



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE ESTOMATOLOGÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Terapia celular en la endodoncia regenerativa  
(2020 - 2024): un análisis bibliométrico**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN  
ESTOMATOLOGÍA**

**Autora:**

Castrejon Rodriguez Mary Teresa  
<http://orcid.org/0009-0002-6984-5987>

**Asesor:**

Mg. CD. Espinoza Plaza Jose Jose  
<http://orcid.org/0000-0002-8048-9912>

**Línea de Investigación**

**Calidad de vida, promoción de la salud del individuo y la  
comunidad para el desarrollo de la sociedad**

**Sublínea de Investigación**

**Acceso y cobertura de los sistemas de atención sanitaria**

**Pimentel – Perú**

**2024**



## DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Quien suscribe la **DECLARACIÓN JURADA**, soy **CASTREJON RODRIGUEZ MARY TERESA** egresada del Programa de Estudios de **ESTOMATOLOGÍA** de la Universidad Señor de Sipán S.A.C, declaro bajo juramento que soy autora del trabajo titulado:

### **TERAPIA CELULAR EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA (2020 - 2024): UN ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO**

El texto de mi trabajo de investigación responde y respeta lo indicado en el Código de Ética del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Señor de Sipán (CIEI USS) conforme a los principios y lineamientos detallados en dicho documento, en relación a las citas y referencias bibliográficas, respetando al derecho de propiedad intelectual, por lo cual informo que la investigación cumple con ser inédito, original y auténtico.

En virtud de lo antes mencionado, firmo:

Castrejon Rodriguez Mary Teresa	DNI: 75949027	
---------------------------------	---------------	---

Pimentel, 21 de agosto del 2024

NOMBRE DEL TRABAJO

Mary Castrejón - Terapia Celular en la Endodoncia Regenerativa (CORREGIDO - FINALIZADO) (2).docx

AUTOR

mary castrejon

RECUENTO DE PALABRAS

15472 Words

RECUENTO DE CARACTERES

88143 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

66 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

2.9MB

FECHA DE ENTREGA

Sep 26, 2024 8:55 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Sep 26, 2024 8:56 AM GMT-5

● **17% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 14% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 8% Base de datos de trabajos entregados
- 4% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Coincidencia baja (menos de 8 palabras)
- Material citado

## **Dedicatoria**

*A mis padres, por el apoyo incondicional que me han brindado para cumplir mis objetivos. A mis docentes y compañeros que han sido parte de mi camino universitario, transmitiéndome sus conocimientos y por haber creído en mí para poder alcanzar mis metas. Este logro también es de ustedes.*

## **Agradecimientos**

Agradezco a todas las personas que han contribuido a este proyecto. A Dios, mi familia y amigos, por su apoyo incondicional y cariño. A mis docentes, por compartir sus conocimientos, guiándome para poder llevar a cabo este proyecto. Gracias.

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS .....	5
TABLAS .....	8
FIGURAS .....	9
RESUMEN .....	11
ABSTRACT .....	12
I. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. REALIDAD PROBLEMÁTICA .....	13
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	17
1.3. HIPÓTESIS .....	17
1.4. OBJETIVOS.....	18
Objetivo General.....	18
Objetivos Específicos.....	18
1.5. TEORÍAS RELACIONADAS AL TEMA .....	18
Endodencia regenerativa .....	18
Regeneración vs. reparación .....	21
Biomateriales absorbibles.....	22
Protocolo clínico para un procedimiento regenerativo .....	24
Primera Consulta.....	24
Segunda Consulta .....	24
Células madre de origen dental .....	25
Células madre de dientes deciduos humanos exfoliados (SHED).....	26
Células madre de la pulpa dental (DPSC).....	27
Células madre del ápice de la papila dental (SCAP) .....	28
Células madre del ligamento periodontal (PDLSC) .....	29
Células progenitoras del folículo dental (DFPC).....	29
Factores de crecimiento.....	30
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).....	31
Factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) .....	31
Proteína morfogenética ósea (BMP) .....	31
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) .....	31
Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) .....	32
Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).....	32
Factor de crecimiento nervioso (NGF).....	32
Factor-1 derivado de células estromales (SDF-1).....	33
Angiogénesis y neurogénesis como componentes de la regeneración pulpar .....	33
Angiogénesis pulpar .....	34
Neurogénesis pulpar .....	35
Matrices de soporte/Andamios (scaffolds).....	36
Matrices de soporte naturales (natural scaffolds).....	38

Plasma rico en plaquetas (PRP) .....	38
Plasma rico en fibrina (PRF) .....	38
Colágenos .....	38
Colágeno-glicosaminoglicano (C-GAG) .....	38
Quitosano.....	38
Fibroína de Seda.....	39
Alginato .....	39
Matrices de soporte artificiales (scaffolds artificiales).....	39
Biocerámicos.....	39
Matriz extracelular sintética (ECM).....	39
Técnica celular para la regeneración pulpar (técnica cell-based) .....	40
Técnica celular para la regeneración celular (técnica cell-free) .....	42
Plasma rico en plaquetas (PRP) y plasma rico en fibrina (PRF) como técnicas acelulares .....	43
Plasma rico en plaquetas .....	44
Plasma rico en fibrina .....	45
Protocolos de desinfección .....	46
Hipoclorito de sodio .....	46
EDTA.....	47
Activación de los irrigantes.....	47
II.    MÉTODO DE INVESTIGACIÓN .....	49
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN, INDICADORES BIBLIOMÉTRICOS Y ESTADÍSTICA.....	49
III.   RESULTADOS .....	51
TENDENCIA DE INVESTIGACIÓN GLOBAL .....	51
INVESTIGADORES ALTAMENTE PRODUCTIVOS .....	62
REVISTAS DE MAYOR IMPACTO .....	65
PAÍSES E INSTITUCIONES MÁS INFLUYENTES.....	67
IV.   DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	72
DISCUSIÓN .....	72
CONCLUSIONES .....	76
RECOMENDACIONES .....	76
V.    REFERENCIAS .....	78
ANEXOS .....	86

## Tablas

TABLA 1: NÚMERO DE PUBLICACIONES Y TASA DE CRECIMIENTO ANUAL EN LA TERAPIA CELULAR EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA ENTRE 2020 Y 2024 .....	51
TABLA 2: ARTÍCULOS INDEXADOS SOBRE EL USO DE LA TERAPIA CELULAR EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA DURANTE EL PERÍODO 2020 – 2024.....	52
TABLA 3: PERFIL DE LOS AUTORES DE ALTA PRODUCTIVIDAD Y LOS AUTORES CON MAYOR CITACIONES SOBRE LA TERAPIA PULPAR EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA DURANTE LOS AÑOS 2020 AL 2024 .....	63
TABLA 4: TOP 5 DE REVISTAS DE MAYOR IMPACTO QUE CONTRIBUYERON A LA INVESTIGACIÓN SOBRE LA TERAPIA CELULAR EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA DURANTE LOS AÑOS 2020 – 2024.....	66
TABLA 5: CANTIDAD DE DOCUMENTOS Y DE CITACIONES ENTRE EL TOP 5 DE PAÍSES MÁS INFLUYENTES CON MÁS PUBLICACIONES SOBRE LA TERAPIA CELULAR EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA ENTRE 2020 – 2024 .....	68
TABLA 6: TOP 5 DE LAS INSTITUCIONES MÁS INFLUYENTES QUE APORTARON EN LA INVESTIGACIÓN SOBRE LA TERAPIA CELULAR EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA DURANTE LOS AÑOS 2020 – 2024.....	70

## Figuras

FIGURA 1: TÉCNICA DE CONSULTA UTILIZADA PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS DE LA BIBLIOTECA ACADÉMICA SCOPUS (LINK DE BÚSQUEDA).....	49
FIGURA 2: GRÁFICO DE PUBLICACIONES SOBRE TERAPIA CELULAR EN ENDODONCIA REGENERATIVA DE 2020 A 2024, CON EL AÑO 2024 MOSTRANDO EL MAYOR NÚMERO DE PUBLICACIONES. ....	52
FIGURA 3: A) MAPA DE DISTRIBUCIÓN DE AUTORES DE ALTA PRODUCTIVIDAD Y SUS REDES DE CONEXIÓN EN EL CAMPO DE LA TERAPIA CELULAR EN ENDODONCIA REGENERATIVA DURANTE EL PERÍODO 2020-2024. B) LOS NODOS CON ALTA DENSIDAD (INDICADOS EN ROJO) REPRESENTAN A LOS AUTORES MÁS PROLÍFICOS EN LA INVESTIGACIÓN SOBRE TERAPIA CELULAR EN ENDODONCIA REGENERATIVA. ....	65
FIGURA 4: DESTAQUE DE LAS PUBLICACIONES DE LAS REVISTAS CON MAYOR IMPACTO Y LAS MÁS INFLUYENTES, DESTACANDO EL JOURNAL OF ENDODONTICS COMO LA REVISTA CON MAYOR NÚMERO DE PUBLICACIONES DESDE EL AÑO 2020 HASTA LA FECHA. ...	66
FIGURA 5: A) RED DE COLABORACIONES DE LAS REVISTAS DE MAYOR IMPACTO. B) MAPA DE CALOR DONDE SE DETALLA EL IMPACTO DEL JOURNAL OF ENDODONTICS COMO LA REVISTA DE MÁS DESTAQUE EN PUBLICACIONES, REFLEJADO POR UN NODO DE CALOR ROJO.....	67
FIGURA 6: A) MAPA DE LOS PAÍSES MÁS INFLUYENTES QUE MÁS APORTARON A LA INVESTIGACIÓN DURANTE LOS AÑOS 2020 – 2024. EL TAMAÑO DE LA BURBUJA INDICA EL NÚMERO DE DOCUMENTOS PUBLICADOS. B) LAS BURBUJAS CON MAYOR DENSIDAD Y COLOR (ROJO) INDICARON MÁS DOCUMENTOS PUBLICADOS EN CADA PAÍS, DESTACANDO ESTADOS UNIDOS.....	69
FIGURA 7: A) RED DE ORGANIZACIONES DE APOYO A INSTITUCIONES QUE COLABORARON EN EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN SOBRE LA TERAPIA CELULAR EN LA ENDODONCIA REGENERATIVA. B) LOS NODOS DE ALTA DENSIDAD (ROJO) REFLEJARON A LAS INSTITUCIONES QUE MÁS APORTARON CON LA INVESTIGACIÓN SIENDO EL LABORATORIO DE NANO-REGENERACIÓN ODONTOLÓGICA DE LA UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO BRASIL Y EL CONSORCIO REGENERO DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES EN CHILE, LOS QUE BRINDAN APOYO PARA LA INVESTIGACIÓN.....	71
FIGURA 8: TIPO DE ANÁLISIS: CO-AUTORÍA; UNIDAD DE ANÁLISIS: AUTORES; MÉTODO DE CONTEO: CONTEO TOTAL (IGNORAR DOCUMENTOS CON MÁS DE 25 AUTORES).....	86
FIGURA 9: MÍNIMO DE DOCUMENTOS POR AUTOR: 2; MÍNIMO DE CITACIONES POR AUTOR: 0; UMBRALES: 9 UMBRALES DE 285 AUTORES.....	86
FIGURA 10: TIPO DE ANÁLISIS: CITACIONES; UNIDAD DE ANÁLISIS: FUENTES/REVISTA; MÉTODO DE CONTEO: CONTEO TOTAL.....	87
FIGURA 11: MÍNIMO DE DOCUMENTOS POR REVISTA: 4; MÍNIMO DE CITACIONES POR REVISTAS: 0; UMBRALES: 4 UMBRALES DE 29 FUENTES/REVISTAS.....	87

FIGURA 12: TIPO DE ANÁLISIS: CITACIONES; UNIDAD DE ANÁLISIS: PAÍSES; MÉTODO DE CONTEO: CONTEO TOTAL (IGNORAR DOCUMENTOS CON MÁS DE 25 PAÍSES EN CO-AUTORÍA).....	88
FIGURA 13: MÍNIMO DE DOCUMENTOS POR PAÍSES: 5; MÍNIMO DE CITACIONES POR PAÍSES: 0; UMBRALES: 5 UMBRALES DE 37 PAÍSES .....	88
FIGURA 14: TIPO DE ANÁLISIS: CO-AUTORÍA; UNIDAD DE ANÁLISIS: ORGANIZACIONES; MÉTODO DE CONTEO: CONTEO TOTAL (IGNORAR DOCUMENTOS CON MÁS DE 25 ORGANIZACIONES EN CO-AUTORÍA) .....	89
FIGURA 15: MÍNIMO DE DOCUMENTOS POR ORGANIZACIONES: 2; MÍNIMO DE CITACIONES POR ORGANIZACIONES .....	89

## Resumen

**Introducción:** La terapia celular en la endodoncia regenerativa emplea células madre para regenerar tejidos dentales dañados, ofreciendo una alternativa prometedora a los tratamientos tradicionales. Esta investigación bibliométrica explora las tendencias y el estado actual de la literatura sobre esta técnica innovadora, proporcionando una visión integral de sus avances y aplicaciones en el campo. **Objetivo:** Describir la tendencia de investigación global sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa durante los años 2020 al 2024; un análisis bibliométrico. **Discusión:** Este análisis bibliométrico proporcionó una visión detallada sobre la tendencia global en la investigación de terapia celular aplicada a la endodoncia regenerativa. Los datos muestran un crecimiento general positivo en el período de 2020 a 2024, con una tasa anual de incremento promedio del 5.7%. Sin embargo, se observaron fluctuaciones en el ritmo de crecimiento a lo largo de los años. Entre 2020 y 2021, hubo una disminución del -8.33%; de 2021 a 2022, la caída fue del -9.09%. A partir de 2022, se evidenció una recuperación notable, con un aumento del 20.00% en 2023, y un crecimiento aún mayor del 25.00% entre 2023 y 2024. **Conclusiones:** La tendencia de investigación mundial sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa muestra un incremento positivo en interés y actividad, destacándose de manera significativa en comparación con otras áreas de la odontología.

**Palabras Clave:** Terapia celular, Endodoncia regenerativa, Células madre, Análisis bibliométrico

## Abstract

**Introduction:** Cell therapy in regenerative endodontics uses stem cells to regenerate damaged dental tissues, offering a promising alternative to traditional treatments. This bibliometric research explores the trends and current state of the literature on this innovative technique, providing a comprehensive view of its advances and applications in the field. **Aim:** To describe the global research trend on cell therapy in regenerative endodontics during the years 2020 to 2024; a bibliometric analysis. **Discussion:** This bibliometric analysis provided a detailed view of the global trend in cell therapy research applied to regenerative endodontics. The data shows a positive overall growth in the period from 2020 to 2024, with an average annual rate of increase of 5.7%. However, fluctuations in the rate of growth were observed over the years. Between 2020 and 2021, there was a decrease of -8.33%; from 2021 to 2022, the drop was -9.09%. As of 2022, a notable recovery was evidenced, with an increase of 20.00% in 2023, and an even higher growth of 25.00% between 2023 and 2024. **Conclusions:** The global research trend on cell therapy in regenerative endodontics shows a positive increase in interest and activity, standing out significantly compared to other areas of dentistry.

**Keywords:** Cell therapy, Regenerative endodontics, Stem cells, Bibliometric analysis

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Realidad Problemática

Actualmente, a nivel mundial la apexificación es la terapia más utilizada en los dientes permanentes inmaduros que han sufrido necrosis pulpar. Sin embargo, después de la terapia de apexificación, existe el riesgo de fractura, porque las paredes de la dentina son más delgadas y frágiles, y no se mantiene la nocicepción dental normal<sup>1</sup>.

Con el fin de superar estas limitaciones, endodoncistas e investigadores han desarrollado tratamientos basados en la reparación de tejidos, con el objetivo de mejorar el pronóstico de estos dientes, generando nuevos tejidos<sup>2</sup>. Así, en la actualidad existen alternativas a la apexificación, que son los procedimientos endodónticos regenerativos (REPs). Se han investigado diferentes metodologías para la regeneración de pulpa y dentina, y se han utilizado diferentes materiales y moléculas con actividad biológica para estimular el desarrollo de nuevos tejidos<sup>3</sup>.

Investigadores de la Sociedad Latinoamericana de Endodoncia (SELA)<sup>4</sup>, indican que la regeneración tiene como objetivo la reproducción original de la arquitectura histológica, y la literatura ha respaldado y validado la capacidad de las técnicas de ingeniería tisular en la regeneración de tejidos pulpares. Representa, por tanto, un cambio de paradigma, y pretende reconstituir tejidos lesionados por tejidos similares, con mantenimiento o recuperación de la función biológica.

Los procedimientos de endodoncia regenerativa son procedimientos que tienen como objetivo un reemplazo fisiológico de los tejidos dentales dañados o subdesarrollados, e incluyen dentina, cemento y células del complejo dentina-pulpa<sup>5</sup>. Estos procedimientos hacen uso de técnicas clásicas de ingeniería de tejidos, utilizando: células madre, estructuras de soporte y factores de crecimiento. Estos procedimientos se dividen en

procedimientos basados en células y procedimientos libres de células/acelulares (libres de estímulos endógenos). Estas técnicas se han utilizado para generar nuevos tejidos en un sitio específico<sup>6</sup>.

Asimismo, investigadores de la Sociedad Peruana de Endodoncia (SPE)<sup>7</sup>, comenzaron a destacar las posibilidades futuras de las técnicas de endodoncia regenerativa, proporcionando un protocolo actualizado, que tiene como objetivo aprovechar el coágulo apical. Es importante mencionar la cuidadosa selección de casos, que incluye dentición permanente inmadura necrótica/con periodontitis apical.

Para profundizar en este asunto, es fundamental comprender la terapia celular en la endodoncia regenerativa. Este enfoque marca una transformación en la forma de abordar la pulpa dental afectada, proporcionando una alternativa más biológica y menos invasiva en comparación con los métodos convencionales.

En los antecedentes internacionales, Liu K, et al<sup>8</sup>, 2024; China. Presentaron el caso de una mujer de 31 años con la pieza 35 que no mostraba vitalidad pulpar y tenía una lesión periodontal, al análisis rx reveló que el diente exhibía radiolucidez periapical extensa con un ápice inmaduro y paredes de dentina delga. Realizaron un procedimiento endodóntico regenerativo mediante el trasplante de células autólogas de pulpa dental humana (hDPC) con la ayuda del factor de crecimiento concentrado en fase líquida (LPCGF) con cirugía periodontal simultánea. Concluyendo que las hDPC combinadas con las LPCGF representan una estrategia innovadora y eficaz para la endodoncia regenerativa basada en células.

Paymanpour P, et al<sup>9</sup>, 2024; Brasil. Sintetizaron andamios fibrosos de metacrililo de gelatina (GelMA) con hidrolizado enzimático de caseína (CEH) y evaluaron la citocompatibilidad y los efectos antiinflamatorios sobre las células madre de la pulpa dental (DPSCs). Las fibras

electrohiladas cargadas de CEH tuvieron un diámetro mayor que el GelMA puro. Los andamios GelMA cargados con 20% y 30% de CEH perdieron masa. La resistencia a la tracción redujo fibras CEH al 10%, no se observaron diferencias para las fibras del 20% y 30% en comparación con el control. La viabilidad de las DPSC aumentó, indicando citocompatibilidad, y los andamios cargados de CEH mostraron una mayor viabilidad celular después de 7 días. Concluyendo que los andamios de GelMA cargados de CEH facilitan la adhesión como la proliferación de DPSC y el 10% proporcionó potencial antiinflamatorio.

Zheng C, et al<sup>10</sup>, 2024; China. Caracterizaron células progenitoras de sangre en los conductos radiculares de dientes permanentes inmaduros necróticos a partir de tejidos periapicales y evaluaron el potencial de estas células aisladas para la endodoncia regenerativa. Las células aisladas mostraron características típicas de células fibroblásticas con eficiencia formadora de colonias. Con gran potencial de diferenciación osteogénica, adipogénica y condrogénica. Concluyendo que existen células progenitoras en los conductos radiculares después de una hemorragia provocada de tejidos periapicales de dientes inmaduros necróticos. Las células aisladas mostraron un inmunofenotipo y un potencial regenerativo similar a la de células estromales mesenquimales dentales.

Simila H, et al<sup>11</sup>, 2024; Alemania. Desarrollaron y demostraron la viabilidad del cemento de silicato de calcio (CSC) producidas por el método sol-gel y modificadas con nanopartículas de vidrio bioactivo mesoporosas (MBGN) y colágeno para la terapia endodóntica. Mezclaron el silicato de calcio con agua destilada y solución de colágeno (CS+colH<sub>2</sub>O) con 10% de MBGN, monitoreando su uso en tiempo real y descubrieron también su eficacia antibacteriana y su potencial regenerativo sobre células madre de la pulpa dental. Los CSC apoyaron a la proliferación y propagación celular y la producción de matriz mineralizada. Concluyendo que los CSC es el candidato potencial para realizar procedimientos de terapia pulpar en endodoncia regenerativa.

Alrashidi M, et al<sup>12</sup>, 2024; Egipto. Estudiaron el efecto de la glicirricina (GA) sobre la viabilidad y proliferación de las células madre de la pulpa dental (DPSC) en la endodoncia regenerativa. Para la obtención de las DPSC utilizaron terceras molares de un donante adulto y se utilizó citometría de flujo para el análisis fenotípico de las DPSC. Se utilizó la prueba de metiltiazol tetrazolio (MTT) para detectar la viabilidad celular. El análisis de citometría de flujo verificó la expresión positiva de moléculas de antígeno de superficie celular mesenquimal y la ausencia de marcadores hematológicos en las DPSC. A los 7 días las células tratadas con GA demostraron un aumento significativo en la densidad celular. Concluyendo que el potencial de la GA sobre la proliferación de DPSC sirve para realizar la revascularización de dientes inmaduros necróticos.

