [23, 31, 34], formación de nuevo LPO [31], presencia de espacio de LPO [23], evidencia de formación de hueso [19, 31] y remodelado de la lámina dura [29].

Sin embargo, en nueve artículos se observaron una serie de resultados desfavorables, entre los cuales se encuentran: no mejoría respecto a la longitud de la raíz [31, 33], defecto en la formación radicular y/o clara evidencia de invaginación de tejido [17], resorción radicular [30], calcificación de los conductos tratados [17, 26, 28, 34], interior de los conductos completamente relleno con tejido duro [23], anquilosis post-operatoria [30] y no progresión del desarrollo radicular, ni engrosamiento de las paredes [31, 33, 34].

De los 18 reportes y series de casos en los que se haya utilizado NaOCl, sólo seis consiguieron una respuesta positiva a pruebas de vitalidad pulpar (tanto eléctricas como térmicas) al tiempo de seguimiento establecido [18, 25, 26, 27, 28]; incluso en uno de ellos la respuesta positiva a pruebas eléctricas y térmicas de vitalidad pulpar que fueron reproducibles múltiples veces [18]. En el caso reportado por Abu Zeid, de un total de 18 dientes, 11 de ellos, tuvieron una respuesta positiva a pruebas de sensibilidad pulpar [27]. Igualmente, Mittmann consiguió que el 81.3% de los casos respondieran a test de sensibilidad pulpar [30]. Mientras que solo en uno de los estudios no se consiguió una respuesta positiva [33].

De las revisiones que evalúan la utilización de NaOCl como irrigante en los procedimientos reparativos pulpares, cuatro coinciden en que la toxicidad del NaOCl sobre los distintos tipos de células madre tiene un patrón concentración-dependiente. Sin embargo, se sabe que la concentración a la que se utiliza esta sustancia irrigante tiene relación con su acción antimicrobiana; por ello, Fouad aclara que a pesar de que altas concentraciones de biocidas como el NaOCl son eficaces desde la perspectiva antimicrobiana, estas pueden causar efectos deletéreos sobre las células madre y la dentina, por lo que ya no son recomendadas para los REPs [2]. Tres autores concuerdan en que el NaOCl al 6% produce efectos deletéreos sobre la supervivencia y diferenciación de las SCAPs, DPSCs y SHEDs en odontoblastos, mientras que el utilizarlo al 1,5% tiene menos efectos negativos [11, 35, 36]. En concordancia con lo antes mencionado, Ayoub expresa que estudios *in vitro*, han demostrado que el NaOCl puede deteriorar la viabilidad, proliferación y diferenciación de las DPSCs, PDLSCs y GMSCs de manera dependiente de la concentración y el tiempo [11]. Apoyando estas conclusiones, un autor propone que la concentración ideal a la que se debe usar el NaOCl se encuentra entre 1,5 - 3% [37]. Solo dos autores difieren, uno indicando que, la concentración ideal debe ser entre el 1-6% [38], y otro reportando el uso de NaOCl como la principal solución irrigante con una concentración que varía entre el 1 y 5,25%, en el 99.6% de los casos de REPs exitosos [38].

Si se tiene en cuenta el efecto del NaOCl sobre la liberación de los factores de crecimiento, existe disparidad entre las conclusiones obtenidas por Kim quien determinó que el uso de NaOCl antes del EDTA redujo la liberación de TGF-  $\beta$ 1 significativamente,

posiblemente debido al daño que causa a las proteínas, incluidos los factores de crecimiento <sup>[40]</sup>, y las obtenidas por Tavares quién explica que las muestras irrigadas con EDTA 10%, 1,5% NaOCl + 17% EDTA y 2,5% NaOCl + 17% EDTA presentaron mayores niveles de liberación TFG-β1 que las muestras irrigadas únicamente con EDTA al 17% <sup>[41]</sup>.

### 6.2.2. Acido etilendiaminotetraacético

De los catorce estudios que evalúan los efectos del EDTA como irrigante en los procedimientos reparativos pulpares, doce arrojaron como resultados y conclusiones aspectos beneficiosos del EDTA, entre los cuales destacan:

- Eliminación del barrillo dentinario, creación de una superficie dentinaria limpia con apertura de túbulos dentinarios, contacto estrecho entre las células y la dentina, condiciones que son críticas para la adhesión de las células madre <sup>[16]</sup>, principalmente SCAPs <sup>[41]</sup> y DPSCs <sup>[15]</sup>.
- Mayores niveles de exposición de componentes de la matriz extracelular de la dentina como glucosaminoglucanos y colágeno tipo I, III, y V <sup>[16, 41]</sup>, incluso cuando se compara con en NaOCl <sup>[12]</sup>.
- Reducción del ancho del conducto, que indica un aumento del grosor dentinario, al ser comparado con otras soluciones irrigantes como el ácido cítrico <sup>[8]</sup>.
- Potencia la liberación de factores asociados con la diferenciación de las células madre que son favorables para la regeneración del tejido pulpar, lo que a su vez se correlaciona con una alta expresión de citoquinas reguladoras <sup>[14, 43, 44]</sup>.
- No afecta la supervivencia de las SCAPs <sup>[45]</sup>, y además favorece su proliferación y de las DPSCs a mayores dosis, especialmente luego de 24 horas <sup>[46]</sup>.
- Tanto en DPSCs como SCAPs da lugar a una mayor migración y actividad de la ALP <sup>[46]</sup>.
- Activación de la señalización integrina/PI3K <sup>[16]</sup>.
- Promueve la expresión genética odonto/osteoblástica de las MDPs <sup>[16]</sup>.

En contraposición, dos estudios expresan el lado negativo de esta solución irrigante; así en dos estudios se observó que en los grupos en lo que se utilizó EDTA al 17% por 10 minutos <sup>[12]</sup>, e incluso 1 minuto <sup>[47]</sup>, se produjo una reducción en la

microdureza dentinaria. Además, de determinar que los túbulos dentinarios permanecieron parcialmente cubiertos por barrillo dentinario [47]. De igual forma, otro estudio determinó que el número de redes de fibrina en los grupos irrigados por EDTA al 17% durante 1 y 5 minutos, fueron dramáticamente inferiores que los observados en el grupo irrigado con solución salina y además, se observó una deformación de los eritrocitos, aglomeración de plaquetas y el fenómeno de rouleaux en los grupos tratados con EDTA [53], lo cual es consistente con lo observado por otro estudio, en el que al neutralizar el NaOCl con EDTA, se mejoraba la propagación celular, pero no se proporcionaba una condición óptima para la morfología celular así las células adheridas permanecieron con una forma redondeada sin extensiones dentro de la superficie dentinaria [47].

Es importante señalar que, con su estudio, Hashimoto, concluye que el EDTA al 3% presentó una adhesión casi equivalente a la del EDTA al 17%, sugiriendo que una menor concentración es suficiente para evitar el daño a la dentina [16].

De las seis revisiones incluidas, que evaluaban los efectos del EDTA sobre los factores de crecimiento, casi la totalidad de las revisiones concuerdan con que el EDTA consigue liberar eficazmente factores de crecimiento, especialmente TFG- $\beta$ 1 [11, 35, 36, 41, 48]; incluso cuando es comparado con el ácido cítrico al 10% y el ácido fítico al 1% [41]. Dos Reis-Prado, en su revisión, señala que el EDTA liberó eficazmente TFG- $\beta$ 1 al usar concentraciones del 10%, 12% y en la mayoría de los casos al 17%. También se determinó que favorece una mayor expresión de IL-1 [48] y la liberación de otros factores de crecimiento como FGF<sub>2</sub> y VEGF [11].

En concordancia con dos estudios experimentales mencionados anteriormente [12, 41], una de las revisiones evaluadas confirma que el tratamiento con EDTA es capaz de exponer en la capa de dentina superficial componentes orgánicos como: colágeno y glucosaminoglicanos [48].

