

Actualización sobre la Evidencia Histológica de los Tejidos Formados Mediante Terapia de Regeneración Pulpar Guiada

Update on Histological Evidence of Tissue Formed by Guided Pulp Tissue Regeneration

Felipe Gómez Estol*

GOMEZ, E. F. Actualización sobre la evidencia histológica de los tejidos formados mediante terapia de regeneración pulpar guiada. *Int. J. Med. Surg. Sci., 3(2):881-888, 2016.*

RESUMEN: La finalidad de la endodoncia regenerativa es restablecer la función de la pulpa normal en dientes traumatizados, necróticos o infectados, convirtiendo a un diente no vital en uno vital nuevamente. Sin embargo, aún los resultados son imprevisibles. El objetivo de esta revisión fue recopilar y sintetizar la información disponible sobre la evidencia histológicas de los tejidos del complejo pulpo dentinario formados a través de la terapia de regeneración de tejido guiada. Se realizó una investigación basada en la búsqueda en MEDLINE utilizando filtros de tiempo (2011-2016) y palabras clave "Pulp", "Dentin", "Regeneration", "Tissue" and "Histologic". La búsqueda arrojó alrededor de 140 artículos; los de interés fueron seleccionados y descargados a texto completo. Los estudios más alentadores respecto a la regeneración de tejido guiada han sido descritos en reportes de caso de dientes inmaduros con diagnóstico de pulpitis irreversible en el cual al estudio histológico se observaron células tipo odontoblastos. Sin embargo, no existen estudios con seguimiento a largo plazo sobre este tipo de terapia. Algunos protocolos de tratamiento pueden dar lugar a resultados no deseados e impredecibles. Se requieren esfuerzos para mejorar y actualizar las estrategias de endodoncia regenerativa para que sea aplicada de un modo biológicamente eficaz y seguro para salvar los dientes.

PALABRAS CLAVE: Endodoncia; Regeneración; Regeneración tisular guiada; Evidencia histológica; Regeneración dentinaria; Regeneración pulpar.

INTRODUCCIÓN

El complejo pulpo dentinario es el sistema encargado de mantener la vitalidad del diente, responder frente a estímulos y mantener su funcionalidad. Histológicamente, este complejo está conformado por odontoblastos que sintetizan dentina, numerosos fibroblastos, células mesenquimáticas indiferenciadas, una matriz extra celular rica en colágeno tipo I, sustancia amorfa compuesta por glicoproteínas y proteoglicanos, vasos sanguíneos y fibras nerviosas (Dhillon *et al.*, 2016).

Durante los últimos 10 años ha sido de gran interés el desarrollar una terapéutica

endodóntica que permita regenerar estos tejidos del complejo pulpo dentinario, el cual es perdido por diferentes causas (Chen *et al.*, 2015).

La regeneración endodóntica se define como el conjunto de procedimientos biológicos desarrollados para reemplazar el tejido pulpo dentinario dañado (Murray *et al.*, 2007). Dentro de este concepto existen dos terapéuticas en estudio: la Ingeniería de tejidos, que combina el uso de factores externos como células mesenquimáticas, morfógenos y scaffolds para ser colocados dentro del diente, y la regenera-

*Cirujano Dentista. Programa de Especialización en Endodoncia. Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

ción guiada de tejidos, que se basa en la inducción del sangrado en el canal radicular con la posterior formación de un coágulo de sangre, con o sin ayuda de factores externos (Yang, 2013). En esta última, al inducir el sangrado a partir del tejido periapical, estimula la migración de células mesenquimáticas de la zona periapical (papila apical), acompañadas de factores de crecimiento, lo que posibilita la diferenciación de las células mesenquimáticas hacia fenotipos celulares como similares a fibroblastos, cementoblastos y osteoblastos (Lin *et al.*, 2014).

En la búsqueda de nuevas terapéuticas se ha hecho imprescindible la realización de estudios *in vitro* e *in vivo* en animales y humanos con posteriores estudios histológicos que permitan conocer la efectividad de las terapias y los tipos de tejidos formados (Hargreaves *et al.*, 2008; Iohara *et al.*, 2011; Murray, 2007; Nakashima & Huang, 2013; Rosa *et al.*, 2013; Torabinejad *et al.*, 2015).