Sabrah A, et al<sup>13</sup>, 2023; Jordania. Investigaron la efectividad de hidrogeles antibióticos en procedimientos de regeneración endodóntica. Se elaboró un tratamiento convencional con hidróxido de calcio y dos tratamientos experimentales con 1mg/mL de antibiótico en gel (MC-TAP y MC-DAP). El efecto de estos medicamentos proliferación y diferenciación de las células madre de la pulpa dental (DPSC) se examinó antes de su uso clínico. Se diagnosticaron 22 dientes con raíces inmaduras necróticas, fueron tratados con hidróxido de calcio, MC-TAP o MC-DAP. Todos los dientes examinados después de 12 a 24 meses estaban libres de signos y síntomas. Concluyendo que el gel antibiótico de pasta antibiótica triple (MC-TAP) puede ser utilizado con éxito para procedimientos de regeneración endodóntica.

En el ámbito Nacional, Loayza L<sup>14</sup>, 2022; Huancayo, Perú. Evaluó la eficacia del Mineral Trióxido Agregado (MTA) en el tejido radicular vivo, facilitando la formación de un puente dentinario que protege la pulpa restante en el tratamiento de biopulpectomías parciales en dientes permanentes jóvenes con ápice incompleto. En su investigación, examinó cómo el MTA tiene efecto sobre el tejido radicular vivo, promoviendo la cobertura y resguardo de la pulpa restante, lo cual contribuye a su

reparación y fomenta una recuperación exitosa. Concluyó que la biopulpectomía parcial es un enfoque conservador y de primera elección, ya que favorece la formación de dentina terciaria y desarrollando la apicogénesis en los dientes vitales.

Este estudio bibliométrico se justifica de manera general al destacar la relevancia de la terapia celular en endodoncia regenerativa, un área de gran interés tanto para endodoncistas y cirujanos dentistas como para estudiantes de odontología. Al abordar este tema, se contribuye a una mejor comprensión y aplicación de técnicas avanzadas que son cruciales para la evolución de la práctica clínica y la formación académica en el campo. La terapia celular es esencial para regenerar tejidos dentales dañados, promoviendo la formación de dentina nueva y revitalizando la pulpa dental. Esto no solo mejora la función y vitalidad dental, sino que también ofrece una alternativa a los tratamientos convencionales y puede evitar la extracción dental. El análisis bibliométrico propuesto actuará como un indicador clave para evaluar tanto la productividad como el impacto de la investigación en el campo de la terapia celular en endodoncia regenerativa. Este enfoque cuantitativo no solo proporcionará una visión clara de la calidad del proyecto, sino que también facilitará el establecimiento de conexiones entre estudios y la identificación de tendencias emergentes. Al integrar estos datos, se podrá obtener una comprensión más profunda del desarrollo del campo y guiar futuras investigaciones y colaboraciones.

## **1.2. Formulación del Problema**

¿Cuál es la tendencia global de investigación sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa (2020 - 2024): un análisis bibliométrico?

## **1.3. Hipótesis**

La hipótesis es implícita, por ser un estudio descriptivo.

## **1.4. Objetivos**

### **Objetivo General**

Describir la tendencia de investigación global sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa (2020 – 2024).

### **Objetivos Específicos**

Determinar cuáles son los investigadores altamente productivos sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa (2020 – 2024).

Indicar cuáles son las revistas de mayor impacto sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa (2020 – 2024).

Indicar cuáles son los países e instituciones más influyentes sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa (2020 – 2024).

## **1.5. Teorías relacionadas al tema**

### **Endodoncia regenerativa**

La pulpa dental alimenta la dentina, actúa como un biosensor, alberga células madre y es crucial para la salud del diente. Por ello, los dientes sin pulpa o con pulpa necrótica son más susceptibles, perdiendo la capacidad de detectar alteraciones en el entorno cercano y aumentando el riesgo de avance de la caries, lo que puede llevar a la pérdida dental<sup>1</sup>.

Cuando la pulpa dental experimenta necrosis antes de completar el desarrollo de la raíz, se interrumpe la formación de dentina y se detiene el crecimiento radicular. Los dientes con ápices inmaduros se consideran un desafío porque tienen raíces abiertas y divergentes, por lo que las

técnicas tradicionales de instrumentación y relleno no son adecuadas. La disminución del grosor de las paredes de la dentina también conduce a un mayor número de fracturas radiculares<sup>2</sup>.

Tradicionalmente, estos casos se tratan con procedimientos de apexificación, que implican la inducción de una barrera apical, antes del relleno. La formación de un puente dentinario en la zona apical puede inducirse mediante hidróxido de calcio o mediante la colocación de una barrera apical con trióxido mineral (MTA). Este último material es preferible, ya que el hidróxido de calcio puede debilitar la dentina, aumentando su vulnerabilidad a fracturas<sup>1</sup>.

El éxito de los procedimientos de apexificación es bien conocido, sin embargo, estos procedimientos no permiten el desarrollo completo de la raíz, lo que hace que los dientes sean más frágiles y susceptibles a las fracturas. Aunque la apexificación con MTA o hidróxido de calcio es un procedimiento con altas tasas de éxito, no hay inducción del crecimiento de las raíces en longitud o ancho. Así, se observó que los dientes tratados con terapias de apexificación serían más susceptibles a fracturarse cuando se sometieran a carga, debido a las paredes finales y frágiles de la dentina, lo que llevó a la investigación de terapias alternativas, es decir, aquellas en las que el propio cuerpo induce el desarrollo radicular, con cierre apical, abriendo así la era de los procedimientos de endodoncia regenerativa (REP)<sup>2,3</sup>.

La terapia con células madre y las terapias de ingeniería tisular son las técnicas más actuales para la modalidad clínica de la regeneración de tejidos y la reparación del complejo dentina-pulpa. Una de las técnicas que se comenzó a aplicar fue la técnica de revascularización pulpar, que, a diferencia de las técnicas de apexificación, termina permitiendo el desarrollo radicular, con deposición de tejido mineral en las paredes dentinarias, dando lugar a un refuerzo radicular<sup>4</sup>.

La endodoncia regenerativa se fundamenta en los principios de la ingeniería de tejidos, que integra células madre, andamios o matrices de soporte y factores de crecimiento para restaurar el complejo dentina-pulpa. La ingeniería de tejidos es un campo interdisciplinario que utiliza conceptos biomédicos e ingenieriles para crear sustitutos biológicos destinados a reparar o mantener estructuras biológicas. Hasta la fecha, se han aislado diversas células madre de tejidos dentales y, en la última década, se han desarrollado varios biomateriales para funcionar como andamios<sup>3</sup>.

Entre 1960 y 1970 hubo intentos fallidos de regenerar tejidos pulpaes y, desde entonces, se han producido importantes mejoras en cuanto a materiales, instrumental y fármacos disponibles para uso clínico, así como en cuanto a conocimientos de biología de células madre e ingeniería de tejidos. Estas mejoras han permitido el desarrollo de técnicas para la regeneración de una estructura pulpar funcional, sin embargo, el foco principal ha sido a nivel celular, principalmente en los procedimientos de implantación celular. Sin embargo, existen dificultades asociadas con el procedimiento, a saber: costo, aislamiento, manejo, almacenamiento, manipulación *ex vivo* y posible rechazo inmunológico, así como la posibilidad de contaminación y transmisión de patógenos y el potencial de formación de tumores<sup>3,5</sup>.

Se pueden considerar dos tipos de regeneración pulpar en función de escenarios clínicos: la regeneración parcial de la pulpa y la síntesis pulpar *de novo*. Los procesos de infección e inflamación de la pulpa difieren hasta que la pulpa sufre necrosis en su totalidad. Antes de que se produzca la necrosis en su totalidad, es posible recuperar el tejido pulpar restante después de la desinfección. Sin embargo, cuando se pierde todo el tejido pulpar, se considera que se procede nuevamente a la síntesis de la pulpa. Para aumentar el potencial de regeneración parcial o *in situ*, se pueden insertar andamios y factores de crecimiento en el canal, que

aprovechan las células madre dentales del propio paciente, ayudando en el proceso de recuperación de los tejidos pulpar y dentinarios<sup>6</sup>.

Este tipo de regeneración parcial tiende a ser más sencilla, práctica y fiable en comparación con la síntesis pulpar *de novo*, aunque aún se necesitan estudios clínicos más controlados para proporcionar pruebas de su eficacia. Cuando se pierde todo el tejido de la pulpa, debe producirse de nuevo la síntesis *de la* pulpa para que se pueda generar nuevo tejido. Para mejorar esta regeneración, se pueden introducir estructuras y tejidos celulares modificados en el espacio pulpar, con el fin de permitir la recuperación del tejido pulpar y la formación de nueva dentina. Esta formación de una red de tejido vascularizado, cuando se utiliza un modelo de dientes como modelos de estudio, ya ha sido presentada por varios grupos de investigadores que utilizaron células madre de dientes deciduos exfoliados humanos (SHEDs) y células madre de pulpa dental (DPSCs)<sup>6,7</sup>.

Las técnicas basadas en células y las técnicas sin células son dos enfoques para la regeneración de tejidos. La técnica sin células utiliza materiales distintos de las células para promover la regeneración, aunque actualmente no se puede prever con precisión el nivel de regeneración de la pulpa que se logrará. En cambio, la técnica basada en células implica la incorporación de células externas en el huésped para estimular la regeneración de los tejidos<sup>7</sup>.

### **Regeneración vs. reparación**

La regeneración pulpar se entiende como un proceso biológico destinado a sustituir las estructuras dañadas por tejidos similares, incluyendo la dentina y las estructuras radiculares, como las células del complejo dentina-pulpa. Con esta definición, se asume que debe haber la sustitución de los tejidos perdidos o lesionados por otros que tengan las mismas propiedades funcionales e histológicas<sup>8</sup>. Esto difiere del concepto

de reparación, donde una tela distinta a la original reemplaza un tejido perdido o lesionado mientras restaura la función. La reparación es el fenómeno que se produce en los procesos de revascularización pulpar. Es importante enfatizar que aunque la regeneración en sí misma es deseable, el éxito clínico se puede lograr con fenómenos de reparación. El uso clínico de los procedimientos de revascularización ha permitido avances en el conocimiento de la biología de las células madre dentales, demostrando que existe una importante participación de las células madre periapicales en la restauración y regeneración de la pulpa<sup>9</sup>.

### **Biomateriales absorbibles**

La revascularización pulpar se define como el reclutamiento de células periodontales no diferenciadas de la región apical en dientes inmaduros, lo que promueve la invaginación del tejido hacia el conducto radicular, siempre que haya una descontaminación pasiva que elimine parcial o totalmente el tejido pulpar o restos necróticos. Además del término revascularización, en la literatura también se emplea el término "revitalización pulpar", que se refiere a la formación de tejido vivo dentro del sistema de conductos radiculares. Sin embargo, esta definición puede ser imprecisa, ya que el tejido pulpar original presenta características histológicas diferentes, por ejemplo, del tejido invadido de los tejidos periapicales en los procedimientos de revascularización. El término revitalización también puede inducir la creencia de que los restos necróticos o partes de pulpa dañada e inflamada pueden regenerarse<sup>10</sup>.

Hay varias teorías que explican el mecanismo de la revascularización pulpar. La región periapical de los dientes inmaduros presenta células periodontales multipotentes con gran potencial para diferenciarse en nuevos fibroblastos y cementoblastos. Así, algunos autores sugieren que los cementoblastos y fibroblastos diferenciados son los responsables del cierre apical y del aumento de volumen y tamaño de las paredes dentinarias. Otra hipótesis sugiere que las células multipotentes de los

tejidos pulpaes son abundantes y prevalentes en los dientes jóvenes inmaduros, y que se adhieren a las paredes de la dentina, generando células similares a los odontoblastos, lo que permite el desarrollo de la raíz. Además de las hipótesis propuestas, diversos factores de crecimiento encontrados en el coágulo sanguíneo y/o la dentina afectan considerablemente la proliferación celular en el canal. Además, la anatomía radicular del diente inmaduro (ápice abierto, canales anchos y divergentes, con paredes delgadas) favorece la comunicación entre el conducto radicular y los tejidos periapicales, permitiendo la translocación de células madre entre las dos zonas<sup>9</sup>.

Banchs & Trope introdujo un protocolo experimental para revascularizar el sistema de conductos radiculares, aprovechando el coágulo de sangre. La revascularización se suele realizar en dos sesiones. En la primera sesión, los canales se someten a una inminente desinfección pasiva química y menos mecánica, a la que sigue la deposición de la medicación intracanal (pasta triantibiótica) durante un periodo de tres semanas. La aplicación de una combinación triple de antibióticos (ciprofloxacino/metronidazol/minociclina) puede facilitar el proceso de revascularización al crear un microambiente óptimo mediante la disminución de la carga bacteriana. Después de este período, se induce un coágulo de sangre por sobreinstrumentación y se sella con MTA a nivel coronal, y el diente se restaura idealmente con resina compuesta. El coágulo sanguíneo generado en la región apical liberará células madre, como las células madre de la papila apical ("SCAP"), y fomentará el crecimiento del tejido, además de funcionar como un andamiaje<sup>10</sup>.

La dificultad para regenerar los tejidos pulpaes es mayor si la papila apical del diente inmaduro está infectada o si está ausente. Se han documentado casos de "formación desorganizada de tejido duro en el sistema de canales" tras los procedimientos de revascularización, con una angiogénesis restringida en el tejido generado y falta de inervación. Por lo

tanto, es necesario mejorar los protocolos de revascularización pulpar en dientes inmaduros con periodontitis apical<sup>11</sup>.

## **Protocolo clínico para un procedimiento regenerativo**

### **Primera Consulta**

Radiografía inicial; aplicación de anestesia local con vasoconstrictor; aislamiento absoluto y desinfección del área de trabajo; realización de la cavidad de acceso; medición de la longitud de trabajo con una lima a 1 mm del ápice; irrigación moderada pero abundante en el tercio apical del canal con 20 ml de NaOCl al 1,5% (20 ml por canal, durante 5 minutos) utilizando un sistema de irrigación que reduce el riesgo de extrusión de los irrigantes en el área periapical (aguja convencional); irrigación moderada pero abundante en el tercio apical del canal con solución salina (20 ml por canal, durante 5 minutos) para minimizar la formación de precipitados; Secado de canales con conos de papel; Colocación en el canal la pasta de hidróxido de calcio o pasta antibiótica triple. En el caso de la pasta de hidróxido de calcio, colóquela solo en el tercio coronal del conducto. En el caso de colocación de pasta antibiótica triple: 1) mezclar ciprofloxacino/metronidazol/minociclina en una proporción de 1:1:1, 2) colocar a 2 mm del TC y apicalmente en la unión amelocementaria y 3) sellar la cámara pulpar con agentes adhesivos; Restauración temporal con cemento de eugenol de óxido de zinc o cemento de ionómero de vidrio para evitar la infiltración<sup>11,12</sup>.

### **Segunda Consulta**

Evaluar la reacción al tratamiento inicial y, en caso de que continúen los signos o síntomas de la infección, reemplazar la pasta intracanal durante un período adicional o interrumpir el tratamiento; Anestesia sin vasoconstrictor y aislamiento absoluto; Retiro cuidadoso de la

restauración temporal; Eliminación de pasta antibiótica y/o hidróxido de calcio con irrigación abundante y lenta de NaOCl, si es posible con irrigación ultrasónica (20 mL/canal, 5 minutos); Riego final abundante y lento con EDTA (20 mL/canal, 5 minutos); Secado de canales con conos de papel; Inducción de la hemorragia en el canal por sobreinstrumentación, 2-3 mm más allá de la longitud de trabajo, con una lima K 20 o una sonda exploratoria, hasta que la hemorragia alcance el nivel de la unión amelocementaria. Coloque un pedazo de algodón impregnado con solución salina en el canal para facilitar la formación de un coágulo y deje actuar durante aproximadamente 10 minutos. Si hay poco sangrado en el conducto, considere la posibilidad de colocar una nueva sobreinstrumentación; Colocar una esponja de colágeno sobre el coágulo de sangre para que actúe como matriz interna y aproximadamente 3 mm de MTA o hidróxido de calcio; Restauración con cemento de ionómero vítreo de 3-4 mm y restauración definitiva con el material deseado; Ajuste oclusal; Consultas de reevaluación clínica y radiográfica. Por lo general, la radiolucidez apical se resuelve completamente en los primeros 6 a 12 meses, y se observa un incremento en el grosor y la longitud de la raíz entre los 12 y 24 meses posteriores al tratamiento. Las pruebas de sensibilidad pulpar deben realizarse en todas las visitas de reevaluación<sup>13,14</sup>.

### **Células madre de origen dental**

Las células madre se describen como un grupo específico de células indiferenciadas con la capacidad de auto-renovarse y diferenciarse. Se pueden clasificar en células totipotentes, pluripotentes y multipotentes. Las células madre totipotentes tienen la habilidad de desarrollar un organismo completo y funcional, ya que pueden generar todos los tipos de células y tejidos del cuerpo; las células madre pluripotentes pueden transformarse en células especializadas que forman parte de las tres capas germinales; las células madre multipotentes, por otro lado, están

más especializadas y pueden generar un número limitado de tipos celulares dentro del tejido del que provienen. Estas células madre tienen la capacidad de auto-renovarse y diferenciarse en diversas líneas celulares, desempeñando un papel crucial en la medicina regenerativa, cuyo propósito es reparar o sustituir células, tejidos u órganos mediante enfoques terapéuticos<sup>14</sup>.

Se han identificado varias poblaciones de células madre en la cavidad bucal, siendo las más investigadas las siguientes: células madre de la pulpa dental (DPSC), células madre de dientes exfoliados humanos (SHED), células madre del ligamento periodontal (PDLSC) y células madre de la papila apical (SCAP). Aunque las células madre de la pulpa dental se pueden obtener de dientes permanentes, como los terceros molares o dientes extraídos por motivos ortodóncicos, los dientes primarios se han vuelto una fuente más atractiva de células madre mesenquimatosas debido a que representan tejido humano postnatal realmente desechable. Además, estas células primarias parecen ser más prolíficas en comparación con las células madre de dientes permanentes<sup>15</sup>.

Se ha informado que las células madre mesenquimales dentales exhiben un impacto inmunomodulador a través de interacciones recíprocas con células inmunitarias innatas y adaptativas, así como con el microambiente, lo que conduce a una regulación específica del contexto de la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, las PDLSC pueden alterar el microambiente inmunitario para aumentar la regeneración periodontal al inducir la polarización de los macrófagos hacia el tejido<sup>15</sup>.

### **Células madre de dientes deciduos humanos exfoliados (SHED)**

Las células madre de dientes deciduos humanos, conocidas como SHEDs, tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tipos celulares, tales como neuronas, adipocitos y células que se asemejan

a los odontoblastos. Cuando se trasplantan, las SHEDs pueden formar tejidos duros como hueso y estructuras parecidas a la dentina. No obstante, su capacidad para regenerar el complejo dentina-pulpa no es tan completa como la de las DPSC en modelos vivos<sup>16</sup>.

Representan una población de células madre postnatales con gran capacidad de proliferación y diferenciación multipotencial. Los dientes primarios exfoliados son comparables al cordón umbilical en cuanto a su contenido de células madre. Estas células pueden fomentar el crecimiento de axones, la angiogénesis, la migración de células de Schwann, así como la proliferación y supervivencia de células neuronales, además de la diferenciación de oligodendrocitos. Las células madre de dientes exfoliados (SHEDs) pueden ser beneficiosas para la regeneración pulpar, especialmente para la regeneración de nociceptores (fibras A y fibras C) y la formación de vasos sanguíneos. Sin embargo, una desventaja en el uso de SHEDs para la regeneración de tejidos es la dificultad de almacenar células o tejidos dentales primarios exfoliados hasta que sean necesarios<sup>15</sup>.

### **Células madre de la pulpa dental (DPSC)**

Las DPSC son una clase heterogénea de células, obtenidas de la pulpa de dientes maduros, mediante aislamiento en un medio enzimático. Estas células madre tienen la capacidad de producir células progenitoras osteoblásticas y, *in vivo*, producir tejidos óseos calcificados con osteocitos y tejidos complejos similares a los tejidos dentinarios/pulpares<sup>17</sup>.

El aislamiento de las células madre de la pulpa dental se puede llevar a cabo a partir de terceros molares, y la pulpa se extrae por la vía coronaria. El aislamiento de las CPDP también se puede realizar a partir de dientes supernumerarios, dientes indicados para la extracción por motivos ortodóncicos e incluso dientes en posición

irregular. Las DPSC proliferan ampliamente, se pueden criopreservar de forma segura, se aplican con múltiples matrices de soporte, tienen una larga vida útil, poseen propiedades inmunosupresoras y la capacidad de generar tejidos mineralizados semejantes a la dentina<sup>18</sup>.

Las DPSCs tienen varias ventajas, como la facilidad de producción si se asocian a técnicas de producción efectivas, y una mayor capacidad de diferenciación en ciertos tipos de células, además de un alto potencial sinérgico con los biomateriales<sup>17</sup>.