A su vez, al valorar los efectos del EDTA sobre las diferentes propiedades celulares, cinco revisiones determinaron que esta solución irrigante promueve y mejora la adhesión, migración y diferenciación de los distintos tipos de células madre, como las de la pulpa dental [11, 35, 36, 40, 48] y que, en tiempos de exposición que varían entre 1 y 10

minutos, se observa la presencia de células aplanadas similares a fibroblastos [48]; lo cual concuerda con lo expuesto por Kim, quién explica que los factores derivados de la matriz dentinaria liberados luego del acondicionamiento con EDTA son capaces señalar a las SCAPs para que se diferencien en células similares a odontoblastos [40]; lo mismo ocurre con las DPSCs [11, 35, 36].

La revisión realizada por Dos Reis-Prado, resalta como aspecto negativo que el acondicionamiento de la dentina con EDTA no mostró superioridad en el análisis de la supervivencia celular [48]. En contraposición, Kim asegura que el uso de EDTA al 17% resulta en un aumento de la expresión de supervivencia de las SCAPs a la vez que revierte los efectos deletéreos del NaOCl. A pesar de señalar, esta misma revisión, que no se ha regenerado el complejo dentino-pulpar en dientes inmaduros con pulpas necróticas luego de las REPs en modelos animales y humanos [40].

A su vez, son múltiples los reportes y series de casos, en los que el protocolo de irrigación incluía la utilización de diferentes volúmenes, concentraciones y tiempos de exposición del EDTA, que cumplieron con el primer objetivo que define el éxito de los procedimientos reparativos pulpares en esta revisión, que incluye un aumento del grosor de las paredes, de la longitud radicular y/o el cierre apical [18, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 50]. Dos autores no observaron mejoría en la longitud radicular, ni cambios en el grosor de las paredes dentinarias [31, 33]. A su vez, Lenzi explica que la continuación del desarrollo radicular y engrosamiento de las paredes no suelen ser esperados en este tipo de casos [31].

Cheng, no consiguió el cierre apical completo, pero determinó que los procedimientos reparativos pulpares, disminuyeron el diámetro apical (lo cual coincide con los resultados de Mitmann) y aumentaron la longitud radicular y el área radicular radiográfica [20]. Así mismo, los particulares resultados obtenidos por Tzanetakis y Mitmann para el EDTA son los mismos que los descritos anteriormente para el NaOCl [29, 30].

Del total de los reportes y series de casos que utilizaron EDTA como solución irrigante en alguna fase de los procedimientos reparativos pulpares, once consiguieron la consecución del segundo objetivo que es la disminución, ausencia o curación de la

lesión periapical [18, 19, 21, 22, 23, 26, 31, 31, 33, 34, 50]; a mayores, en algunos estudios también tuvo lugar la formación de nuevo hueso [19, 31], y por otra parte tres estudios determinaron la inhibición del proceso de resorción radicular y la formación de nuevo LPO [23, 31, 34].

Respecto al tercer objetivo (respuesta positiva a pruebas de vitalidad) sólo en cuatro casos se reportó una respuesta positiva a pruebas eléctricas y térmicas de vitalidad pulpar [26, 30, 33]; de estos solo en uno de ellos la respuesta positiva fue reproducibles múltiples veces [18].

En cinco de los casos en los que se utilizó EDTA (en combinación con otras soluciones irrigantes) se reportaron una serie de efectos negativos, que fueron comentados anteriormente en el *apartado 6.2.1*. [17, 23, 26, 30, 34].

### 6.2.3. Clorhexidina

De los tres estudios cuyos resultados y conclusiones evalúan la utilización de CHX como solución irrigante (no como medicación intraconducto), la mayor parte concuerda en que produce una serie de efectos negativos sobre las propiedades de las células madre; entre los cuales se encuentran:

- Disminución en la supervivencia de las SCAPs a concentraciones 2% y 10<sup>-3</sup>% [45].
- SCAPs se volvieron apoptóticas cuando fueron cultivadas con CHX al 2% [45].
- Provoca citotoxicidad luego de un tiempo de contacto de 5 minutos y esta aumenta a los 30 minutos [45].
- Provoca una importante disminución de la viabilidad de las SCAPs y DPSCs [45, 46].
- Las células expuestas a CHX presentaron una menor proliferación [46].

A pesar de estos efectos negativos, cabe destacar que Widbiller indica que concentraciones menores al 2% y 10<sup>-3</sup>% no provocaron efectos deletéreos o indujeron ligeramente la supervivencia y proliferación a niveles no significativos. También que concentraciones inferiores a 10<sup>-2</sup>% no presentaron un efecto citotóxico significativo durante los primeros 60 minutos [45].

Solo el estudio realizado por Ferreira resalta aspectos beneficiosos de la CHX, indicando que el tratamiento con este irrigante al 2% previo al uso de EDTA al 10%, muestra que la CHX potencia la liberación de TFG-  $\beta$ 1, por lo que considera que puede ser un buen irrigante previo a las REPs [7].

Solos dos, del total de revisiones incluidas en este trabajo, valoran el empleo de la clorhexidina en los procedimientos reparativos pulpaes y ambas concuerdan en que esta da lugar a efectos negativos sobre la viabilidad, la supervivencia y adhesión de las SCAPs y DPSCs de forma concentración dependiente; además de tener un efecto citotóxico directo que es concentración-dependiente [11, 35].

Dentro de todos los reportes de casos incluidos en esta revisión narrativa, solo en uno de ellos se incluyó la CHX dentro del protocolo de irrigación. En los resultados de este caso se observó que todos los dientes se encontraban asintomáticos y con reparación de las lesiones periapicales. Se consiguió el cierre apical y el aumento del grosor y longitud radicular [21].

#### 6.2.4. *Ácido maleico*

En relación con el ácido maleico, este es otro agente quelante conocido que, según publicaciones previas, posee una mayor capacidad de eliminación del barrillo dentinario en contraste con EDTA al 17%, tanto en conductos radiculares rectos como curvos. Esto lo estudia Ballal, quién determina en su estudio una mayor liberación de factores de crecimiento en las muestras sin biofilms con ácido maleico al 7% que con EDTA al 17%. Sin embargo, este autor aclara que en muestras con biofilms el ácido maleico al 7% no mostró diferencias significativas en la liberación de factores de crecimiento a comparación con el EDTA al 17% [51].

#### 6.2.5. *Ácido cítrico*

La búsqueda para esta revisión narrativa arrojó una serie de estudios cuyos resultados y conclusiones evalúan el empleo de ácido cítrico como solución irrigante, así si se hace una comparativa de esta solución irrigante con el EDTA y NaOCl, se pueden resaltar los siguientes aspectos:

- Las muestras de dentina tratadas con ácido cítrico al 10% presentaron una disminución significativa de su microdureza independientemente del tiempo de exposición y mayor reducción del contenido orgánico cuando se compara con el EDTA [12].
- Su uso al 10% resultó en mayores niveles de colágeno al ser comparado con NaOCl [12].
- Logra extraer de forma significativa mayores niveles de TFG-β1 en comparación con el EDTA [44, 52]. Según Hancerligullari, el uso de este ácido podría provocar este incremento en la liberación de factores de crecimiento por la remoción del barrillo dentinario y la desmineralización de la dentina [14].
- Mayor número de células pluripotenciales fueron adheridas a la superficie dentinaria [14].
- Produce una mayor rugosidad en la dentina lo cual podría ser una de las razones de la superioridad de este agente en términos de adhesión y supervivencia de las CM [14].
- El uso de ácido cítrico vs EDTA no fue superior en relación con el desarrollo radicular radiográfico en los procedimientos reparativos pulpaes [8].

A su vez, las revisiones también describen efectos positivos respecto a esta solución irrigante. Así, Tavares determinó que el EDTA al 10% indujo menores niveles de TFG-β1 cuando se comparaba con el ácido cítrico [41]. En concordancia, Ayoub sugiere que el ácido cítrico al 10% puede ser utilizado en combinación con NaOCl al 1,5%, puesto que no hay diferencia entre este y el EDTA al 17% en la viabilidad de las SCAPs; recientemente se afirmó que el acondicionamiento con ácido cítrico es más potente que el EDTA en la liberación de TGF-β1, aunque estos resultados son contradictorios con otros que muestran que la liberación de este factor es significativamente menor en comparación con el EDTA [11].

#### 6.2.6. Otros irrigantes

Durante la búsqueda realizada necesaria para llevar a cabo esta revisión narrativa, se encontraron diferentes estudios, revisiones, reportes y series de casos que exploraban nuevas sustancias irrigantes que podían ser alternativas a los irrigantes

clásicos utilizados en los procedimientos reparativos pulpares, entre los cuales los más destacables son:

#### *6.2.6.1. Tiosulfato de sodio*

Para esta solución irrigante solo se encontró un reporte de un caso que la empleara y donde se cumplieron dos de los tres objetivos que definen, en este trabajo, el éxito de los procedimientos reparativos pulpares, específicamente la reparación de las lesiones periapicales, el cierre apical y el aumento del grosor y longitud radicular [21].

#### *6.2.6.2. Cloruro de benzalconio*

Para el cloruro de benzalconio, Kucukkaya en su estudio no observó una diferencia significativa en la adhesión y proliferación de DPSCs entre la dentina que fue tratada solo con EDTA o con EDTA + cloruro de benzalconio (surfactante). Además, la utilización de cloruro de benzalconio junto con el EDTA no tuvo efecto sobre los niveles de TGF- $\beta$ 1 liberados de la dentina [15].

#### *6.2.6.3. L- $\alpha$ -lecitina*

Para la L- $\alpha$ -lecitina, un estudio que valora su utilización sobre discos de dentina a una concentración del 0.07% determinó que no se vio afectada la supervivencia de las SCAPs [45]. El estudio antes mencionado junto con el de Staffoli indican que la CHX al 2% provoca una importante disminución de la viabilidad celular, efecto que es considerado toxicidad indirecta y determinan que la irrigación con EDTA luego del uso de CHX no debilita dicha toxicidad; por lo que plantea una solución a este problema, recomendando el uso de L- $\alpha$ -lecitina, que en su estudio resultó en una completa neutralización de la CHX y la abolición de sus efectos nocivos sobre las SCAPs [38].

#### *6.2.6.4. Octenidina*

En el estudio realizado por Cassiano tanto en DPSCs como SCAPs, la octenidina y el EDTA indujeron una mayor migración y actividad de la ALP que el NaOCl y CHX. A su vez, la octenidina y el NaOCl promovieron una mayor proliferación que la CHX [46].

#### 6.2.6.5. *Ácido fítico o IP6*

Como se mencionó en el *apartado* 6.2.2., las muestras irrigadas con ácido fítico al 1% dieron lugar a menores niveles de liberación de TFG-β1 en comparación con el EDTA al 17% [41]. Sin embargo, según los resultados que arrojó el estudio realizado por Atesci, el IP6 fue el agente más efectivo en la extracción de la dentina de BMP-2, seguido del ácido cítrico, EDTA y ácido fosfórico [44].

#### 6.2.6.6. *Ácido fosfórico*

Solo un estudio valora el empleo del ácido fosfórico en los procedimientos reparativos pulpares y en este se concluye que es el agente más efectivo en la liberación TFG-β1 después de la siembra de adMSC, cuando es utilizado por 30 segundos. Asimismo, luego de la siembra de adMSC, se detectó un dramático incremento de exposición de VEGF de la dentina provocado por el ácido fosfórico. También, se vio que esta solución no dio lugar a efectos adversos sobre la proliferación y adhesión celular [44].

#### 6.2.6.7. *Solución tamponada con fosfato/solución salina*

Dos de las soluciones alternativas más empleadas en el protocolo de irrigación de muchos de los estudios, revisiones y reportes de casos que se tomaron en cuenta para esta revisión fueron la solución tamponada con fosfato y solución salina.

Como aspectos positivos sobre estas soluciones cabe destacar que se identificó que el utilizar solución salina podría mejorar la formación de fibrina porque reduce el EDTA residual presente en el conducto [53] y además la neutralización de la superficie dentinaria con PBS mejoró la morfología celular y la mayor viabilidad celular fue observada cuando luego del EDTA se hizo una irrigación final con PBS [54].

En contraparte, estudios determinan que el acondicionamiento con solución tamponada con fosfato no causó una migración celular notable <sup>[52]</sup> y, además, no revierte el efecto del NaOCl sobre la degradación del colágeno <sup>[12]</sup>; incluso se vio que el tratamiento de la dentina durante una hora con solución salina tamponada con fosfato no consiguió recuperar la adhesión celular a la dentina pretratada con 6% NaOCl <sup>[16]</sup>.

Respecto a la consecución de los objetivos planteados en esta revisión en los distintos reportes de casos en los que se utilizó alguna de estas dos soluciones, se tiene que en siete de ellos se consiguió el primer objetivo que ya fue comentado en apartados anteriores <sup>[17, 20, 21, 23, 24, 26, 27]</sup>. Además, en tres de ellos se logró el segundo objetivo <sup>[21, 26, 31]</sup>. En solo uno de los casos se logró el tercer objetivo <sup>[26]</sup>.

#### 6.2.6.8. MTAD

El MTAD está compuesto por una fase acuosa que contiene doxiciclina al 3% como antibiótico de amplio espectro, ácido cítrico al 4,25% como quelante, detergente y un surfactante. Según el estudio de Rahamati, el MTAD no debería ser seleccionado como irrigante porque no se ha confirmado que tenga un efecto positivo en la adhesión de las SCAPs en la dentina. De modo que, a pesar de su óptima biocompatibilidad, el MTAD resultó en una mínima adhesión celular en este estudio <sup>[41]</sup>.

#### 6.2.6.9. QMIX

QMix es un nuevo irrigante endodóntico compuesto por un ácido poliaminocarboxílico como quelante, una biguanida como agente antimicrobiano, agua desionizada y un surfactante. Se ha determinado que este puede eliminar el barrillo dentinario y que tiene óptimas propiedades antimicrobianas que le confieren la capacidad de eliminar bacterias resistentes como *E. faecalis*. En el estudio de Rahmati, se determinó que el QMix es un irrigante prometedor que puede contribuir a la obtención de resultados exitosos en tratamientos regenerativos <sup>[41]</sup>.

### 6.3.7. Combinación de irrigantes

En la mayoría de los estudios, revisiones, reportes y series de casos, los autores se decantaron por la combinación de diferentes agentes irrigantes en el protocolo de irrigación para la primera y segunda sesión de los procedimientos reparativos pulpares.

Así, estudios determinaron una mayor liberación de factores de crecimiento en las muestras irrigadas con 1,5% NaOCl + 7% ácido maleico, en comparación con aquellos irrigados con 1,5% NaOCl + 17% EDTA, donde esto puede ser atribuido al efecto decalcificante del ácido maleico que favorece la liberación de factores de crecimiento y a la acción antibiofilm del NaOCl [51]. En contraste, otros autores recomiendan el tratamiento subsecuente con EDTA al 3% y 17% por 10 minutos de la dentina tratada con 1,5% NaOCl para promover la adhesión de las MDPs [2, 16, 38].

Es importante recalcar que revisiones señalan que el uso de EDTA como único irrigante no es suficiente para la desinfección del conducto radicular, por lo que sugieren que el uso de 1,5% de NaOCl seguido de EDTA al 17% promueve la máxima supervivencia y diferenciación de las SCAPs. Además, concuerdan con que el uso de 1,5% o bien 2,5% de NaOCl seguido de EDTA al 17% libera una mayor cantidad de TFG- $\beta$ 1 en comparación con la utilización de EDTA únicamente [11]. En contraposición a lo antes expuesto, Koç valora la tasa de éxito del NaOCl como única solución irrigante, la del NaOCl + EDTA y la del NaOCl + EDTA + CHX; obteniendo la mayor tasa de éxito en los casos en los que la única solución irrigante era el NaOCl y la menor cuando el EDTA y el NaOCl eran usados en conjunto [49].