### **Células madre del ápice de la papila dental (SCAP)**

Las SCAP son una población de células madre mesenquimales, presentes en la papila apical de los dientes inmaduros. Estas células tienen la capacidad de formar células similares a los odontoblastos y la dentina *in vivo*. Pueden sobrevivir después de la necrosis y el tratamiento del conducto radicular, continuando produciendo dentina a nivel de la raíz<sup>19</sup>.

Estas células expresan múltiples marcadores de células madre mesenquimales, tienen la capacidad de formar células similares a las de los odontoblastos, forman dentina y son probablemente la principal fuente de dentina a nivel de la raíz del diente. Se pueden obtener de terceros molares y dientes con ápice abierto, que es una fuente importante<sup>20</sup>.

El fenómeno de la apexogénesis puede presentarse en dientes permanentes inmaduros afectados por periodontitis apical, y probablemente se debe a las células madre de la papila apical (SCAP) que, al estar cerca de los tejidos periapicales, sobreviven a la infección. El tejido formado puede beneficiarse de una circulación colateral que permite la supervivencia celular durante el proceso de necrosis. Así, tras la desinfección endodóntica, las SCAPs dan lugar

a odontoblastos primarios. Estas células madre tienen características similares en comparación con las DPSC. Las SCAPs parecen ser la principal fuente de odontoblastos primarios, los cuales son responsables de la formación de dentina en la raíz dental. En contraste, las DPSCs parecen encargarse de reemplazar a los odontoblastos que generan la dentina reparadora<sup>19,20</sup>.

### **Células madre del ligamento periodontal (PDLSC)**

Las PDLSC son células madre multipotentes provenientes del ligamento periodontal. En condiciones particulares de cultivo en laboratorio, estas células tienen la capacidad de diferenciarse en células que producen cemento, adipocitos y colágeno. Además, facilitan la regeneración de los tejidos periodontales mediante la creación de una sustancia comparable al cemento<sup>21</sup>.

Sin embargo, a pesar de las propiedades biológicas de las PDLSC descritas en la literatura, no hay evidencia de que formen estructuras similares a la pulpa dental<sup>21</sup>.

### **Células progenitoras del folículo dental (DFPC)**

Las DFPC son las células madre precursoras del folículo dental. El folículo dental se considera un tejido multipotente, basado en su capacidad de generar cemento, hueso y ligamento periodontal a partir del tejido fibroso derivado del ectomesénquima. Estas células se aislaron por primera vez del folículo de los terceros molares humanos impactados. Los DFPC pueden diferenciarse en cementoblastos *in vitro* y tiene la capacidad de generar cemento *in vivo*. Estas células, al igual que las SCAP, representan células de un tejido en desarrollo y crecimiento y, por lo tanto, pueden tener una mayor plasticidad en comparación con otros tipos de células madre dentales<sup>22</sup>.

## **Factores de crecimiento**

Para entender la endodoncia regenerativa, es crucial conocer los factores de crecimiento, que regulan una variedad de actividades celulares como la migración, proliferación, diferenciación y apoptosis de las células de la pulpa dental, incluidas las células madre. Estos factores de crecimiento y citocinas pueden funcionar como moléculas de señalización que influyen en el comportamiento celular a través de la comunicación intracelular. Los factores de crecimiento son polipéptidos o proteínas que se adhieren a receptores específicos en la superficie de las células objetivo. Pueden desencadenar una cascada de señalización intracelular y actuar de manera autocrina (donde la célula libera mediadores que afectan sus propios receptores) o paracrina (donde la célula libera mediadores que afectan a los receptores de células vecinas)<sup>23</sup>.

Los factores de crecimiento son proteínas que se adhieren a receptores específicos en la membrana celular e inician una serie de eventos que regulan las funciones celulares. Estos factores afectan procesos cruciales como la división celular, la comunicación celular, la producción de matrices extracelulares y la proliferación. Aunque bastante versátiles, estas proteínas se clasifican según su actividad. Por ejemplo, las citocinas están relacionadas con las reacciones inmunitarias e inflamatorias, y los factores de crecimiento con la estimulación o inhibición del crecimiento celular, el control de las tasas de proliferación celular, la diferenciación y la actividad de las células madre<sup>24</sup>.

Las citocinas se denominan proteínas inmunomoduladoras o polipéptidos. Se parecen a los factores de crecimiento porque muchas citocinas comparten acciones similares con los factores de crecimiento. A diferencia de los efectos hormonales sistémicos sobre las células diana, los factores de crecimiento o citoquinas normalmente actúan localmente sobre las células diana<sup>23</sup>.

### **Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)**

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es una proteína esencial en la regeneración y reparación de tejidos. Proveniente de las plaquetas sanguíneas, el PDGF estimula la proliferación y migración celular, favoreciendo la creación de nuevos vasos sanguíneos y la producción de colágeno. En el ámbito de la endodoncia regenerativa, el PDGF es crucial para la reparación de tejidos pulpaes dañados y mejora los resultados clínicos al promover la regeneración celular y la cicatrización de los tejidos. Su uso en tratamientos endodónticos promete mejorar significativamente la eficacia y la recuperación de los procedimientos de regeneración pulpar<sup>25</sup>.

### **Factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ )**

El TGF $\beta$ 1 regula una amplia gama de actividades celulares, como la migración celular, la proliferación celular, la diferenciación celular y la síntesis de la matriz extracelular. Se ha demostrado que TGF $\beta$ 1 estimula la proliferación celular y la producción de matriz extracelular en cultivos de tejidos de pulpa dental, además de favorecer la diferencia odontoblástica de las células de pulpa dental. El efecto de TGF $\beta$ 1 puede ser retroalimentación positiva por la interacción con FGF2<sup>26</sup>.

### **Proteína morfogenética ósea (BMP)**

Las BMP comprenden un subgrupo de la superfamilia TGF $\beta$  y están involucradas en muchas actividades biológicas, incluida la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis. Las BMP tienen fuertes efectos osteoinductivos y condrogénicos<sup>27</sup>.

### **Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**

El VEGF es una proteína que se une a la heparina y tiene una afinidad particular por las células endoteliales, desempeñando una función esencial en la formación de nuevos vasos sanguíneos. Las acciones del VEGF incluyen la estimulación de la proliferación de células endoteliales y la mejora de su supervivencia, al promover la creación de nuevos vasos en la zona afectada<sup>28</sup>.

### **Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)**

El FGF juega un papel crucial en la migración, expansión y especialización celular durante el desarrollo embrionario y en el proceso de curación de heridas. De las 22 extremidades que se han identificado en humanos, FGF2 parece ser importante en la regeneración del complejo pulpa-dentina<sup>29</sup>.

El FGF2 controla la morfogénesis dental al regular la expansión y especialización celular. Es un potente agente angiogénico que impulsa la creación de nuevos vasos sanguíneos en la pulpa dental. Además, actúa como un factor inicial en la formación de tejido de granulación durante el proceso de cicatrización y promueve la migración de células en la pulpa dental<sup>29</sup>.

### **Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)**

El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) es una proteína que impulsa la proliferación y regeneración celular. En endodoncia regenerativa, el IGF favorece la reparación de tejidos pulpares y la formación de dentina nueva, mejorando la cicatrización y la recuperación de los tejidos dentales dañados<sup>30</sup>.

### **Factor de crecimiento nervioso (NGF)**

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es una proteína fundamental para el desarrollo y la preservación de las células nerviosas. En el ámbito de la endodoncia regenerativa, el NGF es crucial para la reparación y regeneración de nervios lesionados dentro del tejido pulpar. Al estimular la supervivencia y el crecimiento de neuronas, el NGF contribuye a la restauración de la función sensorial y la integridad de los tejidos nerviosos en procedimientos de regeneración pulpar<sup>31</sup>.

### **Fator-1 derivado de células estromales (SDF-1)**

El factor-1 derivado de células estromales (SDF-1) es una quimioquina crucial para la regulación del tráfico celular y la reparación de tejidos. En endodoncia regenerativa, el SDF-1 facilita la migración y el reclutamiento de células madre hacia el sitio de lesión, promoviendo la regeneración de tejido pulpar. Su capacidad para atraer células reparadoras y estimular la creación de nuevos vasos sanguíneos lo convierte en un componente clave para mejorar los resultados de los tratamientos de regeneración pulpar<sup>32</sup>.

### **Angiogénesis y neurogénesis como componentes de la regeneración pulpar**

El éxito en la regeneración de tejidos está estrechamente ligado a la creación de una red vascular eficiente, la cual suministra oxígeno, nutrientes, células del sistema inmunológico y facilita el reclutamiento de células en circulación. Además, los sustratos necesarios para la mineralización, como el calcio o el fosfato, están disponibles para los odontoblastos a través de los vasos sanguíneos. Puede ser necesario proporcionar (o atraer) células endoteliales para aumentar el proceso de vascularización de los tejidos, para mantener la viabilidad de los tejidos a lo largo del tiempo. Además, la inervación es esencial para la regulación de las células implicadas en el proceso de regeneración, proporcionando un efecto protector con funciones esenciales en la inflamación y la

reparación de tejidos. Entender las estrategias que mejoran estos procesos se convierte en uno de los retos más críticos para la endodoncia regenerativa, ya que a pesar de todos los avances en el área, aún existen varias brechas en el proceso de formación de una red vascular funcional con innervación eficiente<sup>33,34</sup>.

### **Angiogénesis pulpar**

La creación de nuevos vasos sanguíneos mediante angiogénesis es esencial para mejorar las tasas de supervivencia de los tejidos trasplantados. La angiogénesis se describe como el proceso de desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de capilares ya existentes, y es crucial para la regeneración y el equilibrio de la pulpa. En general, se pueden identificar tres mecanismos distintos en la formación y maduración de los vasos sanguíneos: vasculogénesis, angiogénesis y arteriogénesis. Mientras que la vasculogénesis se refiere a la formación del plexo vascular inicial a partir de células precursoras vasculares, la angiogénesis implica la creación de vasos sanguíneos nuevos a partir de capilares preexistentes<sup>33</sup>.

La angiogénesis se inicia en respuesta a la falta de oxígeno y a deficiencias en la nutrición, y está regulada por una producción meticulosamente controlada de moléculas que estimulan e inhiben el proceso. Estos incluyen factores de crecimiento, citoquinas, metaloproteinasas de matriz (MMPs), inhibidores endógenos de la angiogénesis, factores de transcripción, moléculas de adhesión y componentes de la matriz extracelular<sup>33</sup>.

La arteriogénesis se refiere al proceso de maduración y estabilización del vascular naciente que se ha desarrollado, y abarca el reclutamiento activo de células de tejido muscular liso, e implica la deposición de soporte de la matriz extracelular, con un aumento de la función vascular. La modulación terapéutica del proceso angiogénico

incluye las terapias antiangiogénicas que se utilizan en oncología, así como las terapias proangiogénicas, que permiten la restitución de los lechos capilares<sup>33</sup>.

### **Neurogénesis pulpar**

La neurogénesis se refiere a la formación de nuevas neuronas e implica un proceso de varios pasos de proliferación, migración, diferenciación de precursores neuronales, seguido de la integración de los tejidos neuronales. Un factor clave para el proceso neurogénico es la presencia de células madre neuronales (NSC) en el microambiente circundante<sup>34</sup>.

Las células madre de la pulpa dental (DPSC) han demostrado ser interesantes para aplicaciones terapéuticas dentales y no dentales, en términos de reparación neuronal. De hecho, un número significativo de estudios demuestran el potencial ventajoso y beneficioso de las DPSC en la reparación de lesiones neuronales y varios procesos neurodegenerativos asociados, por ejemplo, el infarto isquémico y la enfermedad de Parkinson. La multipotencialidad de las DPSCs se extiende más allá de la tríada clásica de líneas celulares mesenquimales (osteogénesis, condrogénesis, adipogénesis) hasta la diferenciación en líneas neurogénicas. Los mecanismos que subyacen a los efectos terapéuticos de las DPSC parecen ser multifacéticos, abarcando la diferenciación celular y los estímulos de reparación endógena, a través de la secreción de señales moleculares antiinflamatorias y pro-crecimiento, así como los NFT. De hecho, la evidencia muestra que las DPSC son agentes neurotróficos y neurogénicos prometedores, y tienen un papel posiblemente importante en la regeneración de la pulpa. ya que los NFT liberados por estas células también regulan íntimamente el proceso dentinogénico y los procesos de reparación. No obstante, se requiere

más investigación para determinar la viabilidad de estas células madre y su uso en la práctica clínica diaria<sup>34</sup>.

### **Matrices de soporte/Andamios (scaffolds)**

Las matrices de soporte son estructuras tridimensionales que proporcionan un microambiente ventajoso para el crecimiento y la diseminación de las poblaciones celulares, promoviendo la adhesión y la migración. Contienen y mantienen células y factores de crecimiento, degradándose con el tiempo. Ciertos factores físicos están implicados en la eficacia del andamio, siendo la porosidad un factor importante. Pueden contener una gran cantidad de nutrientes e incluso antibióticos. La degradación del andamio es un paso esencial y debe ocurrir a una velocidad similar a la que se forma el tejido nuevo, y los materiales de degradación deben ser no tóxicos e inertes<sup>35</sup>.

Estos materiales pueden fabricarse en forma de geles, cuchillas o incluso estructuras muy complejas con poros y canales y deben sufrir una degradación gradual después de la implantación, para que puedan ser reemplazados por nuevos tejidos. Las matrices de soporte también deben ser porosas, biocompatibles, no tóxicos, que pueden resistir el crecimiento celular, tenaces a la esterilización, demostrar eficacia en el transporte de nutrientes, transportar oxígeno y desechos, y además, debe ser posible utilizarlos como vehículos de entrega de proteínas<sup>36</sup>.

Tanto el tamaño como la extensión de los poros afectan la permeabilidad y las propiedades mecánicas del andamio, influyendo en la adherencia celular, el desarrollo de los tejidos y la distribución de nutrientes. Así, poros en mayor cantidad y extensión, permiten mejorar la celularidad y reducir la resistencia de las matrices de soporte. Las propiedades mecánicas tienen un impacto directo en la formación de tejidos, afectando la diferenciación celular en el tipo de fenotipo deseado, a través de la mecanotransducción celular (un proceso por el cual las células convierten

los estímulos mecánicos en una respuesta química). Por lo tanto, las matrices de soporte deben ser mecánicamente compatible con los tejidos circundantes. Idealmente, debería permitir la funcionalidad de múltiples tipos de células, incluidos odontoblastos, cementoblastos, fibroblastos de la pulpa, células vasculares y/o terminaciones nerviosas, y potencialmente ameloblastos<sup>37</sup>.

Las matrices de soporte se pueden clasificar en naturales o sintéticas, así como rígidos y no rígidos. Se considera que los biomateriales naturales apoyan a las células al contribuir a su supervivencia y función y, como tales, mejoran el rendimiento y la biocompatibilidad celular. Sin embargo, tienen múltiples desventajas: inmunogenicidad si no son puros, variedad limitada de propiedades mecánicas y falta de control sobre el tamaño de los poros. Los materiales naturales tienen una biocompatibilidad superior a los materiales sintéticos, sin embargo, estos últimos permiten un mejor control sobre las características fisicoquímicas del entorno, estando relativamente libres de contracción y dando lugar al crecimiento de nuevos tejidos. Los biomateriales sintéticos se pueden fabricar, en condiciones controladas, en cantidades ilimitadas, son más baratos y se pueden adaptar para obtener la forma deseada, y estas propiedades los hacen adecuados para la aplicación deseada. Entre estas propiedades se encuentran la diferenciación celular y las propiedades mecánicas y químicas, especialmente la resistencia, las características de los poros y la tasa de degradación. Estos materiales tienen la desventaja de no tener sitios de adhesión celular, lo que requiere modificaciones químicas para mejorar este proceso<sup>38</sup>.

Las matrices de soporte naturales están compuestas por materiales hidrófilos y nativos que permiten interacciones celulares, evitando así una respuesta inflamatoria. Los polímeros sintéticos generalmente se degradan por hidrólisis, mientras que los polímeros naturales generalmente se degradan a través de enzimas<sup>35</sup>.

## **Matrices de soporte naturales (natural scaffolds)**

### **Plasma rico en plaquetas (PRP)**

Fuente de factores de crecimiento, forma un gel de fibrina que es capaz de estimular la cicatrización. Los factores de crecimiento incluyen PDGF, TGF- $\beta$ , IGF, VEGF, entre otros<sup>35</sup>.

### **Plasma rico en fibrina (PRF)**

Provee una matriz de fibrina, que incluye citocinas plaquetarias y factores de crecimiento, y actúa como una matriz de soporte biodegradable<sup>35</sup>.

### **Colágenos**

Los colágenos regulan la adhesión celular y apoyan la quimiotaxis y la migración celular. Estimula el éxodo de las células de los tejidos circundantes a través del ápice y conduce a la formación de vasos en el espacio del canal<sup>35</sup>.

### **Colágeno-glicosaminoglicano (C-GAG)**

Material poroso y esponjoso. El ácido hialurónico (AH) es uno de los GAG y desempeña un papel importante en el sostenimiento de la base celular estructural y morfológica y en la supresión de citocinas proinflamatorias<sup>36</sup>.

### **Quitosano**

Producto no tóxico, reabsorbible y antibacteriano. Puede formar una estructura de gel y estimular la acción de la fosfatasa alcalina

de los osteoblastos, fibroblastos y conduce a la proliferación de células pulpares<sup>36</sup>.

### **Fibroína de Seda**

Potencial como material para la regeneración de tejidos duros. Tiene menos respuesta inmunogénica e inflamatoria, en comparación con el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) o el colágeno<sup>37</sup>.

### **Alginato**

Ofrece beneficios de biocompatibilidad y no toxicidad. La resistencia mecánica se puede mejorar con un aumento del calcio y una mayor reticulación. El hidrogel de alginato con arginina y glicina aspártico estimula la adhesión, proliferación y diferenciación celular<sup>37</sup>.

## **Matrices de soporte artificiales (scaffolds artificiales)**

### **Biocerámicos**

Tienen biocompatibilidad, osteoconductividad, unión ósea a los tejidos mineralizados<sup>38</sup>.

### **Matriz extracelular sintética (ECM)**

Un ejemplo de ECM sintético es el hidrogel, que tiene una estructura tridimensional que forma matrices poliméricas insolubles. Se unen con relativa facilidad a los factores de crecimiento. Estas características, tales como la habilidad para invadir tejidos y una fuerte afinidad por los factores de crecimiento, podrían ser cruciales para el desarrollo de la próxima generación

de biomateriales destinados a aplicaciones biológicas en la regeneración<sup>38</sup>.

### **Técnica celular para la regeneración pulpar (técnica cell-based)**

Los procedimientos de endodoncia regenerativa dependen de la interacción entre las células madre, los andamiajes y los factores de crecimiento. Todos estos elementos son esenciales para la aplicación de la ingeniería de tejidos en el ámbito odontológico<sup>39</sup>.

En el proceso de implantación de la pulpa, se transfieren células extraídas de una línea de células madre purificadas y libres de patógenos. Estas células se cultivan en el laboratorio bajo condiciones controladas de conformación y desinfección. El tejido resultante se desarrolla *in vitro* en forma de capas sobre nanofibras poliméricas biodegradables o sobre superficies de proteínas de la matriz extracelular, como la fibronectina o el colágeno. En el proceso considerado, se trasplantan células, previamente extraídas del huésped (autólogas) o de otros individuos (alógenas). Estas células han sido sometidas a un crecimiento para la expansión numérica en cultivo o un procesamiento mínimo con la separación de estas células de los tejidos. La estrategia de regeneración por trasplante celular, que implica la recolección de tejido mediante biopsia, la expansión de las poblaciones celulares y la posterior implantación de estas, a través de biomateriales, en el espacio pulpar desinfectado, utiliza células madre de la pulpa dental y varias otras fuentes, que participan en el proceso regenerativo no solo aportando células, sino también elementos de crecimiento para aumentar la actividad celular de origen endógeno y células trasplantadas<sup>40</sup>.

La técnica *cell-based* demuestra ser eficiente en el proceso de reparación de lesiones de gran tamaño, promoviendo buenos resultados debido a su potencial, a través de señales microambientales, división y diferenciación. Las construcciones de tejidos u órganos son necesarias *in vitro* para su

posterior trasplante. La mayor parte de los cultivos celulares *in vitro* se desarrollan como una monocapa unida a la base de los matraces de cultivo, sin embargo, algunas células madre solo sobreviven si se colocan en cultivo sobre una capa de células que les permita ser alimentadas; las células madre se cultivan en dos dimensiones, sin embargo, sería posible hacer su cultivo tridimensional si se cultivaran en filtros de membrana biodegradables. con múltiples filtros en espiral y posterior implantación en el régimen de conductos radiculares desinfectados. En este sistema, las células son relativamente fáciles de cultivar en filtros en un entorno de laboratorio. Las películas cultivadas con agregados celulares son más estables cuando se inyectan en el sistema de conducto radicular que las células disociadas, sin embargo, como problema potencial, pueden ser necesarios procedimientos específicos para garantizar que las células se adhieran correctamente a las paredes del conducto radicular<sup>39,40</sup>.

Esta técnica tiene, a pesar de las ventajas, algunas desventajas. Entre ellas: la implantación de las películas con células requiere mucho tiempo porque son muy débiles, delgadas y sin vascularización, por lo que tendrían que implantarse en la porción apical del diente mediante un scaffold capaz de soportar la proliferación celular, y las células corren el riesgo de anoxia y necrosis si se encuentran más allá del umbral de cerca de 200  $\mu\text{m}$ . A partir de esta distancia, la difusión máxima de oxígeno y el suministro capilar de sangre disminuyen<sup>39</sup>.