Un estudio que valora los aspectos negativos del EDTA, indica que el EDTA residual podría tener un extenso efecto en la formación de fibrina, por lo que recomienda, que luego de la irrigación con EDTA, se emplee solución salina que podría reducir el EDTA residual presente en el conducto y por tanto mejorar la formación de fibrina y consecuentemente la formación del coágulo [53]. Aksel, observó que el grupo en el que se aplicó PBS como irrigante final fue el que presentó la mayor viabilidad de las DPSCs, por lo que lleva a cabo el mismo razonamiento que Taweewattanapaisan indicando que el EDTA residual puede perturbar las funciones celulares por lo que recomienda realizar una posterior neutralización de la superficie dentinaria con PBS [54].

Como se mencionó en el apartado específico, solo un estudio explica que el uso de CHX 2% como la solución irrigante y EDTA al 10% como irrigación final provocó una mayor liberación de TFG-  $\beta$ 1 de la dentina cervical radicular, mientras que VEGF no fue detectado [7]. En contraposición, Ayoub, señala que el uso de CHX al 2% luego de la irrigación con NaOCl + EDTA o solo EDTA, conlleva a una pérdida de viabilidad de las SCAPs [11].

Con esta revisión narrativa no solo se pretende analizar los resultados obtenidos de los procesos reparativos pulpares en función de la concentración, tiempo y tipo de solución irrigante utilizada, sino que también se pretende valorar los resultados obtenidos cuando se utiliza la activación con láser, activación ultrasónica, aspiración apical negativa y si se utiliza agua con nanoburbujas, puesto que estos aspectos se consideran de interés para proponer un adecuado protocolo de irrigación.

#### *5.3.8. Agitación/activación de soluciones irrigantes*

Son múltiples los estudios cuyos resultados y conclusiones valoran el efecto de los diferentes métodos de agitación/activación de las soluciones irrigantes en los procedimientos reparativos pulpares, de ellos, los aspectos más importantes a resaltar son que, el empleo de 1,5% NaOCl + PUI durante 30 minutos no provocó cambios significativos ni en la microdureza, ni en la resistencia a la flexión de la superficie dentinaria; pero por el contrario al utilizar PUI por 60 minutos si se vieron afectados ambos parámetros [12]. Otro autor determinó que indicando que el PUI fue 3.6 veces más efectivo que 1,5% NaOCl, aunque esta diferencia no fuese significativa, pero en este caso también incluye otro método, el NFX, el cual si favoreció significativamente la limpieza del conducto y la reducción del biofilm en comparación con la irrigación convencional con aguja y la irrigación con EndoVac [55].

Los estudios no solo evaluaron el uso de PUI con las diferentes concentraciones de NaOCl, sino que también con otras soluciones irrigantes como el EDTA y el ácido cítrico observando que este provocó un aumento significativo de TFG- $\beta$ 1, IGF-1, BMP-7 y VEGF-A en comparación con la irrigación convencional con aguja [55]. También, otros estudios más recientes, determinaron que el protocolo que incluye el uso de EDTA + activación US durante 5 minutos incrementó la viabilidad celular y la liberación de TFG-

β. En este estudio se incluyó también el uso del agua con nanoburbujas, de la que se hablará más adelante, señalando que el grupo EDTA + agua con nanoburbujas + activación US durante 5 minutos y EDTA + activación US durante 5 minutos mostraron la mayor proliferación y migración celular en comparación con los otros grupos <sup>[54]</sup>. A las mismas conclusiones llega Dos Reis-Prado en su revisión indicando que la activación US podría estar asociada con un aumento de la erosión superficial de la dentina y disolución del barrillo dentinario <sup>[48]</sup>.

Solo un estudio no consideró positivo el uso de métodos de agitación/activación para las soluciones irrigantes, indicando que la capacidad de penetración usando PUI o XP finisher fue estadísticamente similar a la irrigación estándar con aguja <sup>[47]</sup>.

De igual importancia son los reportes y series de casos que pusieron en práctica el uso de sistemas de agitación de irrigantes, así fueron cuatro los artículos que emplearon estas técnicas. De estos, Lenzi, consiguió la reparación completa de la lesión periapical (objetivo secundario), además de formación de hueso visible en la zona más apical del foramen <sup>[31]</sup>. Mitmann, logró una disminución del diámetro apical <sup>[30]</sup>. Lu logró la consecución de los objetivos primario y secundario <sup>[23]</sup>; mientras que Tzanetakis solo consiguió el objetivo secundario <sup>[29]</sup>.

Una conclusión que debe ser resaltada es que se determinó que todas las técnicas de activación/agitación resultaron en extrusión del irrigante, pero mostrando valores máximos de extrusión de 0.1 mL, lo cual es relevante en REPs porque permite el uso de estos sistemas con el mismo patrón de extrusión que la irrigación convencional, pero con un potencial de descontaminación optimizado <sup>[56]</sup>.

### 5.3.9. Nanoburbujas

Respecto a la bibliografía disponible que valorase el efecto del uso de agua con nanoburbujas junto con las soluciones irrigantes, se determinó, en uno de los estudios, que el agua con nanoburbujas expuso completamente todos los túbulos dentinarios, por lo que resultó ser más efectiva que el EDTA al 17% sin afectar los niveles de microdureza. Además, mejoró la penetración del NaOCl a bajas concentraciones en los

túbulos dentinarios lo que mejoró su capacidad de desinfección obteniendo resultados similares al uso de NaOCl al 5,25% [47].

A la inversa, Aksel, en su estudio pone a prueba la preparación del EDTA con agua con nanoburbujas y determina que esto no mostró ninguna superioridad con respecto a la solución de EDTA estándar en la liberación de factores de crecimiento o comportamiento celular [54].

### 5.3.10. Láser

Durante la búsqueda electrónica realizada para esta revisión narrativa, una de las técnicas complementarias más utilizadas y evaluadas por los autores era el uso del láser. Así, un estudio, y en concordancia con estudios previos, establece que el Er:YAG tuvo un mayor rendimiento en comparación con el láser de CO<sub>2</sub> en relación con la capacidad de inducción del coágulo de fibrina y adhesión de células sanguíneas [41]. También, otro estudio determinó que, tanto para el EDTA como para el ácido cítrico, los mayores niveles de liberación de factores de crecimiento se observaron en el grupo en el que se utilizó el láser Er-YAG [14].

A su vez, los resultados y las conclusiones de la revisión realizada por Elwerfelli, indican que el aplicar este mecanismo de desinfección fotoactivada dio lugar a una mayor viabilidad y un microambiente inductivo para el desarrollo de las SCAPs, además de una citotoxicidad significativamente menor en comparación con la irrigación con NaOCl [35].

En el mismo orden de ideas, el estudio materializado por Wu, aclara que el uso de esta técnica (PIPS) podría producir mínimos o nulos efectos secundarios térmicos en la estructura dentinaria. Además, determina que la irrigación optimizada con PIPS + EDTA por 40 segundos fue más efectiva para la remoción del barrillo dentinario, sin reducción de la microdureza dentinaria, lo que crea un ambiente beneficioso para la adhesión y supervivencia de las SCAPs. Igualmente, la morfología celular fue más estrecha y presentó largos procesos citoplasmáticos con múltiples gránulos con una superficie dentinaria limpia [57].

Tres reportes y series de casos emplearon esta técnica como parte de su protocolo de irrigación, donde todos ellos alcanzaron la consecución de los objetivos

primario y secundario planteados como éxito de esta revisión narrativa [19, 24, 25]. Además, de los tres reportes de caso, uno de ellos consiguió también una respuesta positiva a pruebas de sensibilidad eléctricas y térmicas (objetivo terciario) [25]. A mayores, el caso reportado por Doddamani, hubo evidencia de formación de hueso [19]. Igualmente, Abdel Hafiz concluye que la fototerapia con láser es capaz de influenciar la proliferación y diferenciación de las células madre humanas de dientes exfoliados [24].

#### *5.3.11. Aspiración apical negativa*

Al igual que en los procedimientos endodónticos convencionales, autores usan como recurso la aspiración apical negativa, determinando que esta podría minimizar los efectos tóxicos del hipoclorito sobre las SCAPs [2]. Además, el uso práctico de este mecanismo en un reporte de caso dio lugar a la consecución de los tres objetivos que fueron propuestos como éxito de los procedimientos reparativos pulpares [18].

## 6. Discusión

Esta revisión narrativa evaluó primordialmente los efectos de las principales soluciones irrigantes, utilizadas en el protocolo de irrigación de los procedimientos reparativos pulpares, sobre la microdureza de la dentina, la capacidad de liberación de factores de crecimiento, el coágulo sanguíneo y demás andamios, la morfología celular y la supervivencia, proliferación y adhesión de las células madre; además de valorar con cuál de estas sustancias se conseguían los objetivos planteados como éxito en este trabajo, todo con los datos obtenidos a partir de las cincuenta publicaciones incluidas.

Una de las principales incógnitas en los procedimientos reparativos pulpares es determinar la mejor combinación de irrigantes para conseguir la desinfección completa del sistema de conductos, que al mismo tiempo promueva, o al menos no dañe ni perjudique, al conjunto de células, factores y tejidos claves de estos procedimientos. Una vez analizados los resultados, se determinó que el Hipoclorito de Sodio fue la solución irrigante más comúnmente usada en las publicaciones incluidas en esta revisión narrativa seguido, en un porcentaje similar, por el EDTA. El hipoclorito de sodio es conocido por tener efectos negativos sobre la microdureza y la resistencia a la flexión de la dentina, además, de afectar la adhesión, supervivencia, proliferación y diferenciación de diferentes tipos de células madre (DPSCs, MDPs, SCAPS, SHED, etc.) y disminuir la liberación de TFG- $\beta$ 1, cuando es utilizado en altas concentraciones, por lo que está claro que, su toxicidad es concentración-dependiente y a su vez, también es tiempo-dependiente. Es por ello que, según los resultados obtenidos en esta revisión se recomienda el uso de esta solución irrigante a concentraciones entre 1,5% y 3% para procedimientos reparativos pulpares, en concordancia con lo expuesto previamente por múltiples autores citados en esta revisión [2, 3, 12, 25, 37, 38, 51, 55].

La mayoría de las publicaciones concuerdan en los beneficios obtenidos del uso del EDTA en el protocolo de irrigación, siendo el efecto más estudiado su capacidad de liberación de factores de crecimiento y, en segundo lugar, al igual que para el NaOCl, su efecto sobre la adhesión, migración y diferenciación de las células madre. Es importante resaltar que se observó un desacuerdo respecto a la concentración que es considerada “ideal” a la que debe ser utilizado este irrigante en los procedimientos reparativos

pulpaes para que no dé lugar a efectos negativos, observándose que las tres concentraciones más utilizadas fueron al 3%, 10% y 17%. Sin embargo, en esta revisión se recomienda el uso de EDTA al 17% en correspondencia con lo que arrojó el proceso de análisis de los resultados y lo que concuerda con lo expuesto por gran parte de los autores [2, 3, 11, 35, 36, 40, 41, 48, 52], siempre teniendo en cuenta que sus potenciales efectos negativos son tiempo y concentración dependientes. En resumen, se recomienda hacer una irrigación inicial y final con EDTA al 17% para la remoción de la medicación intraconducto y la desinfección de los conductos en los REPs. Sin embargo, en relación con la incorporación del EDTA en el protocolo de irrigación de los procedimientos reparativos pulpaes, resulta imprescindible mencionar el uso de solución tamponada con fosfato o solución salina. Por lo que, en esta revisión se recomienda una irrigación final con PBS o solución salina con la finalidad de eliminar, o por lo menos reducir, el efecto del EDTA residual presente en el interior del conducto.

Llegado este punto, otra sustancia irrigante utilizada ampliamente entre los autores de las publicaciones citadas fue la clorhexidina. En esta revisión, y en concordancia con otros autores, su uso no es recomendado por determinarse, luego del análisis de los resultados, que es una de las sustancias que mayores efectos deletéreos produce sobre la proliferación celular, la viabilidad y supervivencia de las SCAPs y las DPSCs, además de provocar citotoxicidad directa e indirecta, cuando es utilizada en altas concentraciones, siendo además escasamente utilizada dentro del protocolo de irrigación de estos procedimientos a bajas concentraciones por lo que la evidencia que soporta su uso resulta muy limitada; con lo cual no resulta un buen irrigante para los procedimientos reparativos pulpaes. A pesar de que en esta revisión se desaconseja su uso, porque usada en altas concentraciones afecta la supervivencia de las SCAPs directa e indirectamente, un hallazgo importante luego de evaluar los resultados es el llevar a cabo una posterior neutralización de la CHX con L- $\alpha$ -lecitina para inhibir su efecto indirecto [38, 45]; por lo que se recomienda que en un futuro se amplie la evidencia sobre el efecto neutralizador de la L- $\alpha$ -lecitina sobre la CHX.

A su vez, luego de evaluar los resultados de esta revisión narrativa se observó que muchos autores testaron el uso de otras soluciones irrigantes consideradas menos convencionales con respecto al EDTA, NaOCl y CHX, resultando de especial interés los

hallazgos obtenidos en las publicaciones que empleaban el ácido cítrico. En esta revisión, se valora positivamente el uso del ácido cítrico, pudiendo llegar a ser un irrigante alternativo al EDTA al 17% en los procedimientos reparativos pulpares, por presentar múltiples características deseables (explicadas anteriormente en el apartado 6.2.5.) y por ser considerado por algunos autores más biomimético en el campo de las REPs <sup>[14]</sup>; y a pesar de tener efectos negativos estos son comparables con los que produce el EDTA al 17%, por lo que se ha comentado la aplicación de 1,5% NaOCl en conjunto con ácido cítrico al 10%, en lugar del EDTA al 17% <sup>[11]</sup>, aunque la evidencia de la que se dispone para asegurar esto es limitada. Sin embargo, para el momento en el que se redacta esta discusión fue publicada una revisión sistemática que indica que el ácido cítrico resulta efectivo en la remoción del barrillo dentinario y que, además, en comparación el EDTA al 17%, este ácido demostró ser más beneficioso en los REPs debido a la liberación de TGF- $\beta$ 1 <sup>[58]</sup>.

A pesar de que existen varios dispositivos y técnicas que mejoran la acción de las sustancias irrigantes, la irrigación manual convencional (aguja con salida lateral), fue la técnica mayormente implementada por los clínicos de las publicaciones incluidas en esta revisión. Sin embargo, luego del proceso de análisis de los resultados y confrontando las publicaciones que utilizan sistemas de activación/agitación frente a las que no hacen uso de estos sistemas, en esta revisión narrativa se opta por el uso de sistemas de agitación/activación de las soluciones irrigantes. Recomendando principalmente, en concordancia con lo expuesto por múltiples autores, el uso de la técnica de irradiación con Er:YAG láser <sup>[14, 19, 24, 25, 35, 41, 57]</sup> o bien la irrigación ultrasónica pasiva <sup>[12, 14, 23, 29, 30, 34, 48, 54, 55]</sup>. Sin embargo, como esta segunda técnica conlleva cierto riesgo de extrusión, a pesar de que se ha establecido que el patrón de extrusión de este sistema es similar al de la irrigación convencional con aguja, la posibilidad de extrusión del irrigante a los tejidos periapicales debe ser minimizado; por lo que también se recomienda, en correspondencia con lo expuesto por la AAE y Chaniotis, el uso de un sistema de aspiración apical negativa para conseguir este objetivo <sup>[3, 22]</sup>, siempre con la finalidad de mejorar la desinfección de los conductos y liberar altos niveles de factores de crecimiento de la dentina.

## 7. Conclusiones

Los agentes irrigantes en los procedimientos reparativos pulpares deben, de manera óptima, balancear el tener un amplio espectro de actividad antibacteriana, la habilidad para promover la adhesión, proliferación y diferenciación de las células madre, favorecer la expresión y liberación de factores de crecimiento, siempre sin afectar negativamente las propiedades del andamio.

El futuro de los procedimientos reparativos pulpares es altamente prometedor, por ello, esta revisión reúne evidencia disponible sobre la aplicación de estas técnicas en dientes permanentes inmaduros no vitales. A pesar de que la evidencia disponible es bastante escasa, la tasa de éxito de estos procedimientos es muy alentadora. Por esta razón, esta revisión propone un protocolo de irrigación específico para procedimientos reparativos pulpares en dientes permanentes inmaduros no vitales en función de la evidencia disponible; esperando que este sea actualizado en un futuro a partir de evidencia mucho más sólida.