Una preocupación clave que subyace al proceso regenerativo del tejido pulpar sería la restricción del suministro de sangre por vía apical. Esta restricción podría complicar el fenómeno de la angiogénesis, sin embargo, se ha demostrado exactamente lo contrario, lo que indica que si el canal está lleno de células madre como SCAP o DPSC, la regeneración/reparación pulpar y la vascularización pueden ocurrir con éxito, incluso con esta restricción sensorial, y aún puede haber una estructura similar a la dentina en el canal<sup>40</sup>.

## **Técnica celular para la regeneración celular (técnica cell-free)**

En la técnica cell-free hay una migración de células distantes o adyacentes, que ocupan el espacio del canal, lo que resulta en un proceso de diferenciación en células pulpares y linajes odontoblasticos<sup>41</sup>.

La regeneración tisular se puede realizar mediante *células* endógenas homing como opción al trasplante de células exógenas, sin embargo, no se espera el fenómeno de auto-regeneración o regeneración por *homing* celular, en situaciones de pérdida de un órgano en su totalidad, ya que el tamaño de la lesión es mayor que la capacidad de auto-regeneración. *El homing celular*, en ingeniería de tejidos, se define como el "proceso de reclutamiento activo, migración y movilización de células endógenas dirigidas al compartimento anatómico donde se requiere regeneración o reparación", es decir, a lugares donde existen defectos anatómicos, que mediante el uso de un andamio permiten la colonización celular y el equilibrio de los factores de crecimiento. El protocolo de revascularización actual puede considerarse un tipo de *homing celular*, en el que el coágulo creado actúa como un andamio en el canal. A su vez, los elementos de crecimiento presentes en el coágulo de sangre pueden ayudar en el reclutamiento de células madre<sup>41</sup>.

Cuando el defecto tisular en cuestión no es muy extenso, es preferible utilizar una técnica libre de células, ya que "el uso de las células como medio terapéutico, especialmente las expandidas *ex vivo*, es un proceso muy complejo". En situaciones en las que solo se han perdido pequeñas porciones de pulpa y dentina, es posible, con técnicas sin células, que los factores de crecimiento presentes provoquen la atracción de células madre de la pulpa restante para permitir la regeneración de la porción perdida. Por lo tanto, la técnica *cell-free* es un enfoque de primera elección, sin embargo, no hay evidencia de una "regeneración más extensa". De acuerdo con la aprobación de la FDA, los productos de localización celular comercializables ya están en el mercado, y se espera

la aprobación de otros productos que sean más asequibles en comparación con los productos celulares<sup>42</sup>.

Una cuestión importante con respecto a la aplicación clínica de la regeneración pulpar está relacionada con el nivel de desarrollo de las técnicas *cell-based*. La técnica *cell-based* implica la producción de preparados celulares de alta calidad, en instalaciones adecuadas, con controles estrictos e idealmente con el uso de células autólogas, ya que el uso de otros tipos de células puede estar asociado a un riesgo de rechazo inmunitario. Siguiendo con esta técnica, los autores se preguntan cómo se puede cambiar la práctica clínica actual para facilitar la introducción de procedimientos como el trasplante de células. Con el fin de reducir los desafíos asociados con el desarrollo de procedimientos clínicos terapéuticos de trasplante, los investigadores consideran que se pueden utilizar técnicas *cell-free*, a través de la selección adecuada de casos. Estas técnicas permiten, a través *del homing celular*, explorar el proceso de reclutamiento de células madre, hacia la pulpa, con estimulación de la angiogénesis y promoción de la vascularización. Estas técnicas también permiten dirigirse a las dianas anatómicas que presentan la lesión, con interacciones moleculares locales que favorecen la proliferación de las células pulpares<sup>41,42</sup>.

### **Plasma rico en plaquetas (PRP) y plasma rico en fibrina (PRF) como técnicas acelulares**

Las técnicas PRP y PRF como técnicas *cell-free* que han demostrado ser relativamente fáciles de realizar, y se basan en una base teórica similar a la de la revascularización del coágulo apical. Se estima que se puede lograr un cierto grado de regeneración y/o reparación con la mezcla de factores de crecimiento/scaffold que proporcionan estas técnicas. En términos de aplicación práctica clínica, el plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma rico en fibrina (PRF) cumplen varios criterios para seleccionar un scaffold, que sea autólogo, fácil de preparar, rico en factores de

crecimiento y degradación gradual formando una matriz de fibrina tridimensional. Los procedimientos que utilizan el PRP como base son elementales, ya que este material puede adquirirse del propio paciente de forma sencilla y rápida, con menos posibilidades de respuesta inmunitaria o transmisión de enfermedades<sup>43</sup>. En realidad, tanto el PRP como sus formulaciones asociadas aún no han demostrado potencial para la regeneración de la pulpa, sin embargo, los avances en terapias basadas en PRP en otros campos sugieren que existe la posibilidad de transformación en nuevas preparaciones plaquetarias como vehículos celulares/farmacológicos que pueden ser manipulados, estudiados y aplicados con relativa facilidad por los clínicos y, por lo tanto, llegan a tener aplicabilidad en la Endodoncia Regenerativa<sup>44</sup>.

### **Plasma rico en plaquetas**

El PRP es una fuente autóloga de sangre, contiene altas acumulaciones de plaquetas, factores de crecimiento y citoquinas que aumentan la cicatrización de heridas, atraen las células madre de la pulpa y promueven la proliferación de SCAP<sup>43</sup>.

Los estudios clínicos han indicado que el PRP permite un mayor porcentaje de deposición de tejido duro en comparación con el coágulo de sangre, mientras que otros estudios no han demostrado ninguna ventaja sobre los coágulos de sangre, con respecto a la cicatrización periapical, el cierre apical o la formación de tejido nuevo. A pesar de estos resultados contradictorios, es evidente que el tejido regenerado por PRP o coágulos de sangre es como un tejido similar a un hueso<sup>43</sup>.

El PRP mejora la cicatrización de heridas solo si el tejido parenquimatoso no se destruye por completo. Las ventajas de usar PRP son la facilidad de aplicación y el menor tiempo requerido para inducir tejidos dentro del conducto radicular. Sin embargo, se necesita

un equipo especial para preparar PRP y el costo del tratamiento puede aumentar. El uso de PRP puede ser una buena opción como matriz autóloga debido a su estabilidad e inducción; Contiene elementos de crecimiento y moléculas bioactivas que actúan como factores de crecimiento angiogénicos, que estimulan la producción de colágeno, estimulan la angiogénesis y la diferenciación celular. También se han reportado propiedades antiinflamatorias y antibacterianas para esta preparación<sup>44</sup>.

### **Plasma rico en fibrina**

El PRF contiene múltiples factores de crecimiento y demuestra propiedades de diferenciación celular, además de degradarse rápidamente. PRF no es solo un scaffold para la adhesión y migración celular, sino que también proporciona factores de crecimiento. Se ha demostrado que el PRF tiene varias ventajas sobre el PRP. Las principales ventajas incluyen la simplicidad en su preparación y la ausencia de manipulación bioquímica de la sangre, lo que hace que este método sea completamente autólogo. Estudios recientes han mostrado que el PRF libera de manera lenta y continua numerosos factores de crecimiento esenciales, como el PDGF y el TGF  $\beta$ , durante al menos una semana y hasta 28 días. Esto sugiere que el PRF puede proporcionar una liberación prolongada de factores de crecimiento durante el proceso de curación. Esta característica lleva a considerar el PRF como un potencial agente para la formación de dentina o como biomaterial para la regeneración de la pulpa. A diferencia del PRP, el PRF no se disuelve rápidamente tras su aplicación; en cambio, su matriz de fibrina se reestructura lentamente, de manera similar a un coágulo sanguíneo natural<sup>43,44</sup>.

El trasplante intracanal de DPSCs o incluso de otras células madre con PRF puede servir como una potencial terapia endodóntica regenerativa, con restitución de células del complejo dentina-pulpa.

Uno de los métodos consiste en la adición de una suspensión de DPSCs previamente colonizadas asociadas a PRF, que actúan sinérgicamente cuando se trasplantan. A pesar de las ventajas descritas, un estudio indicó que el PRP funcionó mejor que el PRF y el coágulo de sangre en la cicatrización de heridas periapicales cuando se usó en procedimientos de endodoncia regenerativa<sup>44</sup>.

### **Protocolos de desinfección**

La desinfección en los procedimientos de endodoncia regenerativa debe realizarse teniendo en cuenta la citotoxicidad celular. La regeneración del tejido pulpar requiere un equilibrio entre la desinfección y el microambiente necesario para la viabilidad celular con el fin de inducir la supervivencia y diferenciación de las células madre. Antes se utilizaban protocolos de desinfección para el desbridamiento completo del sistema de conductos radiculares. Sin embargo, con el conocimiento de que el sangrado puebla los sistemas de canales con células madre de tejidos periapicales, los agentes desinfectantes se han utilizado con más precaución<sup>45</sup>.

### **Hipoclorito de sodio**

Entre los muchos agentes disponibles, el NaOCl es el agente más utilizado para la desinfección química en los procedimientos endodónticos, incluidos los REP. Para la desinfección se han utilizado diversas concentraciones de hipoclorito de sodio (NaOCl), que oscilan entre el 0,5% y el 6%. Los estudios informan que las concentraciones de NaOCl superiores al 3% pueden exhibir citotoxicidad para las células madre de la papila apical (SCAP) e interferir con la adhesión celular en la superficie de la dentina. Cuando se utiliza en REP, la concentración más alta de NaOCL parece modificar negativamente el microambiente del conducto radicular, reduciendo la supervivencia y fijación de las células madre, por estas razones, varios estudios,

incluidas las consideraciones clínicas de la Asociación Americana de Endodoncistas (AAE), recomiendan el uso de concentraciones más bajas de NaOCl<sup>46</sup>.

## **EDTA**

La dentina contiene grandes cantidades de proteínas beneficiosas para la quimiotaxis, la fijación, la supervivencia y la diferenciación. El acondicionamiento de la dentina, por lo tanto, depende en gran medida de agentes como el EDTA que exponen la matriz extracelular a la adhesión celular y promueven la liberación de moléculas bioactivas incorporadas<sup>47</sup>.

Los estudios que evalúan la citotoxicidad del EDTA muestran efectos mínimos sobre la viabilidad de las células madre. La dentina condicionada con EDTA al 17% favoreció la diferenciación odontoblástica, la ausencia de reabsorción y el contacto celular cercano, exhibiendo un fenotipo similar al odontoblasto en un modelo de crecimiento ectópico *in vivo*. El efecto negativo indirecto del NaOCl y el efecto positivo del EDTA sobre la proliferación y diferenciación de las células madre parecen estar directamente relacionados con los efectos desnaturalizantes y solubilizantes de estos irrigantes, respectivamente, sobre las proteínas de la matriz dentinaria<sup>48</sup>.

## **Activación de los irrigantes**

La técnica de aplicación de irrigantes a los conductos radiculares también desempeña un papel importante en la desinfección, ya que proporciona una mejor distribución, una mayor eliminación de residuos y la interrupción de las biopelículas microbianas. Se han recomendado técnicas sofisticadas (EndoVac), como la irrigación con presión apical negativa, por sus propiedades de desinfección mejoradas y su seguridad<sup>49</sup>.

Un estudio comparó los recuentos bacterianos en dientes inmaduros de perros después de usar EndoVac y después de la irrigación convencional con aguja de presión positiva, pero no demostró una diferencia significativa en la reducción bacteriana entre los dos métodos de irrigación. Sin embargo, la evaluación de los tejidos formados sugirió que la irrigación asistida por EndoVac promovió una mayor formación de tejido conectivo, vasos sanguíneos y masas mineralizadas, mientras exhibía menos células inflamatorias que el grupo de irrigación convencional. Por lo tanto, parece que los adyuvantes en el riego pueden ser más beneficiosos que el riego con aguja de presión positiva utilizado convencionalmente<sup>49</sup>.

Aunque el riego por ultrasonidos o por sonicación pasiva no se ha utilizado ampliamente en los procedimientos regenerativos, el desbridamiento del conducto radicular tiene ventajas bien documentadas. Algunos autores consideran que la activación de la solución irrigadora en el sistema de conductos radiculares es la única posibilidad de inducir la desintegración del biofilm bacteriano en áreas no instrumentadas, lo que justifica el uso de dispositivos sónicos/ultrasónicos. Estos dispositivos generan un proceso de cavitación que induce un aumento de la temperatura, impulsando al irrigante hacia todas las microgrietas. Sin embargo, durante esta activación, es esencial evitar tocar las paredes del conducto, para respetar la anatomía original<sup>50</sup>.

Este tipo de irrigación es especialmente adecuada para los REP debido a la falta de preparación mecánica de las paredes de la dentina. La interrupción mecánica suave de las biopelículas (movimiento circunferencial con una lima manual) y la activación de soluciones de irrigación de energía sónica o ultrasónica pueden maximizar la eliminación de las biopelículas<sup>50</sup>.

## II. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

### Estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, indicadores bibliométricos y estadística

Esta revisión bibliométrica se presenta como un estudio descriptivo con una hipótesis implícita, realizado mediante una búsqueda en la base de datos académica Scopus. Esta base de datos fue seleccionada por su amplia cobertura temática y su relevancia en el ámbito de las ciencias de la salud. La búsqueda se efectuó usando el operador booleano “AND” con la estrategia de búsqueda “TITLE-ABS-KEY (cell AND therapy AND in AND regenerative AND endodontics ) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2025” para localizar documentación original sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa. Esta estrategia arrojó un total de 126 documentos, de los cuales se escogieron 60 como muestra para el estudio bibliométrico.

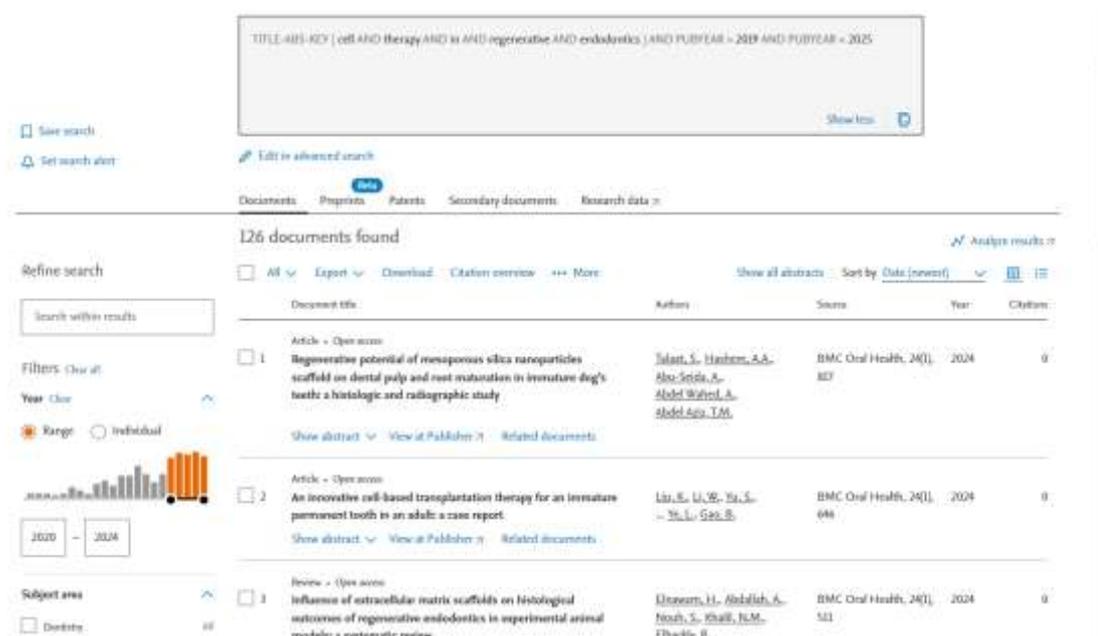


Figura 1: Técnica de consulta utilizada para la obtención de datos de la biblioteca académica SCOPUS (Link de Búsqueda)

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, la búsqueda inicial produjo 126 documentos, incluyendo artículos, revisiones, libros, capítulos de libros y

pósteres de conferencias. Después de depurar los datos, se eliminaron 66 documentos, quedando un total de 60 para su análisis. Los criterios de inclusión se limitaron a artículos y revisiones publicadas entre 2020 y 2024, que abordaran la terapia celular en la endodoncia regenerativa y estuvieran en los idiomas inglés, italiano, francés y español. Se excluyeron libros, capítulos de libros, pósteres de conferencias, y artículos que se centraran exclusivamente en medicina, ingeniería química, bioquímica, genética y biología molecular. También se descartaron documentos duplicados, aquellos con acceso incompleto a la información y los que no estuvieran directamente relacionados con el tema. Estos criterios fundamentan el objetivo principal del estudio: analizar la tendencia global en investigación sobre la terapia celular en endodoncia regenerativa a través de un análisis bibliométrico del periodo 2020-2024.

La recolección y extracción de datos para este estudio se llevó a cabo el 21 de agosto de 2024, con el propósito de construir una base de datos uniforme y comparable de documentos y referencias. Se exportaron los datos relevantes, incluidos los títulos, autores, año de publicación, número de citas, fuentes, resúmenes, palabras clave y otra información de referencia, en formato Excel CSV. Este proceso permitió conservar un registro detallado de la búsqueda realizada en la base de datos de Scopus.

Para el análisis bibliométrico, se utilizó el software VOSviewer. Se normalizaron los datos en las categorías de "Autores", "Revistas", "Países" e "Instituciones", facilitando así la organización de toda la información bibliográfica y de citas. Esto permitió un acceso más sencillo a documentos, autores, revistas, países, instituciones, palabras clave y otras referencias. Los datos se almacenaron en un archivo Excel, generado a partir de la base de datos de Scopus, para su análisis estadístico y la elaboración de mapas en VOSviewer

### III. RESULTADOS

#### Tendencia de investigación global

De manera general, el número de publicaciones sobre terapia celular en endodoncia regenerativa mostró una tendencia positiva de 2020 a 2024, con una tasa de crecimiento anual del 5.7%. A nivel anual, se observaron variaciones en el crecimiento: entre 2020 y 2021 se produjo una disminución del -8.33%; de 2021 a 2022, la disminución fue del -9.09%; sin embargo, entre 2022 y 2023 hubo un incremento del 20.00%, seguido de un crecimiento del 25.00% entre 2023 y 2024. Este crecimiento podría continuar, ya que el año 2024 aún no ha terminado y la investigación en este campo sigue evolucionando (Tabla 1). El gráfico reveló que el año 2024 tuvo el mayor número de publicaciones, con 15 artículos (25.00%), seguido por los años 2020 y 2023, ambos con 12 artículos (20.00%). A continuación, se encuentra el año 2021 con 10 publicaciones (18.33%) y finalmente, el año 2022 con 10 publicaciones (16.67%), siendo el que tuvo la menor cantidad de publicaciones (Fig. 2).

**Tabla 1:** Número de publicaciones y tasa de crecimiento anual en la terapia celular en la endodoncia regenerativa entre 2020 y 2024

Año	N° documentos	%	Tasa de crecimiento anual	
2024	15	25.00%	2023 – 2024	25.00%
2023	12	20.00%	2022 – 2023	20.00%
2022	10	16.67%	2021 – 2022	-9.09%
2021	11	18.33%	2020 – 2021	-8.33%
2020	12	20.00%		
TOTAL	60	100%		

Fuente: Elaboración Propia

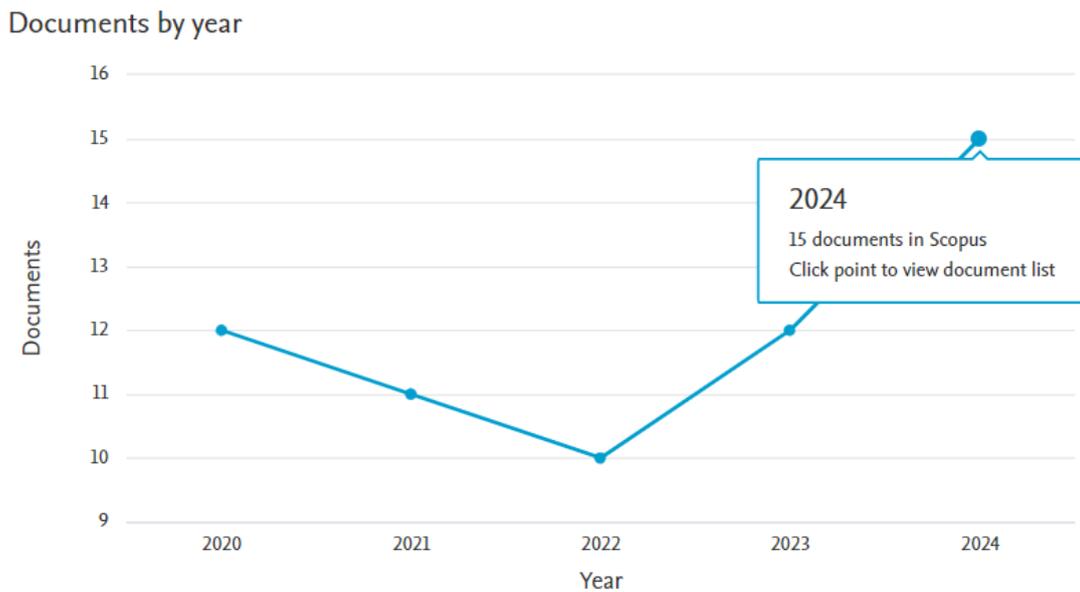


Figura 2: Gráfico de publicaciones sobre terapia celular en endodoncia regenerativa de 2020 a 2024, con el año 2024 mostrando el mayor número de publicaciones.

La recolección y extracción de datos produjo una muestra de 60 documentos para este estudio bibliométrico. Se examinaron todos los artículos más significativos publicados en la base de datos académica Scopus. Estos artículos constituyeron la base científica para desarrollar la investigación bibliométrica sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa en el período de 2020 a 2024 (Tabla 2).

Tabla 2: Artículos indexados sobre el uso de la terapia celular en la endodoncia regenerativa durante el período 2020 – 2024

Base de Datos	Revista	Año	País	Autores	Título
Scopus	International Endodontic Journal	2021	Estados Unidos	Lin L, Huang G, Sigurdsson A, Kahler B	Endodoncia regenerativa clínica basada en células versus endodoncia regenerativa libre de células: aclaración del concepto y el término
Scopus	Japanese Dental Science Review	2020	Japón	Matsuzaki E, Minakami M,	Terapia regenerativa dental dirigida a la vía de señalización de

				Matsumoto N, Anan H	esfingosina-1-fosfato (S1P) en endodoncia
Scopus	Journal of Endodontics	2023	Suecia	Yan H, De Deus G, Kristoffersen I, Wiig E, Reseland J, Johnsen G, Silva E, Haugen H	Endodoncia regenerativa por localización celular: una revisión de ensayos clínicos recientes
Scopus	Regenerative Approaches in Dentistry	2021	Estados Unidos	Dianit O, Shadmehr E, Chung Y	Abordaje clínico de la endodoncia regenerativa
Scopus	Oral Diseases	2023	China	Li Y, Liu C, Han G	Avances de la investigación de vesículas extracelulares odontogénicas en la regeneración de la pulpa dental
Scopus	Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry	2021	India	Mayya A, Naik R, Paul M, Amin S, Mayya S	Conocimiento, actitud y percepción entre los endodoncistas hacia la endodoncia regenerativa: una encuesta transversal de cuatro universidades indias
Scopus	Archives of Oral Biology	2024	China	Zheng C, Jiang P, Hu S, Tang Y, Dou L	Caracterización de células en sangre evocadas a partir de tejidos periapicales en dientes inmaduros con necrosis pulpar y su potencial para la terapia celular autóloga en Endodoncia Regenerativa
Scopus	International Endodontic Journal	2023	Estados Unidos	Murray P	Revisión de la guía para la selección de endodoncia regenerativa, apexogénesis,

					apexificación, pulpotomía y otros tratamientos endodónticos para dientes permanentes inmaduros
Scopus	Journal of International Dental and Medical Research	2023	India	Shetty P, Shetty A, Shah D, Prakash N, Sadiq S, Shadid M, Patel V, Bhat R	Biomimética: un nicho para la bioinspiración en endodoncia
Scopus	Endodontic Advances and Evidence-Based Clinical Guidelines	2022	Nueva Zelanda	Duncan H, Cooper P	Las propiedades bioactivas de la dentina y los avances moleculares en la regeneración pulpar
Scopus	Brazilian Journal of Oral Sciences	2021	Argentina	Siera L, Castrillo A, Ritacco E, Cornell H, Canzobre M	Modelo de endodoncia regenerativa en molares de rata infectados inmaduros utilizando un protocolo de dos pasos
Scopus	International Journal of Dentistry	2021	Malasia	Arshad S, Tehreem F, Rehab M, Ahmed F	Fibrina rica en plaquetas utilizada en endodoncia regenerativa y odontología: usos actuales, limitaciones y recomendaciones futuras para su aplicación
Scopus	Journal of Endodontics	2020	Estados Unidos	Fouad A	Consideraciones microbianas y antimicrobianas contemporáneas en la terapia endodóntica regenerativa
Scopus	Conservative Treatment of Pulp Tissue	2022	Brasil	Dos Reis A, De Castro S, De Arantes L,	Endodoncia regenerativa

				Goto J, Benetti F	
Scopus	Journal of Endodontics	2024	Chile	Brizuela C, Meza G, Khoury M	Revolucionando la endodoncia: enfoques innovadores para el tratamiento de dientes maduros con ápices cerrados y lesiones apicales: un reporte de dos casos
Scopus	Minerva Stomatologica	2020	Brasil	Da Silva L, Gabriel M, Marques M, Carrer F, Goncalves F	Conocimientos, actitudes y prácticas de los estudiantes de pregrado sobre la Endodoncia Regenerativa
Scopus	JDR Clinical and Translational Research	2024	Pakistán	Naved N, Umer F, Khowaja A	Análisis de costo-efectividad de la endodoncia regenerativa frente a la apexificación de MTA
Scopus	European Journal of Paediatric Dentistry	2020	Italia	SMilia E, Eramo S, Arcangelo C, Santona C, Beretta M, Gallusi G	Endodoncia pediátrica Parte 2: Regeneración pulpar: enfoques actuales
Scopus	BMC Oral Health	2024	China	Liu K, Li W, Yu S	Una innovadora terapia de trasplante basada en células para un diente permanente inmaduro en un adulto: informe de un caso
Scopus	Journal of Conservative Dentistry	2021	India	Divya D, Naik S, Raju O, Shivani B, Basappa N, Betur A	Combinación conceptual de desinfección en endodoncia regenerativa: Desinfección convencional versus

					desinfección asistida por láser
Scopus	Journal of Endodontics	2020	Bélgica	Meschi N, Patel B, Ruparel N	Interacciones entre el material, la pulpa, las células y los tejidos
Scopus	Dental Materials	2022	Estados Unidos	Ribeiro J, Sanz C, Munchow E, Kalra N, Dubey N,	Hidrogel de gelatina metacrilada fotoreticulado como sistema inyectable de administración de clorhexidina amigable con las células en endodoncia regenerativa
Scopus	Acta Marisiensis	2022	India	Chakraborty B, Rao A	Maturogénesis de un diente necrótico inmaduro con una lesión perirapical extensa utilizando fibrina rica en plaquetas
Scopus	Journal of Endodontics	2022	Venezuela	Gomez J, Diaz D, Witting O, Cardier J	Regeneración de la pulpa dental inducida por el trasplante alogénico de células estromales mesenquimales en un diente maduro: informe de un caso
Scopus	Contemporary Endodontics for Children and Adolescents	2020	Estados Unidos	Cucco C, Nor J	Bases biológicas para la reparación y regeneración en la endodoncia moderna y nuevas consideraciones sobre el tratamiento
Scopus	Journal of Endodontics	2020	Chile	Cordero C, Santander G, Gónzales D, Quezada A, Silva C	Terapia Celular Alogénica en un Diente Maduro con Periodontitis Apical y Perforación Accidental de la Raíz: Reporte de Un Caso
Scopus	Regenerative Approaches in Dentistry	2021	Australia	Walsh L, Hosseinpour S	El paradigma de la odontología regenerativa

					y sus perspectivas de futuro
Scopus	Journal of Endodontics	2024	Venezuela	Gomez J, Cardier J, Wittig O, Diaz D, Lara E, Duque K, Ramos G	El trasplante alogénico de células del estroma mesenquimal de la médula ósea induce la formación de un complejo similar a la pulpa de la dentina en dientes inmaduros con necrosis pulpar y periodontitis apical
Scopus	International Endodontic Journal	2022	Canadá	Leite M, De Oliveira R, Soares D, Hebling J, De Souza C	Nanofibras alineadas con poli(caprolactona) asociadas con hidrogel de colágeno cargado de fibronectina como un potente andamio bioactivo para la endodoncia regenerativa libre de células
Scopus	Journal of Dental Research	2020	Chile	Brizuela C, Meza G, Urrejola D, Quezada M, Concha G	Endodoncia regenerativa basada en células para el tratamiento de lesiones periapicales: un ensayo clínico aleatorizado y controlado de fase I/II
Scopus	Saudi Dental Journal	2023	India	Uma M, Yamini B, Dhandapani V, Almutairi B, Arokiyaraj S, Kurupiah K	Polimorfismos de metilentetrahidrofolato reductasa en la inflamación pulpar inducida por caries dental y la regeneración del complejo dentina-pulpa: perspectivas futuras
Scopus	Journal of Oral Biosciences	2022	Ecuador	Alvarez J, Bravo M, Gavidia J, Intriago R	Adipocinas en la pulpa dental: funciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas potenciales

Scopus	Journal of Endodontics	2020	Suiza	Schmalz G, Widbilller M, Galler K	Perspectivas clínicas de la regeneración pulpar
Scopus	BMC Oral Health	2023	Egipto	Eldessoky A, Khalefa M, Abu A	Terapia endodóntica regenerativa en dientes maduros con pulpa necrótica y periodontitis apical mediante dos protocolos de desinfección
Scopus	Dental Traumatology	2024	Australia	Kahler B, Lu J, Taha N	Tratamiento endodóntico regenerativo y lesiones dentales traumáticas
Scopus	Journal of Dental Research	2022	China	Wu J, Mao S, Xu L, Qiu D	Diferenciación odontogénica inducida por biovidrio modificado con péptido de unión a TGF-β1
Scopus	Dental Materials	2020	Estados Unidos	Ha M, Athirasala A, Tahayeri A	Los hidrogeles micromodelados y la alineación celular mejoran el potencial odontogénico de las células madre de la papila apical in vitro
Scopus	Saudi Dental Journal	2023	Jordania	Sabrah A, Hammad M, Wahab F, AlHadidi A, Salim N, Alelaimat A, Khatib I	Una serie de casos prospectivos en endodoncia regenerativa: El uso efectivo de hidrogeles antibióticos diluidos en procedimientos de regeneración endodóntica
Scopus	Journal of Endodontics	2020	Estados Unidos	Zaky S, AlQahtani Q, Chen J, Patil A, Taboas J, Beniash E, Ray H, Sfeir C	Efecto del "tapón inflamatorio" periapical en la regeneración de la pulpa dental: un estudio histológico in vivo

Scopus	Journal of Endodontics	2021	Estados Unidos	Kim S, Solomon C	Terapia endodóntica regenerativa en dientes maduros utilizando membrana compuesta de amnios-corion de origen humano como andamio bioactivo: una investigación piloto en animales
Scopus	BMC Oral Health	2024	Egipto	Talaat S, Hashem A, Abu A, Abdel A, Abdel T	Potencial regenerativo del andamio de nanopartículas de sílice mesoporosas en pulpa dental y maduración radicular en dientes de perro inmaduros: un estudio histológico y radiográfico
Scopus	Clinical Oral Investigations	2021	Canadá	Miron P, Bem A, Azelmat J, Diogenes A, Nascimento J, Grenier D	Producción de TNF- $\alpha$ por macrófagos estimulados con patógenos endodónticos y su efecto sobre las propiedades biológicas de las células madre de la papila apical
Scopus	Journal of Endodontics	2024	Brasil	Vieira W, Kitamura G, Figueredo R, De Almeida J	Efecto de la activación de EDTA en la estructura del coágulo sanguíneo en endodoncia regenerativa: un estudio de microscopía electrónica de barrido
Scopus	BMC Oral Health	2024	Egipto	Elnawan H, Abdallah A, Nouh S, Khalil N, Elback R	Influencia de los andamios de la matriz extracelular en los resultados histológicos de la endodoncia regenerativa en modelos

					animales experimentales: una revisión sistemática
Scopus	Journal of Endodontics	2020	Brasil	De Jesus A, Prado M, Nardello L, Pereira A, Cerqueira A	Evaluación Clínica y Microbiológica Molecular de Procedimientos Endodónticos Regenerativos en Dientes Permanentes Inmaduros
Scopus	Clinical Oral Investigations	2024	Egipto	Fahmy S, Jungbluth H, Jepsen S, Winter J	Efectos de los inhibidores de la histona acetiltransferasa (HAT) y la histona desacetilasa (HDAC) sobre las funciones proliferativas, diferenciadoras y regenerativas de las células de la pulpa dental humana estimuladas por el receptor tipo Toll 2 (TLR-2)
Scopus	Saudi Dental Journal	2023	Tailandia	Pugdee K, Klaisiri A, Phumpatrakom P	Viabilidad de las células de la pulpa dental humana y las células de la papila apical después del tratamiento con hidróxido de calcio convencional e hidróxido de calcio nanoparticulado a diversas concentraciones
Scopus	Dental Research Journal	2023	Irán	Razavi P, Savadkouhi S, Barikrow N	Efecto de la irrigación activa mediante flujo fotoacústico de emisión mejorada por ondas de choque sobre la viabilidad de las células madre de la pulpa dental
Scopus	Journal of Endodontics	2023	India	Rahul M, Lokade A,	Efecto de los andamios intracanal en los

				Tewari N, Mathur V, Agarwal D, Goel S, Keshari P, Sharma S, Bensal K	resultados de éxito de la terapia endodóntica regenerativa: una revisión sistemática y metanálisis en red
Scopus	International Endodontic Journal	2021	España	Sanz J, Guerrero J, Pecci M, Pecci M	Interacciones biológicas entre biomateriales endodónticos basados en silicato de calcio y células madre del ligamento periodontal: una revisión sistemática de estudios in vitro
Scopus	Journal of Applied Oral Science	2022	Turquía	Kucukkaya S, Bahador E, Zirh S, Sharafi P, Zeybek N	Efectos combinados de la proteína-7 morfogenética ósea y el agregado de trioxido mineral en la proliferación, migración y diferenciación de células madre de pulpa dental humana
Scopus	Clinical Oral Investigations	2021	India	Shetty H, Shetty S, Kakade A, Mali S, Shetty A	Análisis cualitativos y cuantitativos tridimensionales del efecto de las lesiones perirradiculares en el resultado de los procedimientos endodónticos regenerativos: un estudio clínico prospectivo
Scopus	Journal of Endodontics	2020	Estados Unidos	Colombo J, Jia S, D'Souza R	Modelado de factores inducidos por la hipoxia para tratar la inflamación pulpar e impulsar la regeneración

Scopus	Journal of Contemporary Dental Practice	2024	Egipto	Alrashidi M, Badawi M, Elbeltagy M, Badr A	El efecto de la glicirricina en la viabilidad y proliferación de las células madre de la pulpa dental en comparación con los medicamentos intracanal
Scopus	Clinical Oral Investigations	2024	Estados Unidos	Paymanpour P, Anselmi C, Cardoso L, De Carvalho A, Soares I, Hebling J, Dal R, Bottino M	Potencial antiinflamatorio de los andamios de metacrilóilo de metacrilóilo enzimático de caseína hidrolizado enzimático / gelatina para la terapia pulpar vital
Scopus	International Endodontic Journal	2023	Alemania	Widbiller M, Knuttel H, Meschi N, Duran F	Efectividad de la ingeniería de tejidos endodónticos en el tratamiento de la periodontitis apical: una revisión sistemática
Scopus	International Endodontic Journal	2022	Colombia	Caviedes J, Muñoz H, Lopez L, Narvaez A, Zambrano L, Gaviño J, Portigliatti R, Gomez J, Munoz H	Uso de andamios y materiales regenerativos para el tratamiento de dientes permanentes necróticos inmaduros con lesión periapical: revisión de Umbrella
Scopus	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	2024	Reino Unido	Burns M, Kwok J	El uso de fibrina rica en plaquetas para promover la cicatrización en sitios óseos comprometidos

Fuente: Elaboración Propia

### Investigadores altamente productivos

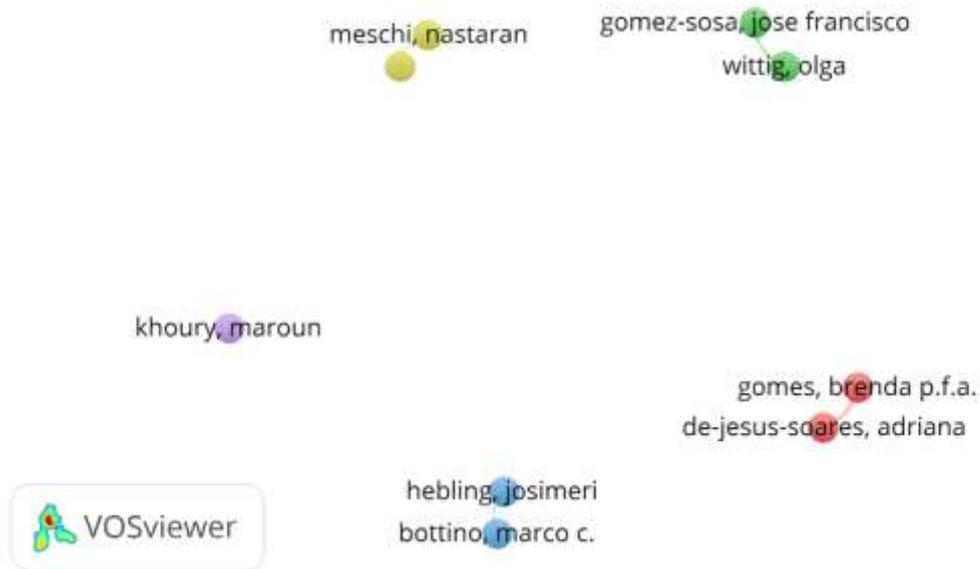
Un total de 285 autores contribuyeron a la investigación y publicación de documentos sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa, con un promedio de aproximadamente 4.91 autores por documento. Gómez José y Khoury Maroun destacaron como investigadores altamente productivos, con tres publicaciones cada uno sobre el tema y más de 72 citas. Gómez José, Khoury Maroun, Bottino Marco, Gomes Brenda y Bottino Marco figuran en ambas listas (los más productivos y los más citados), lo que señala su destacada contribución a la terapia celular en la endodoncia regenerativa. Los perfiles de estos investigadores y los datos sobre los autores más destacados se presentan en la (Tabla 3). Además, se incluye un gráfico que muestra la red de autores más influyentes en la investigación entre 2020 y 2024, así como un mapa de calor que ilustra la concentración de publicaciones de los autores más prominentes en la terapia pulpar en la endodoncia regenerativa (Fig. 3).

Tabla 3: Perfil de los autores de alta productividad y los autores con mayor citas sobre la terapia pulpar en la endodoncia regenerativa durante los años 2020 al 2024

Autores de alta productividad			Autores con mayor citas		
Autores	Perfil del Autor		Autores	Perfil del Autor	
	Afiliación/País	Nº de Artículos		Afiliación/País	Nº de Citas
Gomez José	Universidad Central de Venezuela, Venezuela	3	Angelopoulos I	University of Michigan, Estados Unidos	77
Khoury Maroun	Universidad de los Andes, Chile	3	Brizuela Claudia	Central South University, China	77
Bottino Marco	University of Michigan, Estados Unidos	2	Widbiller Matthias	Universidad Central de Venezuela, Venezuela	72
Brizuela Claudia	Universidad de los Andes, Chile	2	De Jesus Adriana	Universidad de los Andes, Chile	50
Cardier José	Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela	2	Gomez José	AgResearch Grasslands, Nueva Zelanda	40

Gomes Brenda	Universidade Estadual de Campinas, Brasil	2	Khoury Maroun	University of Washington, Estados Unidos	32
Hebling Josimeri	Universidade Estadual Paulista, Brasil	2	Gomes Brenda	University of Washington, Estados Unidos	30
Kahler Bill	Faculty of Medicine and Health, Australia	2	Meschi Nastaran	Queen Elizabeth University Hospital, Reino Unido	23
Meschi Nastaran	Departement Mondgezondheid swetenschappen, Bélgica	2	Bottino Marco	NHS Greater Glasgow and Clyde, Reino Unido	14
Meza Gastón	Universidad de los Andes, Chile	2	Witting Olga	University of Michigan School of Dentistry, Estados Unidos	14

Fuente: Elaboración Propia



A

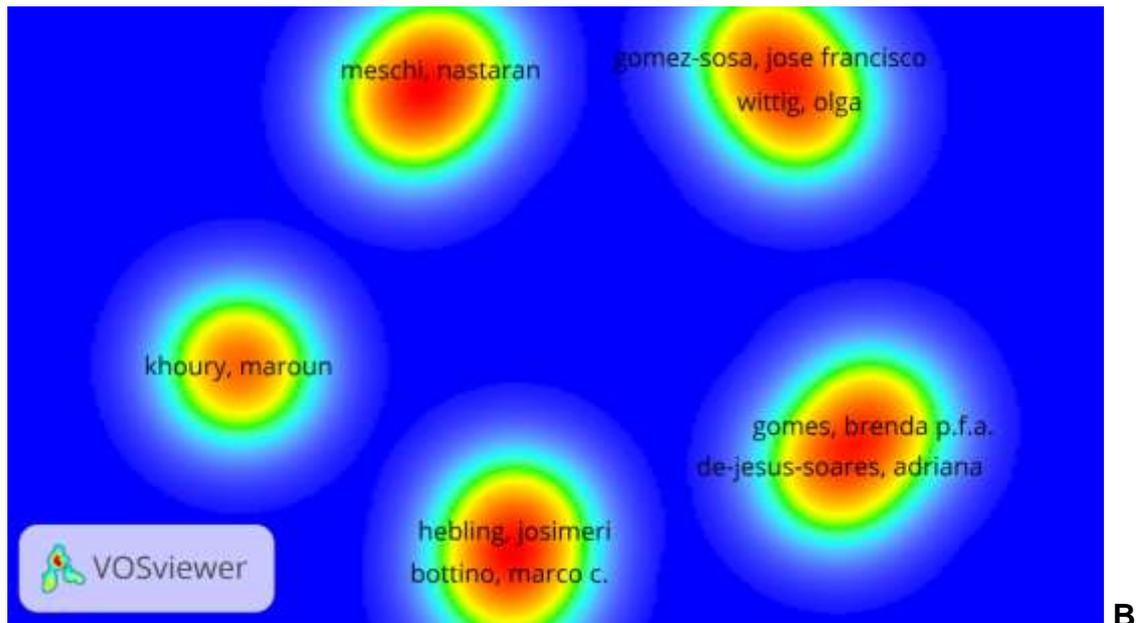


Figura 3: A) Mapa de distribución de autores de alta productividad y sus redes de conexión en el campo de la terapia celular en endodoncia regenerativa durante el período 2020-2024. B) Los nodos con alta densidad (indicados en rojo) representan a los autores más prolíficos en la investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa.