Así, el protocolo propuesto, disponible en el **Anexo 1**, se basa en el sugerido por la AAE y la ESE para dientes inmaduros, añadiendo ciertas modificaciones derivadas de los protocolos empleados en los estudios, reportes y series de casos y considerando la tendencia de la mayoría de los clínicos incluidos en esta revisión y la evidencia disponible.

Luego de revisar y evaluar la evidencia disponible se comprobó que, el hipoclorito de sodio a concentraciones entre 1,5% - 3% y el EDTA al 17% fueron las sustancias irrigantes que dieron lugar a los mejores resultados clínicos en los procedimientos reparativos pulpares, y por ello, son los dos agentes irrigantes incluidos en el protocolo propuesto en esta revisión narrativa.

Igualmente, a lo largo de esta revisión narrativa se describieron los efectos beneficiosos y desfavorables de las diferentes soluciones irrigantes, resaltando principalmente la capacidad del EDTA para liberar factores de crecimiento, sobre todo TFG-  $\beta$ 1; aunque desde el punto de vista negativo se observó que este podría disminuir la microdureza de la dentina y provocar alteraciones en la morfología celular. También,

las excelentes propiedades antibacterianas del hipoclorito de sodio que a las concentraciones especificadas en esta revisión también permiten la supervivencia y diferenciación de las SCAPs; a su vez la evidencia indica que a mayores concentraciones este disminuye la adhesión, proliferación y supervivencia de las CM. Respecto a la clorhexidina, según la evidencia, esta solución es la que presenta los mayores efectos desfavorables, comenzando por la reducción de la viabilidad, supervivencia y proliferación de las CM y presentando una citotoxicidad que es concentración y tiempo dependiente. Respecto a los métodos de irrigación, la tecnología del Er:YAG láser tiene amplios efectos beneficiosos según la evidencia evaluada a lo largo de esta revisión, entre ellos, el aumento de la liberación de FC, de la viabilidad y adhesión de las SCAPs y remoción el barrillo dentinario, provocando mínimos efectos secundarios y sin disminuir la microdureza. Igualmente, tanto la activación US como el uso de PBS o solución salina presentan efectos beneficiosos favoreciendo la liberación de FC y la limpieza del conducto y la mejora de la viabilidad, de la morfología celular y la formación de fibrina respectivamente.

En esta revisión también se proponen nuevas alternativas de irrigación a las convencionales, siendo las más destacables el ácido cítrico, ácido maleico y el ácido fosfórico, la octenidina y la L- $\alpha$ -lecitina; aunque la evidencia disponible respecto a estas alternativas resulta bastante escasa y se sugiere que sea ampliada en un futuro.

Por último, es de extrema importancia resaltar que para poder establecer conclusiones significativas y de alta calidad en este campo resulta imprescindible contar con un mayor número de publicaciones que cuenten con alta calidad de evidencia. Además, sería recomendable que, para próximos estudios, se haga una descripción más detallada de aspectos que resultan relevantes como variables preoperatorias, los mililitros utilizados de la solución irrigante y el tiempo de exposición, el tiempo de necrosis y el protocolo clínico o experimental empleado. Como consecuencia de la limitada evidencia existente en este campo, el tiempo de seguimiento mínimo establecido como criterio de inclusión fue de un año. Sin embargo, este tiempo de seguimiento no resulta del todo ideal y podría dar lugar a conclusiones incorrectas en los resultados; por esta razón también se recomienda extender este período de seguimiento hasta al menos dos años.

## 8. Agradecimientos

A mi familia, especialmente a mis padres, abuelos, tío y hermano, por apoyarme, guiarme, escucharme e impulsarme no solo durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado, sino a lo largo de toda la carrera de Odontología. A mi prima Sara Giglioli, con la que tendré en un futuro el privilegio de compartir profesión, por ayudarme y apoyarme en tan importante etapa final de mi carrera. A mis compañeras de la Facultad de Odontología de la Universidad de Carabobo, María José, Irene e Ysmar, por impulsarme y apoyarme todos los días desde la distancia.

Me gustaría mostrar mi agradecimiento a mi tutor, Benjamín Martín Biedma, por aconsejarme y guiarme en la realización de esta revisión y por demostrarme en estos cinco años de carrera lo que es tener pasión por la docencia y, sobre todo, por la endodoncia. Por supuesto, agradecer a mi cotutora, M<sup>a</sup>. Soledad Mareque Bueno, por aclarar todas mis dudas a lo largo del proceso de realización de esta revisión, por su gran capacidad resolutive y por siempre buscar la manera de brindarme su tiempo cuando necesitaba de su ayuda.

Por último, agradecer a todas las personas que hicieron de la Facultad de Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela una increíble casa de estudios para mí, incluidos todos los profesores que me impartieron clases y fomentaron mi curiosidad; sobre todo a los profesores del departamento de Patología y Terapéutica Dental, por generar en mí, desde que hice mi primera endodoncia, el interés por este campo.

## 9. Referencias bibliográficas

1. Zeng, Q. et al. *Release of Growth Factors into Root Canal by Irrigations in Regenerative Endodontics*. JOE [Internet]. 2016 Dec;42(12): 1760-1766. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.04.029>
2. Fouad, A. et al. *Microbiome Changes during Regenerative Endodontic Treatment Using Different Methods of Disinfection*. JOE [Internet]. 2022 Oct;48(10): 1273-1284. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.07.004>
3. American Association of Endodontists. Clinical Resources. *Guide to Clinical endodontics* [Internet]. 2013 [Consultado 27 de Noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2021/08/ClinicalConsiderationsApprovedByREC062921.pdf>
4. Zhai, Q. et al. *Dental stem cell and dental tissue regeneration*. Front. Med. [Internet]. 2019 Apr; 13(2): 152-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0628-x>
5. Gan, L. et al. *Dental Tissue-Derived Human Mesenchymal Stem Cells and Their Potential in Therapeutic Application*. Stem Cells Int. [Internet]. 2020 Sep; 2020: 8864572. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/8864572>
6. Bi, J. et al. *Platelet-rich Fibrin Improves the Osteo-/Odontogenic Differentiation of Stem Cells from Apical Papilla via the Extracellular Signal-regulated Protein Kinase Signaling Pathway*. JOE [Internet]. 2020 May;46(5): 648-654. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.02.004>
7. Ferreira, L. et al. *Effect of Intracanal Medicaments and Irrigants on the Release of Transforming Growth Factor Beta 1 and Vascular Endothelial Growth Factor from Cervical Root Dentin*. JOE [Internet]. 2020 Nov;46(11): 1616-1622. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.07.034>
8. Farhad, A. et al. *Effect of Citric Acid Versus EDTA on Radiographic Root Development in Regenerative Endodontic Treatment: An Animal Study*. JOE [Internet]. 2022 Apr;48(4): 535-541. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.01.001>
9. Wong, J. et al. *The Potential Translational Applications of Nanoparticles in Endodontics*. Int J Nanomedicine [Internet]. 2021 Mar; 2021(16): 2087-2106. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJN.S293518>
10. Hargreaves, K.; Law, A. *Regenerative Endodontics*. En: Hargreaves K, editor. *Cohen's Pathways of the pulp*. Décima edición. St. Louis: Mosby Elsevier; 2011. P. 602-619.
11. Ayoub, S. et al. *The Effects of Intracanal Irrigants and Medicaments on Dental-Derived Stem Cells Fate in Regenerative Endodontics: An update*. Stem Cell Rev Rep [Internet]. 2020 Aug;16(4): 650-660. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09982-9>