### Revistas de mayor impacto

Las cinco revistas de mayor impacto y las más influyentes en la investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa durante el período 2020-2024 son las siguientes: El Journal of Endodontics lidera con la mayor cantidad de publicaciones sobre este tema, con 14 artículos que han recibido 209 citas. Le sigue el International Endodontic Journal con 6 artículos y 141 citas. Tanto el BMC Oral Health como el Clinical Oral Investigations han contribuido con 4 artículos cada uno, acumulando 30 citas en total. Finalmente, la Saudi Dental Journal ha publicado 3 documentos con 20 citas. Tanto el Journal of Endodontics como el International Endodontic Journal han sido clave en la difusión de la investigación en esta área (ver Tabla 3). La (Fig. 4) ilustra la prominencia de estas publicaciones, destacando el Journal of Endodontics como la revista con mayor número de publicaciones desde 2020 hasta la fecha. También se muestra en la (Fig. 5) la red de colaboraciones de estas revistas y un mapa de calor donde se detalla el impacto del Journal of Endodontics como la revista de más destaque en publicaciones, reflejado por un nodo de calor rojo.

Tabla 4: Top 5 de revistas de mayor impacto que contribuyeron a la investigación sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa durante los años 2020 – 2024

Publicaciones entre 2020 – 2024		
Revista	N° de Documentos	Promedio de Citaciones
Journal of Endodontics	14	209
International Endodontic Journal	6	141
BMC Oral Health	4	30
Clinical Oral Investigations	4	30
Saudi Dental Journal	3	20

Fuente: Elaboración Propia

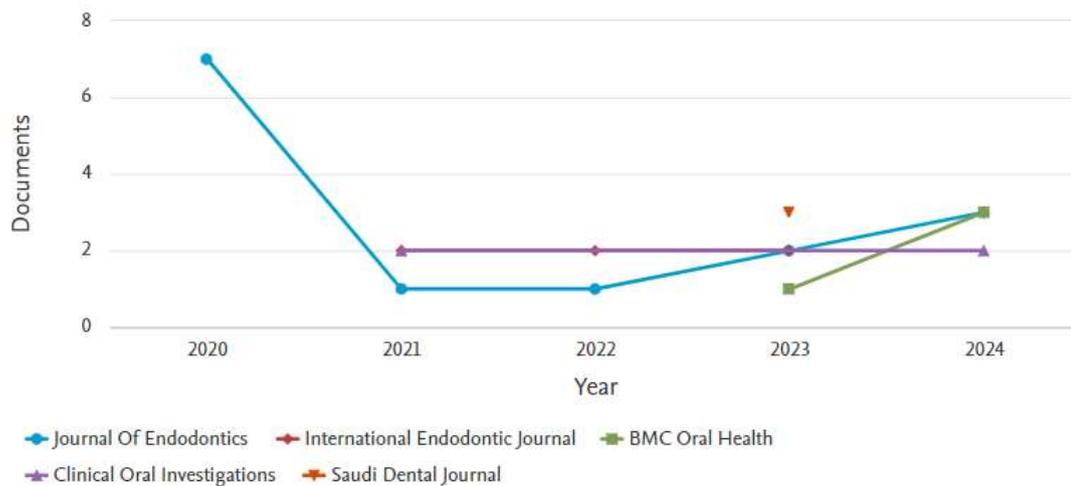
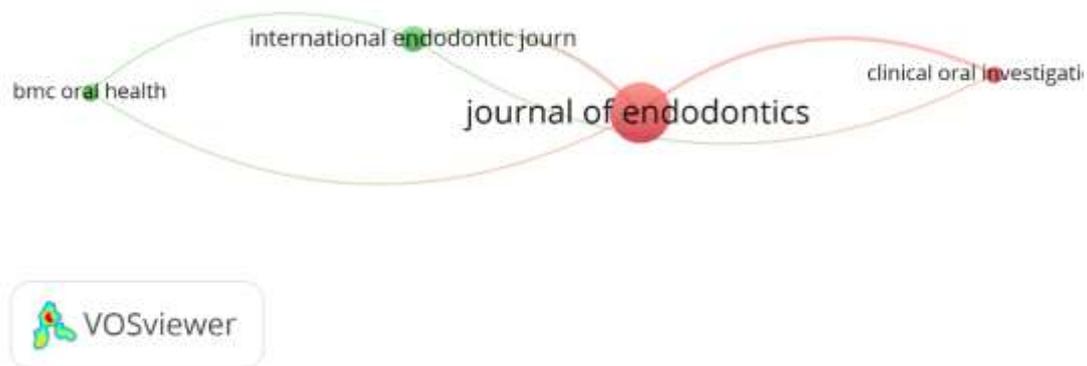
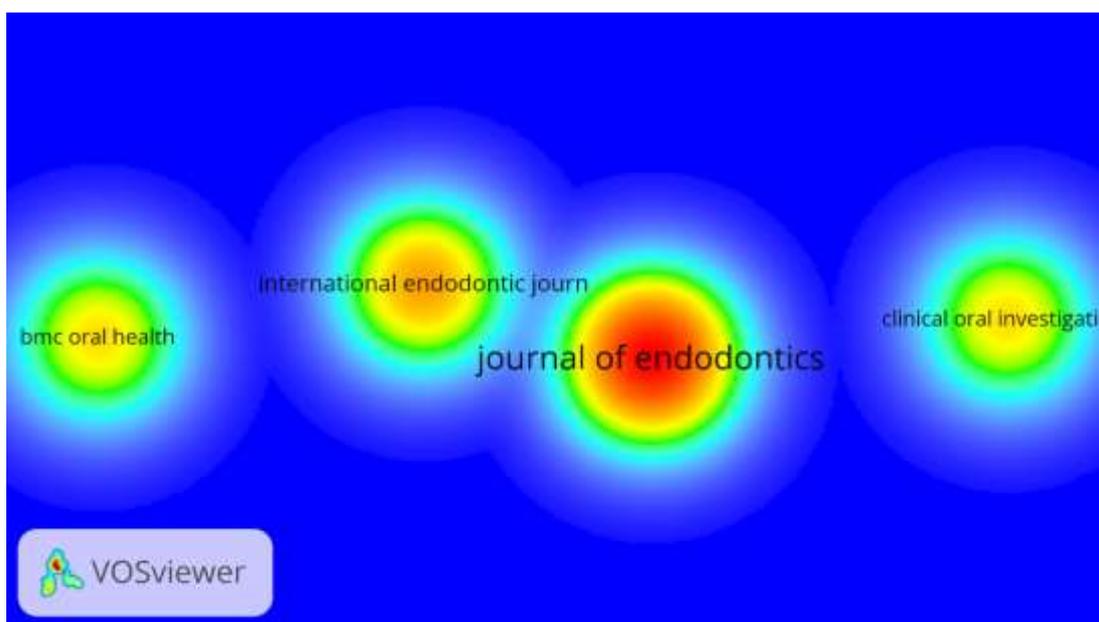


Figura 4: Destaque de las publicaciones de las revistas con mayor impacto y las más influyentes, destacando el Journal of Endodontics como la revista con mayor número de publicaciones desde el año 2020 hasta la fecha.



A



B

Figura 5: A) Red de colaboraciones de las revistas de mayor impacto. B) Mapa de calor donde se detalla el impacto del Journal of Endodontics como la revista de más destaque en publicaciones, reflejado por un nodo de calor rojo.

### Países e instituciones más influyentes

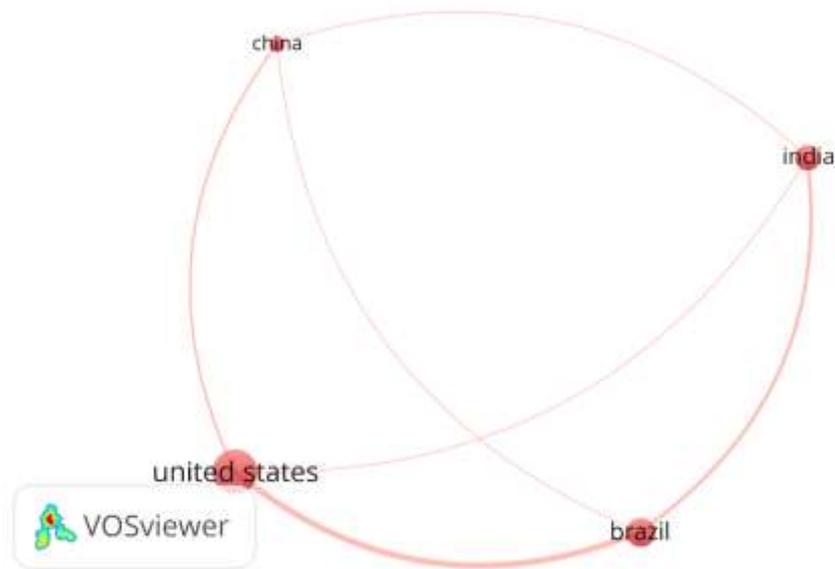
Entre 2020 y 2024, la mayor parte de las colaboraciones y publicaciones internacionales en el ámbito de la terapia celular en endodoncia regenerativa se concentró en América, con Estados Unidos como el país líder en este campo.

No obstante, a partir de 2022, Brasil comenzó a destacar, y se observó un incremento en la participación de otros países en investigaciones relacionadas con la terapia celular en endodoncia regenerativa (Tabla 5). A pesar de este cambio, Estados Unidos mantiene el mayor número de publicaciones y citas, como se muestra en la (Fig. 6), donde destaca la prominencia y el volumen de las publicaciones estadounidenses, representadas por el tamaño de las burbujas, mientras que la intensidad del color refleja el énfasis en este tema. Además, la distribución de los países más productivos en esta investigación muestra cierta coincidencia con la de las instituciones más influyentes y colaborativas en este ámbito, según se detalla en la (Tabla 6). Las principales instituciones que han contribuido con la mayor cantidad de documentos son la Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho y la Universidade de São Paulo, ambas en Brasil. También se destacan la Universidad de los Andes en Chile y las facultades University of Michigan School of Dentistry y University of Michigan Medical School en Estados Unidos. Un mapa de la red de organizaciones que apoyan a estas instituciones, presentado en la (Fig. 7), ilustra la colaboración y el apoyo mutuo en el desarrollo de investigaciones sobre la terapia celular en endodoncia regenerativa.

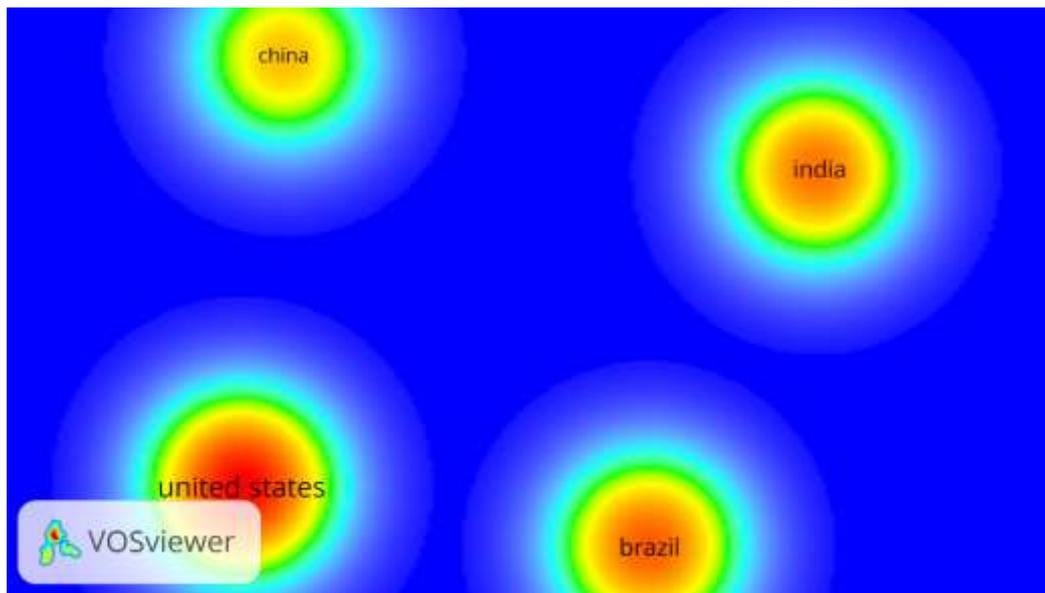
Tabla 5: Cantidad de documentos y de citas entre el top 5 de países más influyentes con más publicaciones sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa entre 2020 – 2024

Publicaciones entre 2020 – 2024		
País	Número de Documentos	Número de Citaciones
Estados Unidos	14	203
Brasil	9	102
India	8	67
China	5	30
Egipto	5	30

Fuente: Elaboración Propia



**A**



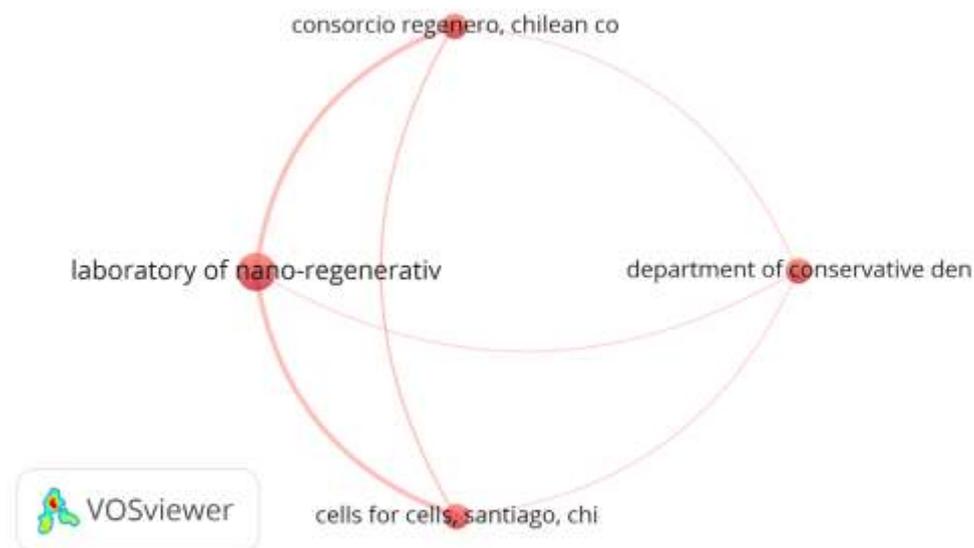
**B**

Figura 6: A) Mapa de los países más influyentes que más aportaron a la investigación durante los años 2020 – 2024. El tamaño de la burbuja indica el número de documentos publicados. B) Las burbujas con mayor densidad y color (rojo) indicaron más documentos publicados en cada país, destacando Estados Unidos.

**Tabla 6:** Top 5 de las instituciones más influyentes que aportaron en la investigación sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa durante los años 2020 – 2024

Institución	País	Número de Artículos	Número de Citaciones
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho	Brasil	3	89
Universidade de São Paulo	Brasil	3	88
Universidad de los Andes	Chile	3	88
University of Michigan School of Dentistry	Estados Unidos	3	72
University of Michigan Medical School	Estados Unidos	3	72

Fuente: Elaboración Propia



A

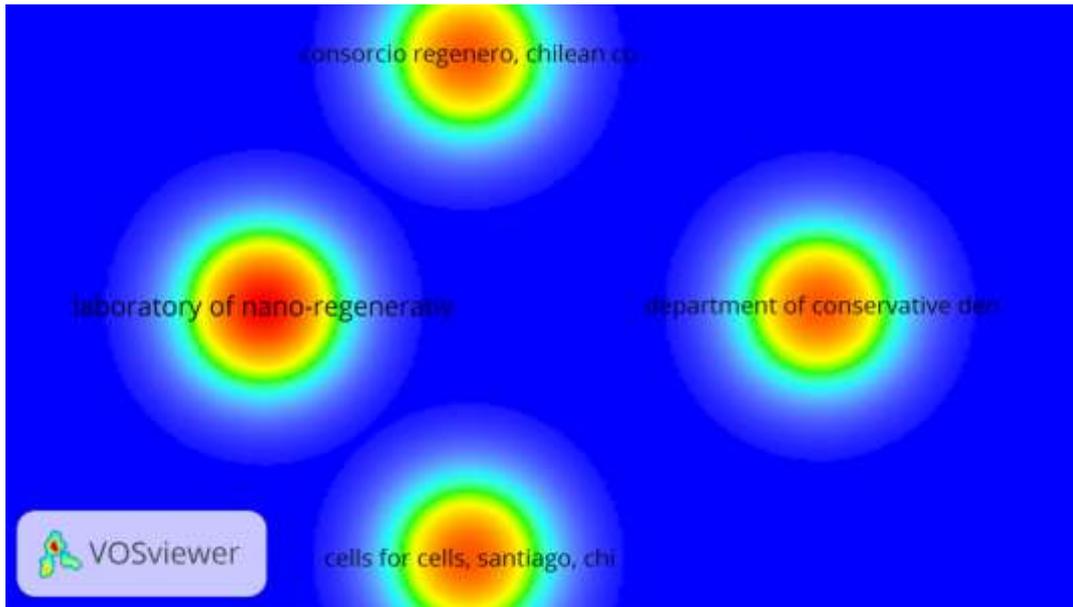


Figura 7: A) Red de organizaciones de apoyo a instituciones que colaboraron en el desarrollo de la investigación sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa. B) Los nodos de alta densidad (rojo) reflejaron a las instituciones que más aportaron con la investigación siendo el laboratorio de nano-regeneración odontológica de la Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Brasil y el Consorcio Regenero de la Universidad de los Andes en Chile, los que brindan apoyo para la investigación.

## IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

### DISCUSIÓN

Este análisis bibliométrico proporcionó una visión detallada sobre la tendencia global en la investigación de terapia celular aplicada a la endodoncia regenerativa. Los datos muestran un crecimiento general positivo en el período de 2020 a 2024, con una tasa anual de incremento promedio del 5.7%. Sin embargo, se observaron fluctuaciones en el ritmo de crecimiento a lo largo de los años. Entre 2020 y 2021, hubo una disminución del -8.33%; de 2021 a 2022, la caída fue del -9.09%. A partir de 2022, se evidenció una recuperación notable, con un aumento del 20.00% en 2023, y un crecimiento aún mayor del 25.00% entre 2023 y 2024. Estas variaciones reflejan una dinámica cambiante en el interés y la producción de investigaciones en este campo, indicando una tendencia creciente hacia la aplicación de terapias celulares en la endodoncia regenerativa.

La investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa ha ganado una atención creciente entre odontólogos y especialistas, con un enfoque notable en la evolución de las técnicas para la regeneración de tejidos pulpaes. De acuerdo con Yoshpe M, et al<sup>3</sup>; el interés en mejorar los biomateriales y las técnicas de terapia celular ha aumentado progresivamente, reflejando la demanda por soluciones más efectivas en la regeneración de tejidos pulpaes afectados. Este interés se ha manifestado en un incremento constante en la producción de documentos científicos y publicaciones sobre el tema, especialmente en los últimos años. Un análisis de la literatura revela que la actividad investigativa en terapia celular para endodoncia regenerativa ha mostrado un notable crecimiento anual, con un aumento particularmente significativo en 2024. Esta tendencia indica un incremento en la producción de investigaciones y publicaciones relacionadas con nuevas técnicas y aplicaciones de terapia celular. Según Paymanpour P, et al<sup>9</sup>. aunque el campo sigue en desarrollo, las continuas investigaciones están enfocadas en descubrir cómo estas células pueden mejorar la eficacia de la terapia celular en endodoncia. Este

dinamismo en la investigación resalta el avance continuo hacia soluciones innovadoras para la regeneración de tejidos en la endodoncia.

Los investigadores altamente productivos y su impacto en un campo específico se pueden evaluar mediante el número de publicaciones académicas y la cantidad de citas que estas reciben. Investigadores como Gómez José y Khoury Maroun han demostrado ser altamente productivos en el área de la terapia celular en endodoncia regenerativa, con tres publicaciones cada uno y más de 72 citas. Gómez representa a Venezuela y Khoury a Chile. Ambos se destacan por sus significativas contribuciones a la investigación en este campo, consolidando su papel importante en el desarrollo de la terapia celular en la endodoncia regenerativa.

La investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa ha sido históricamente dominada por América del Norte y Europa, como indican Gomez J, et al<sup>28</sup>; quienes destacan que estas regiones han contado con los principales investigadores en este campo. Sin embargo, en años recientes, América Latina, particularmente países como Venezuela y Chile, ha mostrado un aumento notable en la productividad de publicaciones relacionadas con la terapia celular en endodoncia regenerativa. Investigadores como Gómez José de Venezuela y Khoury Maroun de Chile han emergido como figuras destacadas, reflejando un creciente interés y actividad en esta área dentro de América Latina. Este cambio en la dinámica de investigación podría explicarse por varios factores. En primer lugar, la mayor productividad en América Latina puede deberse a un incremento en la inversión en investigación y desarrollo en estas regiones, junto con un enfoque renovado en áreas de alta relevancia clínica como la terapia celular en endodoncia regenerativa. Las universidades y centros de investigación en países latinoamericanos podrían estar promoviendo activamente estos temas, impulsando a los investigadores a publicar más y a colaborar en proyectos significativos. Por otro lado, Bhargava K, et al<sup>30</sup>; sugieren que Europa ha experimentado una disminución en el interés en la terapia celular en endodoncia regenerativa, atribuida a un cambio en las prioridades de investigación y un creciente enfoque en otras especialidades dentales. Este desinterés podría estar

relacionado con la saturación de temas previamente investigados o con una redirección de recursos hacia áreas consideradas más innovadoras o de mayor impacto clínico inmediato.

El Journal of Endodontics ha emergido como la revista más influyente y destacada en la investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa, con 14 artículos publicados y un impresionante total de 209 citas. Este liderazgo subraya su ventaja significativa sobre otras publicaciones del mismo campo. Aunque revistas como International Endodontic Journal y BMC Oral Health también han mostrado un considerable interés en este tema, con 6 y 4 artículos respectivamente, aunque aún no han alcanzado el mismo nivel de impacto. La preeminencia del Journal of Endodontics en este ámbito resalta su papel crucial en la consolidación de avances y en el impulso de la investigación sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa.

De acuerdo con De Rossi A, et al<sup>29</sup>; el creciente interés en la terapia celular para la endodoncia regenerativa se refleja en el aumento de publicaciones en revistas especializadas en endodoncia. Sin embargo, muchas de estas publicaciones se enfocan principalmente en biomateriales endodónticos y casos clínicos específicos, limitando así el conocimiento detallado sobre los avances en terapia celular en este campo. Aunque las revistas especializadas han contribuido significativamente, el enfoque ha sido más limitado en términos de explorar nuevas aplicaciones y técnicas de terapia celular para la regeneración de tejidos pulpaes. Por otro lado, Rizk H, et al<sup>35</sup>; sugieren que la investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa también se publica en revistas de campos relacionados como bioquímica, biología e histología, dada su naturaleza altamente experimental. Adicionalmente, la Saudi Dental Journal representa un punto de interés en el continente asiático, siendo la única revista de esta región que ha comenzado a publicar investigaciones relevantes sobre terapia celular en endodoncia regenerativa, destacando el interés emergente en Asia en este campo.

Entre 2020 y 2024, Estados Unidos se mantuvo como uno de los países más influyentes en la investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa, destacándose por su alto número de publicaciones y colaboraciones en este campo. Sin embargo, en los últimos años, se ha observado un cambio significativo con la emergente participación de Brasil e India, que ahora también figuran como países destacados en la investigación relacionada con la terapia celular en endodoncia regenerativa. La tendencia en la productividad de investigación muestra una coincidencia notable con las principales instituciones que han liderado en la producción de documentos. En Brasil, la Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho y la Universidade de São Paulo han sido líderes destacados. Además, la Universidad de los Andes en Chile, junto con la University of Michigan School of Dentistry y la University of Michigan Medical School en Estados Unidos, también han contribuido significativamente. Estas instituciones reflejan el cambio en la dinámica global de investigación, con un aumento en la colaboración y la producción científica en diferentes regiones del mundo.

Kwack K, et al<sup>23</sup>; destacan que el financiamiento es crucial para profundizar en la investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa, ya que los elevados costos asociados pueden limitar el desarrollo en este campo. La dificultad para obtener fondos puede frenar el interés y la capacidad para avanzar en la investigación. Sin embargo, Yang F, et al<sup>36</sup>; presenta una visión alternativa, argumentando que, a pesar de la solidez institucional en Europa y Asia, estas regiones no han mostrado un fuerte compromiso con la terapia celular en endodoncia regenerativa. En contraste, América Latina ha demostrado un notable interés y apoyo, contribuyendo significativamente al avance en esta área. En tiempos recientes, se observa un cambio en Asia, donde nuevas instituciones están empezando a invertir en la investigación sobre terapia celular. Este creciente apoyo en Asia promete revitalizar el campo, ofreciendo nuevas oportunidades para que los investigadores innoven en la atención clínica especializada en endodoncia. A medida que estas instituciones emergen y fortalecen su compromiso, se espera que la investigación en terapia celular en endodoncia continúe expandiéndose y desarrollándose globalmente.

## **CONCLUSIONES**

La tendencia de investigación mundial sobre la terapia celular en la endodoncia regenerativa muestra un incremento positivo en interés y actividad, destacándose de manera significativa en comparación con otras áreas de la odontología.

Gómez José y Khoury Maroun son los investigadores de alta productividad en el ámbito de la terapia celular en endodoncia regenerativa, destacándose notablemente por su contribución al campo. Ambos investigadores tienen tres artículos cada uno, subrayando su profundo interés y dedicación a la exploración y avance en esta especialidad.

El Journal of Endodontics se destaca como la revista de mayor impacto en la investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa, siendo la principal fuente de publicaciones y citas en este campo. Junto a ellas la International Endodontic Journal y la BMC Oral Health, también juegan un papel crucial, destacándose globalmente por sus contribuciones significativas.

Los países más influyentes en la investigación sobre terapia celular en endodoncia regenerativa son Estados Unidos y Brasil. Esto se refleja en las instituciones más influyentes, con la Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho y la Universidade de São Paulo en Brasil, y la University of Michigan School of Dentistry junto con la University of Michigan Medical School en Estados Unidos.

## **RECOMENDACIONES**

Se recomienda a las entidades académicas y a los investigadores interesados en la terapia celular en endodoncia regenerativa que concentren sus esfuerzos en la investigación interdisciplinaria y en el desarrollo de nuevas técnicas dentro de este campo emergente. Es fundamental explorar cómo la terapia celular puede aplicarse para la regeneración de tejidos pulpaes dañados, mejorando

así la eficacia y los resultados de los tratamientos endodónticos. Se sugiere profundizar en áreas clave como la biología oral, que investiga los mecanismos biológicos detrás de la regeneración celular; la odontología restauradora, que evalúa cómo integrar estas técnicas en los tratamientos clínicos; y la investigación en biomateriales, que busca desarrollar soportes adecuados para la terapia celular. Además, es crucial que los estudios incluyan aspectos de la periodoncia y la cirugía oral y maxilofacial, ya que estas especialidades pueden ofrecer valiosas perspectivas sobre la aplicación de la terapia celular para la regeneración de tejidos en contextos orales más amplios. La colaboración entre estos campos puede fomentar la innovación y la aplicación práctica de nuevas tecnologías. La inversión en investigación y formación continua en estas áreas no solo enriquecerá el conocimiento académico y clínico, sino que también mejorará los resultados en la endodoncia regenerativa y contribuirá al avance general de las técnicas de terapia celular en odontología.

## V. REFERENCIAS

1. Pulyodan M, Paramel S, Valsan D, Divakar N, Moyin S. Regenerative endodontics, a paradigm shift in clinical endodontics. *J of Pharmacy and Bioallied Sciences* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 12(1):20-26 Disponible en: [https://journals.lww.com/jpbs/fulltext/2020/12001/regenerative\\_endodontics\\_\\_a\\_paradigm\\_shift\\_in.5.aspx](https://journals.lww.com/jpbs/fulltext/2020/12001/regenerative_endodontics__a_paradigm_shift_in.5.aspx)
2. Matoug M, Nazzal H, Duggal M, Elgendy R. What the future holds for regenerative endodontics: a novel antimicrobials and regenerative strategies. *European Cells and Materials* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 41(1):811-833 Disponible en: <https://qspace.qu.edu.qa/handle/10576/29997>
3. Yoshpe M, Einy S, Ruparel N, Lin S, Kaufman A. Regenerative endodontics: a potential solution for external root resorption (case series). *Journal of Endodontics* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 46(2):192-199 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0099239919308325>
4. Mora M, Caro A. Nivel de conocimiento de las sociedades de endodoncia en Chile sobre procedimientos de endodoncia regenerativa: *Applied Sciences in Dentistry* [Internet] 2023 [Consultado 21 agosto 2024]; 4(2):11-21 Disponible en: <https://panambi.uv.cl/index.php/asid/article/view/3738>
5. Decanini M, Consoli E, Rodriguez P. Avances en endodoncia regenerativa: reporte de caso con uso de la membrana amniótica humana. *Rev Facultad De Odonto U de Buenos Aires* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 39(41):49-55 Disponible en: <https://revista.odontologia.uba.ar/index.php/rfouba/article/view/200>
6. Cires F, Braschi S, Martin G. Estudio de tratamientos de endodoncia regenerativa en dientes permanentes. *Rev Methodo* [Internet] 2023 [Consultado 21 agosto 2024]; 8(4):196-203 Disponible en: <https://methodo.ucc.edu.ar/files/vol8/num4/html/ART-6.html>
7. Requena C. Nivel de conocimiento sobre la apexificación en dientes permanentes inmaduros [Título Profesional de Cirujano Dentista] Tacna: Universidad Latinoamericana Cima [Internet]; 2023 [Consultado 21 agosto 2024] Disponible en: <http://repositorio.ulc.edu.pe/handle/ULC/278>

8. Keyue L, Wenxu L, Sijing Y, Guimin L, Ling Y, Bo Gao. An innovate cell-based transplantation therapy for an immature permanent tooth in an adult: a case report. BMC Oral Health [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 24(2):646 Disponible en: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-024-04410-7>
9. Paymanpour P, Anselmi C, Cardoso L, Gomes A, Mendes I, Hebling J, Botino M. Anti-inflammatory potential of casein enzymatic hydrolysate/gelatin methacryloyl scaffolds for vital pulp therapy. Clin Oral Investig [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 28(9):476 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39120764/>
10. Zheng C, Jiang P, Hu S, Tang Y, Dou L. Characterization of cells in blood evoked from periapical tissues in immature teeth with pulp necrosis and their potential for autologous cell therapy in Regenerative Endodontics. Arch Oral Biol [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 10(10):16-21 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38471313/>
11. Simila H, Anselmi C, Cardoso L, Dal Fabbro R, Beltrán A, Bottino M, Boccaccini A. Sol-gel-derived calcium silicate cement incorporating collagen and mesoporous bioglass nanoparticles for dental pulp therapy. Dent Mater [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 1(9):50-56 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39183074/>
12. Alrashidi M, Badawai M, Elbeltagy M, Badr A. The Effect of Glycyrrhizin on the Viability and Proliferation of Dental Pulp Stem Cells Compared to Intracanal Medicaments. J Contemp Dent Pract [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 25(3):267-275 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38690701/>
13. Sabrah A, Hammad M, Wahab F, AlHaidi A, Salim N, Alelaimat A, Khatib I. A prospective case series in regenerative endodontics: The effective use of diluted antibiotic hydrogels in endodontic regeneration procedures. Saudi Dental Journal [Internet] 2023 [Consultado 21 agosto 2024]; 35(7):854-860 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1013905223001177>
14. Loayza L. Terapia pulpar en dentición permanente joven con biodentine [Título Profesional de Cirujano Dentista] Huancayo: Universidad Peruana Los Andes [Internet]; 2022 [Consultado 21 agosto 2024] Disponible en: <https://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/4452>

15. Santiago E, Odalmis N, Castellanos I, Marzo R. Algunos fundamentos de la endodoncia regenerativa con células madre en el diente permanente inmaduro no vital. *Medisan* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 25(2):470-488 Disponible: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192021000200470&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192021000200470&script=sci_arttext)
16. Anoop M, Datta I. Stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth (SHED) in neuronal disorders: a review. *J Stem Cell Research & Therapy* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 16(5):535-550 Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cscr/2021/00000016/00000005/art00005>
17. Kwack K, Lee H. Clinical potential of dental pulp stem cells in pulp regeneration: current endodontic progress and future perspectives. *Front Cell Dev Biol* [Internet] 2022 [Consultado 21 agosto 2024]; 10(2):18-26 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9035692/>
18. Bingdong S, Di W, Lei X, Yu F, Xiaoxing K, Sontao S. Dental pulp stem cells: from discovery to clinical application. *Journal of Endodontics* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 46(9):46-55 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0099239920304386>
19. Qi L, Yuan G, Jinzhi H. Stem cells from the apical papilla (SCAPs): past, presente, prospects, and challenges. *J Biomedicines* [Internet] 2023 [Consultado 21 agosto 2024]; 11(7):2047 Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/7/2047>
20. Yi B, Ding T, Jiang S, Gong T, Chopra H, Sha O, et al. Conversion of stem cells from apical papilla into endothelial cells by small molecules and growth factors. *Stem Cell Res Ther* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 12(1):266 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941255/>
21. Rad M, Atarbashi F, Khodayari P, Sijanivandi S. Periodontal ligament stem cell isolation protocol: a systematic review. *Curr Stem Cell Res Ther* [Internet] 2022 [Consultado 21 agosto 2024]; 17(6):537-563 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35088677/>

- 22.** Palaniappan T, Sundaram H, Bonny C, Nagella V, Sriraman R. Dental stem cells and their application in dental research: a review. *Int J Scien & Resea* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 11(1):1042-1052 Disponible en: <https://ijsra.net/content/dental-stem-cells-and-their-application-dental-research-review>
- 23.** Kwack K, Lee H. Clinical potential of dental Pulp stem cells in pulp regeneration: current endodontic progress and future perspectives. *Front Cell Dev Biol* [Internet] 2022 [Consultado 21 agosto 2024]; 10(1):566-570 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9035692/>
- 24.** Dos Reis A, Abreu L, Fagundes R, Oliveira S, Bottino M, Ribeiro A, Benetti F. Influence of ethylenediaminetetraacetic acid of regenerative endodontics: a systematic review. *Int Endodontic Journal* [Internet] 2022 [Consultado 21 agosto 2024]; 5(6):579-612 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iej.13728>
- 25.** Kardas G, Kardas A, Marynowski M, Brakalka O, Kuna P, Panek M. Role of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target. *Front Pharmacol* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 11(1):47-52 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033439/>
- 26.** Baba A, Rah B, Baht G, Mushtaq I, Parveen S, Hassan R, Zargar M, et al. Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) signaling in cancer-a betrayal within. *Front Pharmacol* [Internet] 2022 [Consultado 21 agosto 2024]; 10(1):13-20 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295334/>
- 27.** Souza T, Bezerra M, Silva P, Costa J, Carneiro R, Barcelos J, Vasconcelos B. Bone morphogenetic proteins in biomineralization of two endodontic restorative cements. *J Biomed Mater Resear* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 109(3):348-357 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm.b.34704>
- 28.** Gomez J, Caviedes J, Barrera L. Gene expression of vascular endothelial growth factor A and its receptors in dental pulp immature and mature teeth. *EUR Endodont J* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 6(1):269-263 Disponible en: [https://jag.journalagent.com/eurendodj/pdfs/EEJ\\_6\\_3\\_259\\_263.pdf](https://jag.journalagent.com/eurendodj/pdfs/EEJ_6_3_259_263.pdf)

- 29.** De Rossi A, Huaman S, Leon E, Saraiva M, Fukada S, Da Silva R. Fibroblast growth factor receptor 2 expression in apical periodontitis in mice. *International Endodontic Journal* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 53(8):1111-1119 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/iej.13315>
- 30.** Bhargava K, Raghavendra S, Mulay S, Hindlekar A, Kharat A, Kheur S. Evaluating the ability of cultivated odontoblasts to form dentin-like tissue in vitro using fibroblast growth factor and insulin-like growth factor. *J Conserv Dent Endod* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 27(6):598-602 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38989496/>
- 31.** Wei Y, Lyu P, Bi R, Chen X, Yu Y, Li Z, Fan Y. Neural regeneration in regenerative endodontic treatment: an overview and current trends. *Int J Mol Sci* [Internet] 2022 [Consultado 21 agosto 2024]; 23(24):15492 Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/24/15492>
- 32.** Liang Q, Du L, Zhang R, Kang W, Ge S. Stromal cell-derived factor-1/Exendin-4 cotherapy facilitates the proliferation, migration and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells in vitro and promotes periodontal bone regeneration in vivo. *Cell Proliferation* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 54(3):12997 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cpr.12997>
- 33.** Baru O, Nutu A, Braicu C, Cismaru C, Neagoe I, Buduru S, Badea M. Angiogenesis in Regenerative Dentistry: Are We Far Enough for Therapy?. *Int J Mol Sci* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 22(2):929 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832295/>
- 34.** Wang Y, Mao J, Wang Y, Jiang N, Shi X. Multifunctional Exosomes Derived from M2 Macrophages with Enhanced Odontogenesis, Neurogenesis and Angiogenesis for Regenerative Endodontic Therapy: An In Vitro and In Vivo Investigation. *J Biomedicines* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 12(2):441 Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/2/441>

- 35.** Rizk H, Salah M, Emam A. Comparative evaluation of Platelet Rich Plasma (PRP) versus Platelet Rich Fibrin (PRF) scaffolds in regenerative endodontic treatment of immature necrotic permanent maxillary central incisors: A double blinded randomized controlled trial. *Saudi Dental Journal* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 32(5):224-231 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S101390521930642X>
- 36.** Yang F, Sheng K, Yu L, Wang J. Does the use of different scaffolds have an impact on the therapeutic efficacy of regenerative endodontic procedures? A systematic evaluation and meta-analysis. *BMC Oral health* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 24(1):319 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12903-024-04064-5>
- 37.** Alghofaily M, Almaná A, Alrayes J, Lambarte R, Weird M, Alsalleh F. Chitosan–Gelatin Scaffolds Loaded with Different Antibiotic Formulations for Regenerative Endodontic Procedures Promote Biocompatibility and Antibacterial Activity. *J Funct Biomater* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 15(7):186 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11278440/>
- 38.** Liu H, Lu J, Jiang Q, Haapasalo M, Qian J, Tay F, Shen Y. Biomaterial scaffolds for clinical procedures in endodontic regeneration. *J Bioactive Materials* [Internet] 2022 [Consultado 21 agosto 2024]; 21(1):257-277 Disponible en: <https://mail.cro-https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X21004679>
- 39.** Lee H, Liang C, Liao L, Tian W. Advances in research on stem cell-based pulp regeneration. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 18(1):931-940 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13770-021-00389-2>
- 40.** Kim S. A Cell-Based Approach to Dental Pulp Regeneration Using Mesenchymal Stem Cells: A Scoping Review. *Int J Mol Sci* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 21(9):4357 Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4357>
- 41.** Lin L, Huang T, Sigurdsson A, Kahler B. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. *Int Endo J* [Internet] 2023 [Consultado 21 agosto 2024]; 54(6):887-901 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iej.13471>

42. Galler K, Widbiller M. Cell-Free Approaches for Dental Pulp Tissue Engineering. *Journal of Endodontics* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 46(9):143-149 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0099239920304453>
43. Gopal K, Preetha M. Application of Platelet Rich Plasma and Platelet Rich Fibrin in Dentistry. *Int J Contemp Med Research* [Internet] 2021 [Consultado 21 agosto 2024]; 8(5):7-14 Disponible en: [https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr\\_3438\\_v1.pdf](https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr_3438_v1.pdf)
44. Hotwani K, Sharma K. Platelet rich fibrin - a novel acumen into regenerative endodontic therapy. *Restor Dent Endod* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 39(1):1-6 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916499/>
45. Kharchi A, Milne N, Kanagasingam S. Regenerative Endodontic Procedures, Disinfectants and Outcomes: A Systematic Review. *Primerary Dental Journal* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 9(4):10-19 Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050168420963302>
46. Aksel H, Albanyan H, Bosaid F, Azim A. Dentin Conditioning Protocol for Regenerative Endodontic Procedures. *Journal of Endodontics* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 46(8):1099-1104 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0099239920303447>
47. Dos Reis A, Toledo P, Nunes G, Ferreira P, Rahimnejad M, Dal R, Abreu L, et al. Citric Acid Conditioning as an Alternative to EDTA for Growth Factors Release and Stem Cell Response in Regenerative Endodontics: A Systematic Review of In Vitro Studies. *Journal of Endodontics* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 50(2):129-143 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0099239923007240>
48. Vieira W, Kitamura G, De Almeida R, De Almeida J, Gomes B, Ferraz C, Marciano M, et al. Effect of EDTA Activation on Blood Clot Structure in Regenerative Endodontics: A Scanning Electron Microscopy Study. *Journal of Endodontics* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 50(2):173-180 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0099239923008051>

- 49.** Parolia A, Feghali M, Ricci C. Regeneration in Endodontics with Clinical Cases. *Bioceramics in Endodontics* [Internet] 2024 [Consultado 21 agosto 2024]; 6(1):12-25  
Disponibile en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119898474.ch6>
- 50.** Ribeiro J, Munchow E, Bordini E, Da Rosa W, Bottino M. Antimicrobial Therapeutics in Regenerative Endodontics: A Scoping Review. *Journal of Endodontics* [Internet] 2020 [Consultado 21 agosto 2024]; 49(9):115-127  
Disponibile en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S009923992030443X>