12. Elnaggar, S. et al. *Effect of different irrigation protocols for applications in regenerative endodontics on mechanical properties of root dentin*. Aust Endod J [Internet]. 2020 Dec;47(2): 228-235. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aej.12457>
13. Bosaid, F. et al. *Surface and structural changes in root dentine by various chelating solutions used in regenerative endodontics*. Int Endod J [Internet]. 2020 Oct;53(10): 1438-1445. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iej.13354>
14. Hanceriogullari, D. et al. *The effect of different irrigation solutions and activation techniques on the expression of growth factors from dentine of extracted premolar teeth*. Int Endod J [Internet]. 2021 Oct;54(10): 1915-1924. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iej.13589>
15. Kucukkaya Eren, S. et al. *Effect of benzalkonium chloride addition to EDTA on attachment and proliferation of dental pulp stem cells on dentin and on transforming growth factor- $\beta$ 1 release*. Odontology [Internet]. 2021 Apr; 109(2): 313-320. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00545-5>
16. Hashimoto, K. et al. *EDTA Treatment for Sodium Hypochlorite-treated Dentin Recovers Disturbed Attachment and Induces Differentiation of Mouse Dental Papilla Cells*. JOE [Internet]. 2018 Feb;44(2): 256-262. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.11.003>
17. Maniglia-Ferreira, C. et al. *12-Year Follow-Up of Regenerative Endodontic Treatment of Immature Permanent Upper Incisors with Acute Abscess*. Braz Dent J [Internet]. 2020 Dec;31(6): 680-684. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0103-6440202003663>
18. Suresh, N. et al. *Successful Regenerative Endodontic Procedure of a Nonvital Immature Permanent Central Incisor Using Amniotic Membrane as a Novel Scaffold*. Dent J [Internet]. 2018 Aug;6(3): 36. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/dj6030036>
19. Doddamani, D. et al. *Laser Assisted Disinfection in Regenerative Endodontics with CBCT Follow Up - Case Series*. Acta Scientific Dental Sciences [Internet]. 2021 Dec;5(12): 23-28. Disponible en: <https://doi.org/10.31080/ASDS.2021.05.1250>
20. Cheng, J. et al. *Treatment Outcomes of Regenerative Endodontic Procedures in Traumatized Immature Permanent Necrotic Teeth: A Retrospective Study*. JOE [Internet]. 2022 Sep;48(9): 1129-1136. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.03.015>
21. De-Jesus-Soares, A. et al. *Clinical and Molecular Microbiological Evaluation of Regenerative Endodontic Procedures in Immature Permanent Teeth*. JOE [Internet]. 2022 Oct;46(10): 1448-1454. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.07.005>
22. Chaniotis, A. et al. *Cervical Level Biological Repair of the Access Opening after Regenerative Endodontic Procedures: Three Cases with the Same Repair Pattern*. JOE [Internet]. 2019 Oct;45(10): 1219-1227. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.07.003>

23. Lu, J. et al. *Regenerative Endodontic Procedures for Traumatized Immature Permanent Teeth with Severe External Root Resorption and Root Perforation*. JOE [Internet]. 2020 Nov;46(11): 1610-1615. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.07.022>
24. Abdel Hafiz Abdel Rahim, AS. et al. *Case report: Single visit photo-activated disinfection in regenerative endodontics*. F1000Research [Internet]. 2020 Jun;8: 1519. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.20118.2>
25. Yu, L. et al. *Revascularization of an Immature Permanent Tooth with Periapical Periodontitis Using Concentrated Growth Factor Assisted by Erbium Laser (2940 nm) Irrigation: A Case Report*. Appl. Sci. [Internet]. 2022 May;12(9): 4751. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/app12094751>
26. Cehreli, ZC. et al. *Ten-year follow up of previously traumatized immature permanent incisors sustaining second and third traumatic injuries after revascularization treatment: Case reports*. Dent Traumatol. [Internet]. 2022 Dec;38(6): 534-538. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/edt.12773>
27. Abu Zeid, ST. et al. *A Prospective Study of Long-Term Regenerative Endodontics Outcomes of Necrotic Immature Permanent Teeth: An 8-Year Follow-Up*. Healthcare [Internet]. 2021 Dec;9(12): 1670. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/healthcare9121670>
28. Kahler, B. et al. *Revascularization-associated Intracanal Calcification: A Case Report with an 8-year Review*. JOE [Internet]. 2018 Dec;44(12): 1792-1795. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.08.009>
29. Tzanetakis, GN. et al. *Regenerative endodontic therapy of immature permanent molars with pulp necrosis: a cases series and a literature review*. Eur Arch Paediatr Dent [Internet]. 2021 Jun;22(3): 515-525. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40368-020-00550-w>
30. Mittmann, C. et al. *Outcome of revascularization therapy in traumatized immature incisors*. BMC Oral Health [Internet]. 2020 Jul;20(1): 207. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01193-5>
31. Loroño, G. et al. *Regenerative Endodontic Procedure in an Immature Permanent Incisor with Internal Root Resorption: a Case Report*. J Dent [Internet]. 2022 Jun;23(2): 155–160. Disponible en: <https://doi.org/10.30476/dentjods.2022.88349.1328>
32. Lenzi, R. et al. *Successful regenerative endodontic treatment in a tooth with incomplete root apex and posttreatment apical periodontitis: A case report*. J Clin Exp Dent. [Internet]. 2022 Jun;14(6): e506–e509. Disponible en: <https://doi.org/10.4317/jced.59358>
33. Kandemir Demirci, G. et al. *Regenerative Endodontic Therapy with Platelet Rich Fibrin: Case Series*. J Clin Pediatr Dent. [Internet]. 2020 Jan;44(1): 15-19. Disponible en: <https://doi.org/10.17796/1053-4625-44.1.3>
34. Tzanetakis, GN. *Management of Intruded Immature Maxillary Central Incisor with Pulp Necrosis and Severe External Resorption by Regenerative Approach*. JOE

- [Internet]. 2018 Feb;44(2): 245-249. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.11.006>
35. Matoug-Elwerfelli, M. et al. *What the future holds for regenerative endodontics: novel antimicrobials and regenerative strategies*. Eur Cell Mater. [Internet]. 2021 Jun;41: 811-833. Disponible en: <https://doi.org/10.22203/ecm.v041a51>
  36. Digka, A. et al. *Histological assessment of human regenerative endodontic procedures (REP) of immature permanent teeth with necrotic pulp/apical periodontitis: A systematic review*. Aust Endod J. [Internet]. 2020 Aug; 46(1): 140-153. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aej.12371>
  37. Kharchi, AS. et al. *Regenerative Endodontic Procedures, Disinfectants and Outcomes: A Systematic Review*. Prim Dent. [Internet]. 2020 Dec;9(4): 65-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2050168420963302>
  38. Staffoli, S. et al. *Regenerative Endodontic Procedures Using Contemporary Endodontic Materials*. Materials [Internet]. 2019 Mar; 12(6): 908. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ma12060908>
  39. Alghamdi, F. et al. *Regenerative endodontic treatment: A systematic review of successful clinical cases*. Dent Med Probl. [Internet]. 2021 Oct-Dec; 58(4): 555-567. Disponible en: [doi:10.17219/dmp/132181](https://doi.org/10.17219/dmp/132181).
  40. Kim, SG. et al. *Regenerative endodontics: a comprehensive review*. Int Endod J. [Internet]. 2018 May;51(12): 1367-1388. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iej.12954>
  41. Tavares, S. et al. *Effect of Different Root Canal Irrigant Solutions on the Release of Dentin-Growth Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Materials [Internet]. 2021 Oct;14(19): 5829. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ma14195829>
  42. Rahmati, A. et al. *Comparative effects of Er:YAG laser, and EDTA, MTAD, and QMix irrigants on adhesion of stem cells from the apical papilla to dentin: A scanning electron microscopic study*. J Clin Exp Dent. [Internet]. 2022 Apr;14(4): e310-e315. Disponible en: <https://doi.org/10.4317/jced.59129>
  43. Bracks IV. et al. *Effect of ethylenediaminetetraacetic acid irrigation on immune-inflammatory response in teeth submitted to regenerative endodontic therapy*. Int Endod J. [Internet]. 2019 May;52(10): 1457-1465. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iej.13136>
  44. Atesci, AA. et al. *Effect of Different Dentin Conditioning Agents on Growth Factor Release, Mesenchymal Stem Cell Attachment and Morphology*. JOE [Internet]. 2020 Feb;46(2): 200-208. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.10.033>
  45. Widbiller, M. et al. *Direct and Indirect Effect of Chlorhexidine on Survival of Stem Cells from the Apical Papilla and Its Neutralization*. JOE [Internet]. 2019 Feb;45(2): 156-160. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.012>
  46. Cassiano, AFB. et al. *The Effect of Octenidine on Proliferation, Migration, and Osteogenic Differentiation of Human Dental Pulp and Apical Papilla Stem Cells*.