## ANEXOS

### ANEXO 01: TIPO DE ANÁLISIS Y UMBRALES PARA OBTENCIÓN DE TESAURUS DE INVESTIGADORES ALTAMENTE PRODUCTIVOS

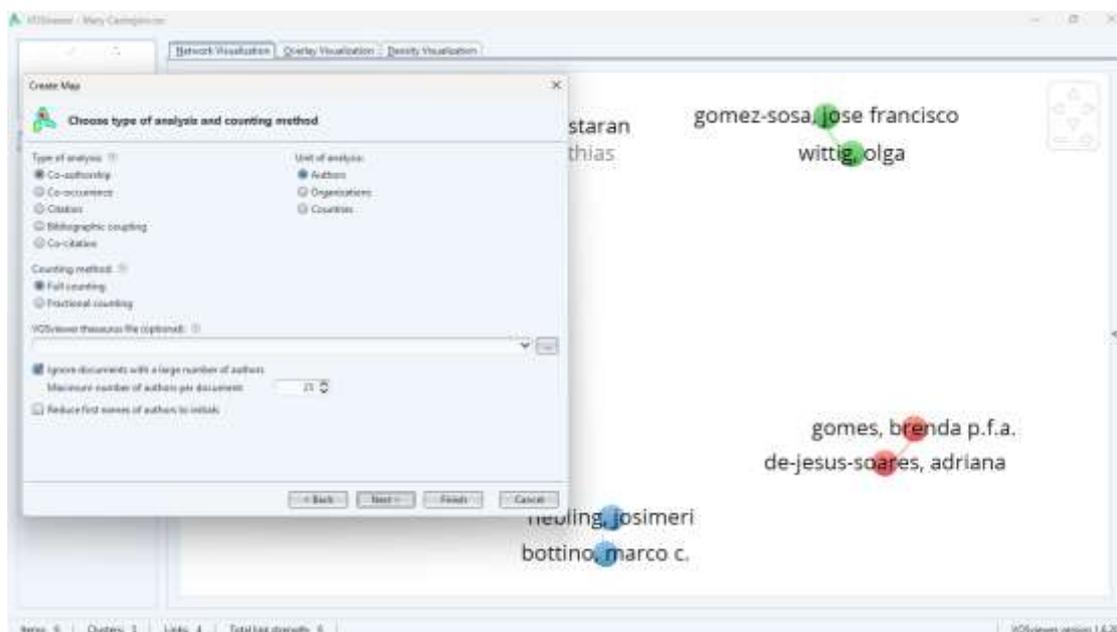


Figura 8: Tipo de análisis: Co-autoría; Unidad de análisis: Autores; Método de conteo: Conteo total (Ignorar documentos con más de 25 autores)

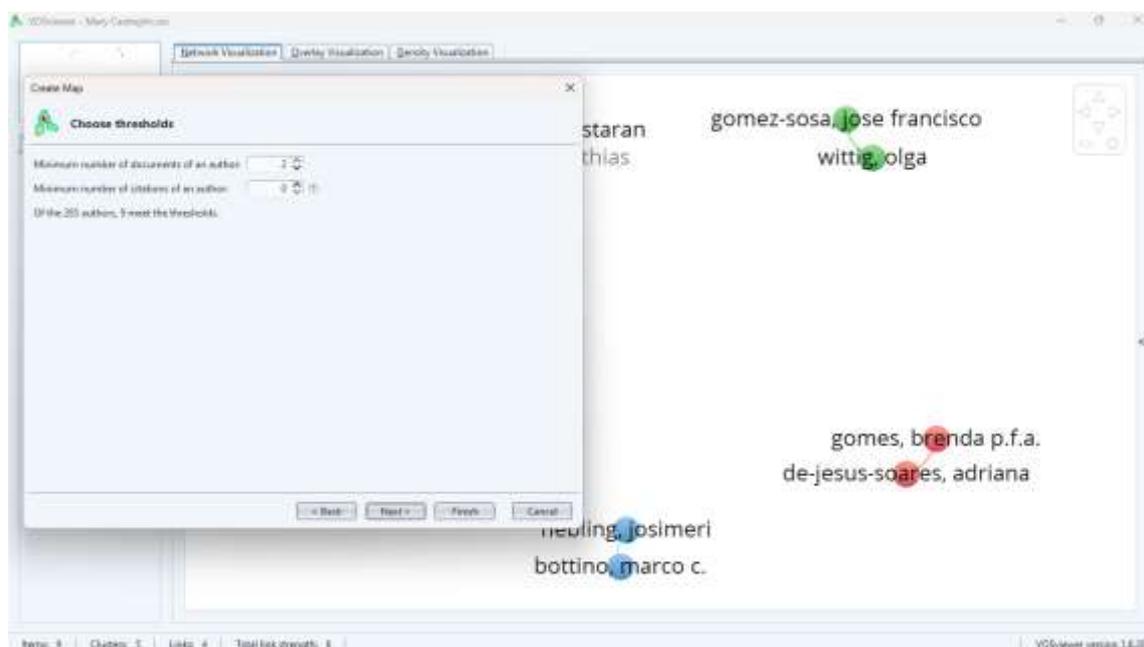


Figura 9: Mínimo de documentos por autor: 2; Mínimo de citas por autor: 0; Umbrales: 9 umbrales de 285 autores.

## ANEXO 02: TIPO DE ANÁLISIS Y UMBRALES PARA OBTENCIÓN DE TESAUS DE REVISTAS DE MAYOR IMPACTO

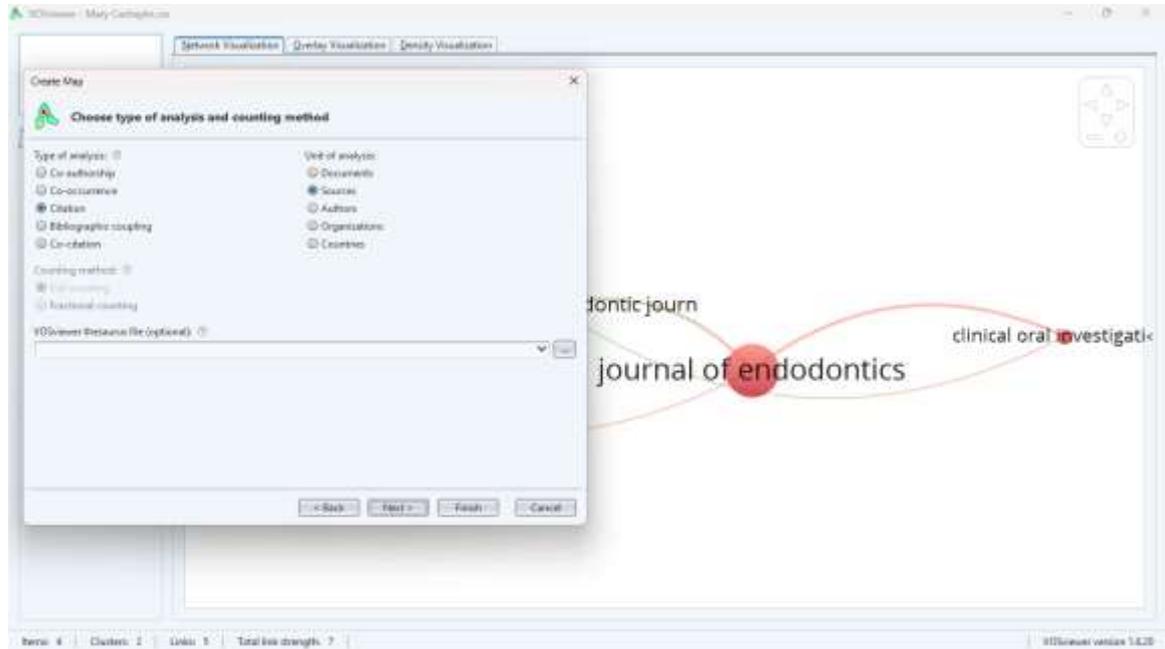


Figura 10: Tipo de análisis: Citaciones; Unidad de análisis: Fuentes/Revista; Método de conteo: Conteo total

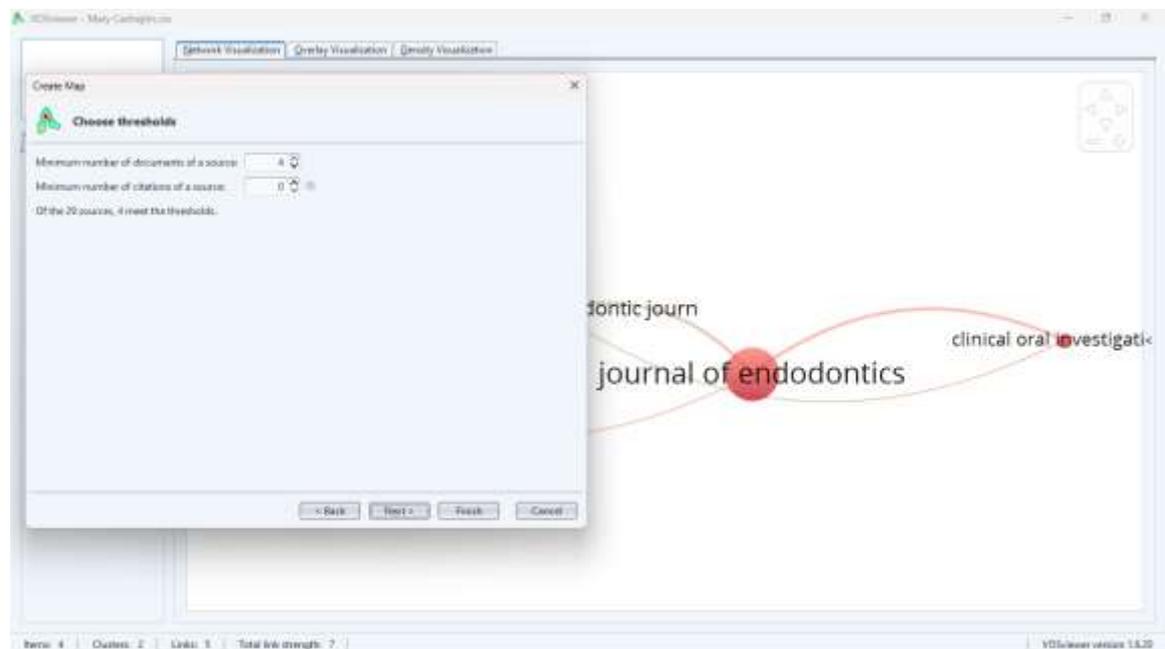


Figura 11: Mínimo de documentos por revista: 4; Mínimo de citaciones por revistas: 0; Umbrales: 4 umbrales de 29 Fuentes/Revistas

### ANEXO 03: TIPO DE ANÁLISIS Y UMBRALES PARA OBTENCIÓN DE TESAUSOS DE PAÍSES MÁS INFLUYENTES

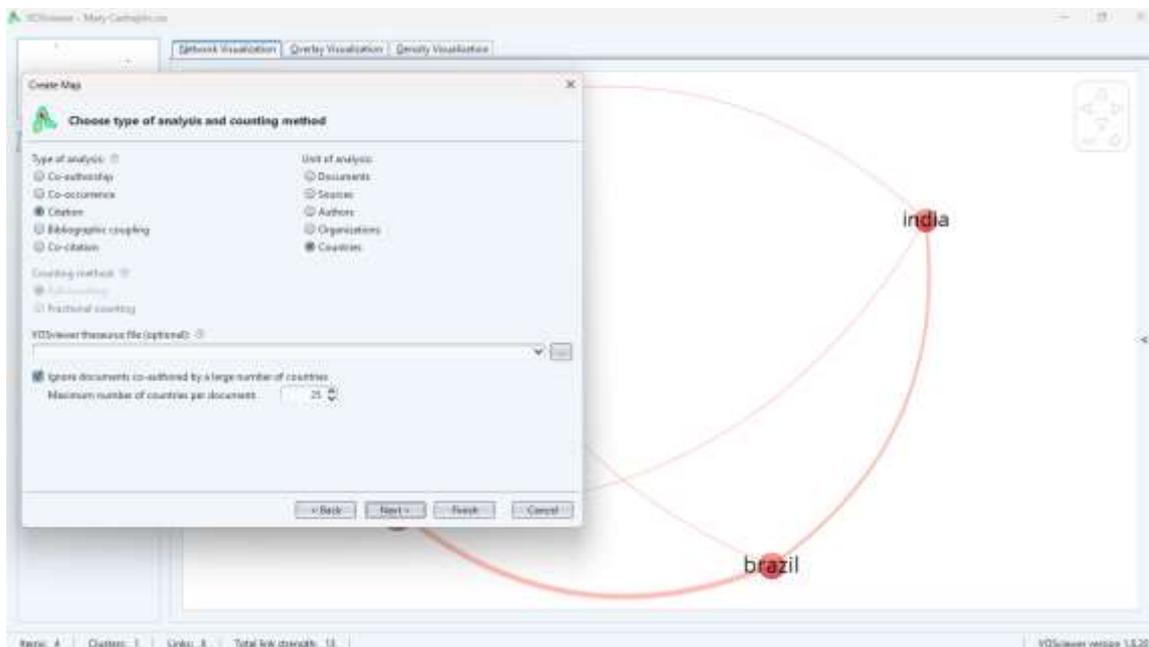


Figura 12: Tipo de análisis: Citaciones; Unidad de análisis: Países; Método de conteo: Conteo total (Ignorar documentos con más de 25 países en co-autoría)

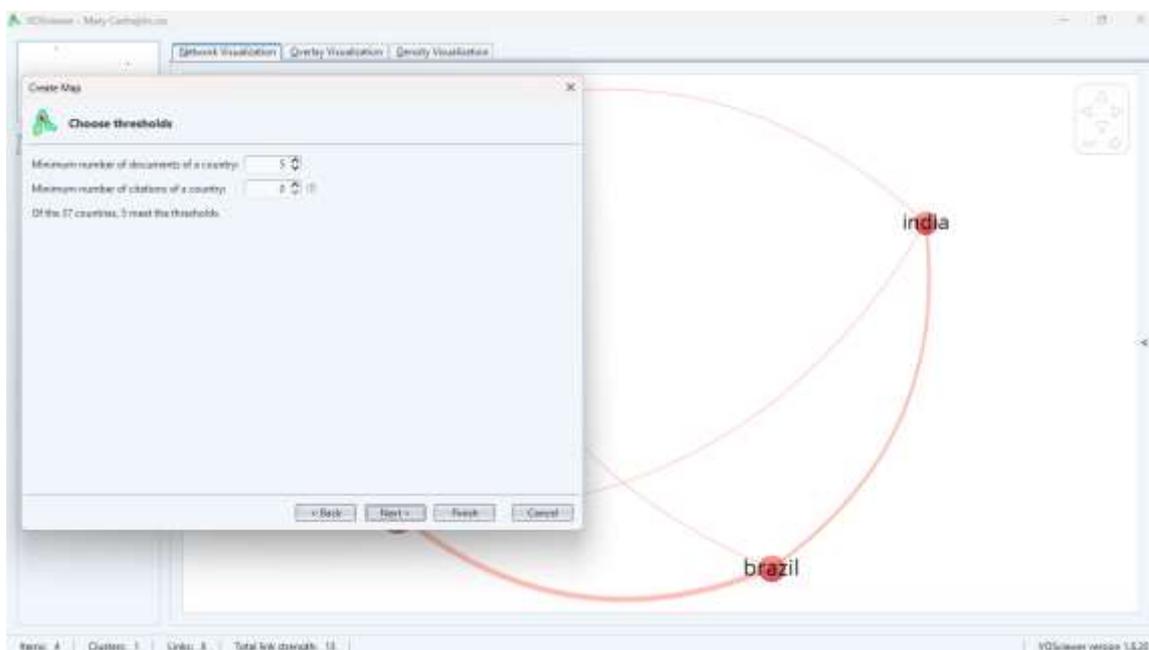


Figura 13: Mínimo de documentos por países: 5; Mínimo de citas por países: 0; Umbrales: 5 umbrales de 37 países

## ANEXO 04: TIPO DE ANÁLISIS Y UMBRALES PARA OBTENCIÓN DE TESAuros DE INSTITUCIONES MÁS INFLUYENTES

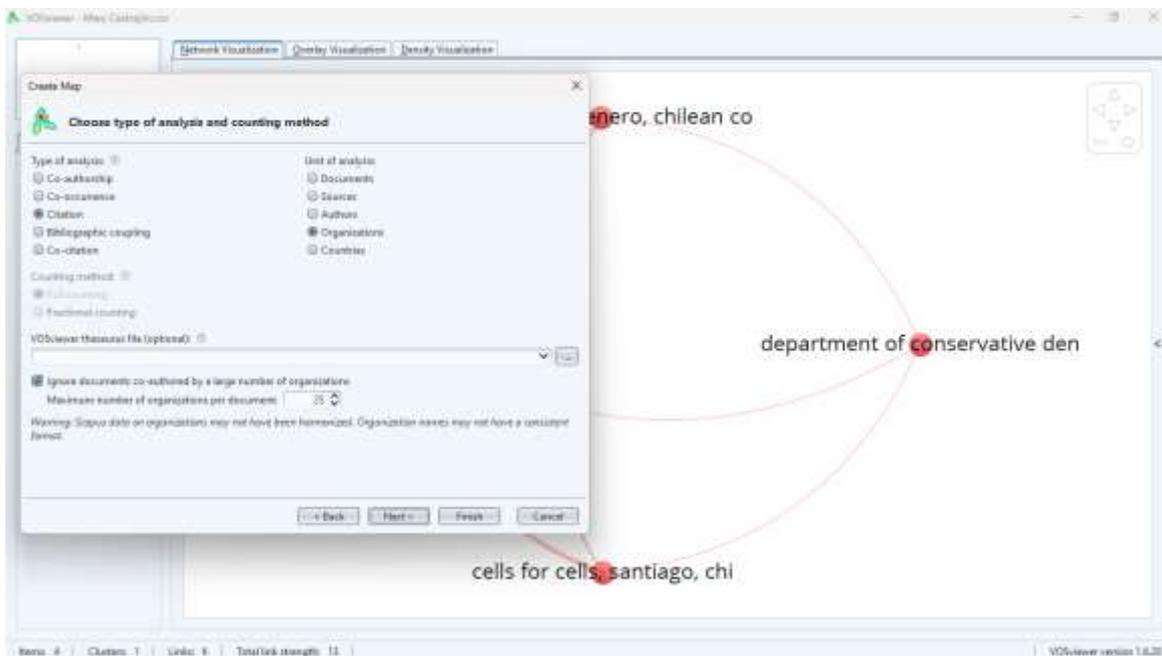


Figura 14: Tipo de análisis: Co-autoría; Unidad de análisis: Organizaciones; Método de conteo: Conteo total (Ignorar documentos con más de 25 organizaciones en co-autoría)

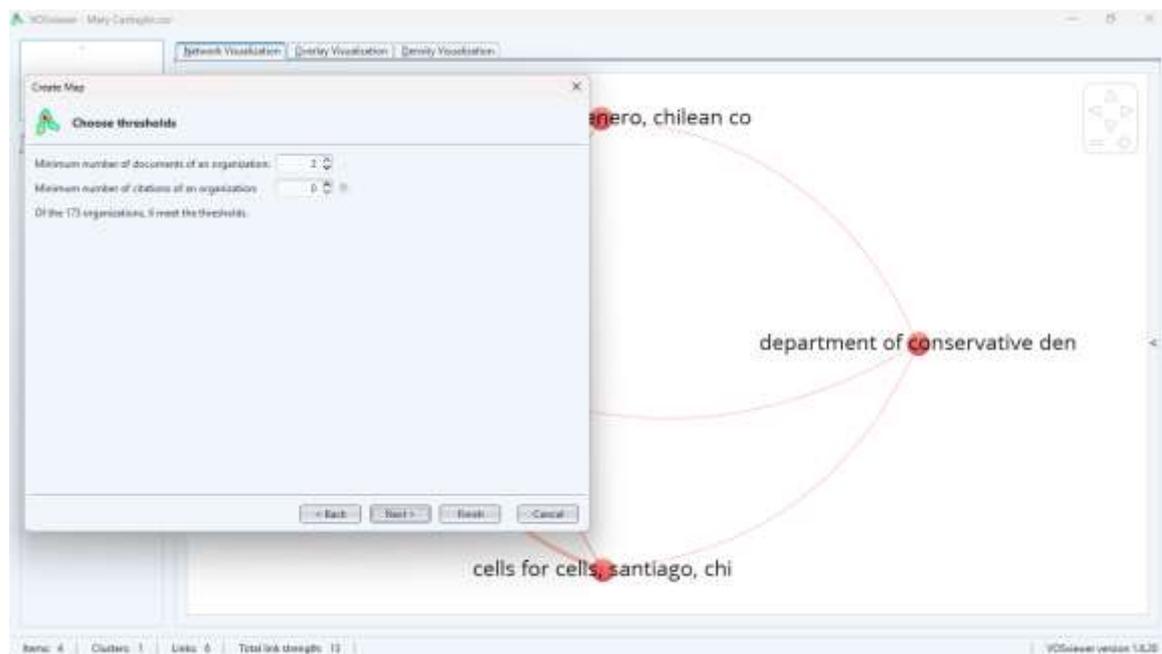


Figura 15: Mínimo de documentos por organizaciones: 2; Mínimo de citas por organizaciones