- JOE [Internet]. 2022 Dec;48(12): 1502-1510. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.09.010>
47. Shawli H. et al. *Nanobubble-Enhanced Antimicrobial Agents: A Promising Approach for Regenerative Endodontics*. JOE [Internet]. 2020 Sep;46(9): 1248-1255. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.06.002>
48. Dos Reis-Prado, AH. et al. *Influence of ethylenediaminetetraacetic acid on regenerative endodontics: A systematic review*. Int Edod J. [Internet]. 2022 Mar;55(6): 579-612. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iej.13728>
49. Koç, S. et al. *Does the Etiology of Pulp Necrosis Affect Regenerative Endodontic Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-analyses*. J Evid Based Dent Pract. [Internet]. 2020 Mar;20(1): 101400. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2020.101400>
50. Jiang, X. et al. *Continued root development of immature permanent teeth after regenerative endodontics with or without a collagen membrane: A randomized, controlled clinical trial*. Int J Paediatr Dent. [Internet]. 2022 Jun;32(2): 284-293. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ipd.12853>
51. Ballal, N. et al. *Effect of Maleic Acid Root Conditioning on Release of Transforming Growth Factor Beta 1 from Infected Root Canal Dentin*. JOE [Internet]. 2022 May;48(5): 620-624. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.02.007>
52. Ivica, A. et al. *Biomimetic Conditioning of Human Dentin Using Citric Acid*. JOE [Internet]. 2019 Jan;45(1): 45-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.09.015>
53. Taweewattanapaisan, P. et al. *The Effects of EDTA on Blood Clot in Regenerative Endodontic Procedures*. JOE [Internet]. 2019 Mar;45(3): 281-286. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.10.010>
54. Aksel, H. et al. *Dentin Conditioning Protocol for Regenerative Endodontic Procedures*. JOE [Internet]. 2020 Aug;46(8): 1099-1104. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.05.010>
55. Sasanakul, P. et al. *Influence of Adjuncts to Irrigation in the Disinfection of Large Root Canals*. JOE [Internet]. 2019 Mar; 45(3): 332-337. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.015>
56. Dos Reis, S. et al. *Volumetric Analysis of irrigant Extrusion in Immature Teeth after Different Final Agitation Techniques*. JOE [Internet]. 2020 May;46(5): 682-687. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.01.014>
57. Wu, L. et al. *Effect of Optimized Irrigation With Photon-Induced Photoacoustic Streaming on Smear Layer Removal, Dentin Microhardness, Attachment Morphology, and Survival of the Stem Cells of Apical Papilla*. Laser Surg Med. [Internet]. 2021 Oct;53(8): 1105-111. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/lsm.23394>
58. Gómez-Delgado, M. et al. *Update on citric acid use in endodontic treatment: a systematic review*. Odontology [Internet]. 2023 Jan;111(1): 1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10266-022-00744-2>

## 10. Anexos

### Anexo 1: Propuesta de protocolo de irrigación para procedimientos reparativos pulpares en dientes permanentes inmaduros no vitales.

#### Selección del caso

1. Diente permanente con pulpa necrótica y ápice inmaduro.
2. Paciente o padres colaboradores (es necesario que acudan a las revisiones de seguimiento en los periodos establecidos).
3. Pacientes no alérgicos a medicamentos y antibióticos necesarios para completar el procedimiento.
4. Pacientes ASA 1 o 2.

#### Consentimiento informado, que debería incluir:

1. Número de citas (2 o 3 generalmente).
2. Uso de antimicrobianos.
3. Período de seguimiento.
4. Posibles complicaciones y efectos adversos: decoloración de la corona, dolor, infección, inflamación o fracaso del tratamiento.
5. Tratamientos alternativos:
  - 5.1. Apexificación con MTA.
  - 5.2. Extracción dental.

#### Primera sesión

1. Anestesia local, aislamiento absoluto, apertura y acceso.
2. Nula o mínima instrumentación manual del conducto/os.
3. Técnica de irrigación:
  - 3.1. 1,5% NaOCl (20 mL/canal, 5 minutos) con aguja con salida lateral. Se recomienda posicionar la aguja a aproximadamente a 1 mm del ápice.
  - 3.2. Activación con Er:YAG por 20 segundos o activación ultrasónica por 30 segundos con el sistema de aspiración apical negativa.
  - 3.3. EDTA al 17% (20 mL/canal, 5 minutos).
4. Secado del conducto con puntas de papel, aplicación de medicación intraconducto, sellar con material de restauración provisional.

#### Segunda sesión (2-4 semanas después de la primera sesión)

1. Evaluación clínica para valorar la resolución de los síntomas. Si no hay resolución de síntomas clínicos: repetir la primera sesión.

2. Anestesia local sin vasoconstrictor y aislamiento absoluto.
3. Irrigación abundante con 20 mL EDTA al 17% (se pueden volver a utilizar los sistemas de activación mencionados para la primera sesión).
4. Previo a la provocación de sangrado apical: remoción del EDTA residual con 10 o 20 mL de PBS o solución salina.
5. Secado del conducto con puntas de papel.
6. Creación del andamio:
  - 6.1. Provocación de sangrado apical en el interior del conducto mediante la sobreinstrumentación del mismo.
  - 6.2. En caso de no obtener un sangrado apical adecuado: aplicar plasma rico en plaquetas o fibrina rica en plaquetas.
7. Colocación de una barrera coronal intraconducto: 3-4mm de MTA blanco 2-3 mm por debajo de la unión amelocementaria.
8. Restauración definitiva.

**Seguimiento** (cada 3, 6 meses y cada año por al menos 5 años). Se debe valorar:

1. Ausencia de síntomas clínicos: sin dolor a la percusión/palpación, inflamación, infección, ni decoloración.
2. Radiográficamente: resolución de lesión radiolúcida periapical y ensanchamiento y/o alargamiento de las paredes dentinarias y cierre apical.
3. Deseable, pero no esencial: respuesta positiva a pruebas de vitalidad (tanto térmicas como eléctricas).

## Anexo 2: Lista de abreviaciones

**BMP-2:** proteína morfogenética ósea 2.

**BMP-7:** proteína morfogenética ósea 7.

**CA:** ácido cítrico.

**CGF:** concentrado de factores de crecimiento.

**CHX:** clorhexidina.

**CM:** células madre.

**DPSCs:** células madre de la pulpa dental humana.

**EDTA:** ácido etilendiaminotetraacético.

**Er-YAG:** láser de granate de itrio-aluminio dopado con erbio.

**SCAPs:** células madre de la papila apical.

**SHEDs:** células madre de dientes deciduos exfoliados humanos.

**MDPs:** células de la papila dental de ratón.

**VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular.

**FC:** factores de crecimiento.

**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa.

**TGF- $\beta$ :** factor de crecimiento transformante beta.

**PDLSCs:** células madre del ligamento periodontal.

**GMSCs:** células madre mesenquimales derivadas de la encía.

**IL:** Interleuquina.

**IGF-1:** factor de crecimiento similar a la insulina 1.

**NaOCl:** hipoclorito de Sodio.

**PRF:** fibrina rica en plaquetas.

**PUI:** irrigación ultrasónica pasiva.

**US:** activación ultrasónica.

**NFX:** navitip FX.

**REPs:** procedimientos reparativos pulpares.

**adMSC:** células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo.

**ALP:** actividad de la fosfatasa alcalina.

**PIPS:** corriente fotoacústica inducida por fotones.

**IP6:** ácido fítico.

**PBS:** solución tamponada con fosfato.

**IGF:** factor de crecimiento similar a la insulina.

**LPO:** ligamento periodontal.