El objetivo de esta revisión fue recopilar y sintetizar la información disponible sobre la evidencia histológica de los tejidos del complejo pulpo dentinario formados a través de la terapia de regeneración de tejido guiada.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a través de la plataforma Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), en la cual a través de las estrategias de búsqueda "Pulp AND Regeneración AND Histologic AND Tissue" y "Pulp AND Dentin AND histologic AND regeneration". Se estableció un límite temporal de 5 años (entre 2011 y 2016).

La estrategia de búsqueda "Pulp AND Regeneración AND Histologic AND Tissue" arrojó la existencia de 91 artículos. Se leyeron los resúmenes de cada artículo, y se seleccionaron a aquellos que mencionaron haber obtenido formación de tejidos en estudios *in vitro* e *in vivo* en animales o humanos.

La estrategia de búsqueda "Pulp AND Dentin AND histologic AND regeneration", arrojó la existencia de 51 artículos. Se realizó la

lectura de sus resúmenes y fueron seleccionados como se mencionó anteriormente. Se eliminaron los artículos duplicados resultantes de ambas búsquedas. Los artículos de interés fueron seleccionados y descargados a texto completo.

RESULTADOS

En los años 1960, Nygaard-Ostby *et al.* comenzaron a realizar experimentos clínicos en humanos, en los cuales los canales radiculares infectados fueron tratados y desinfectados para luego producir mecánicamente el sangrado de los tejidos periapicales formando un coágulo de sangre, a partir del cual se buscaba la regeneración de tejidos. Estos estudios mostraron que los tejidos formados eran principalmente tejido conectivo y en menor frecuencia tejido tipo cemento radicular (Andreasen & Bakland, 2012).

Estudios en animales y humanos no han podido demostrar la formación de tejido tipo pulpar con presencia de odontoblastos con secreción de pre-dentina en los canales radiculares, a excepción de aquellos estudios en los cuales se han trasplantado células mesenquimáticas acompañadas de scaffolds en donde se ha observado histológicamente la presencia de células tipo odontoblastos en dientes de animales (Iohara *et al.*; Chen *et al.*) o en fragmentos de dientes humanos implantados en animales (Chen *et al.*).

Terapias de revascularizaciones utilizando plasma rico en plaquetas y coágulos de sangre de forma independiente en hurones, con su posterior estudio histológico, muestran la formación de un tejido de tipo oseo irregular, en combinación con tejido conectivo con numerosa presencia de vasos sanguíneos, fibroblastos y células inflamatorias (Torabinejad *et al.*).

Análisis histológicos realizados en estudios que utilizaron perros, a quienes se les realizó terapia de regeneración pulpar guiada por coágulo de sangre y aplicación de MTA, se observó la formación de tejido tipo cemento, tipo hueso y tejido conectivo, con ausencia de odontoblastos (Wang *et al.*, 2010; Yang).

Estudios clínicos han demostrado regeneración de tejido pulpar, obteniendo favorables resultados clínicos y radiográficos, observándose engrosamiento de paredes canaliculares, cierre apical y resolución de infecciones periapicales en dientes inmaduros (Torabinejad *et al.*) (Fig. 1). En el año 2001 Iwaya *et al.* publicaron en "The Journal of Dental Traumatology" la evolución favorable de un diente en desarrollo tratado con pasta antibiótica doble en combinación con debridamientos repetitivos. Los resultados obtenidos fueron el término del desarrollo radicular, cierre apical y respuestas positivas a las pruebas de vitalidad (Dhillon *et al.*)

Shimizu *et al.* (2012) reportaron el caso de un diente inmaduro con diagnóstico de pulpitis irreversible sometido a terapia de revascularización, en el que histológicamente se describió luego de tres semanas de tratamiento la presencia de células tipo odontoblasto ordenadas, tejido conectivo pobre en fibras, múltiples vasos sanguíneos con células sanguíneas y alrededor del ápice tejido epitelial tipo restos de Malassez.

Estudios histológicos de dientes inmaduros necróticos humanos tratados con terapias de revascularización, combinados

con aplicación de pasta antibiótica y posterior aplicación de MTA han corroborado lo que en 1961 planteaba Nygaard-Ostby, demostrando la ausencia de tejido pulpar con odontoblastos, pero si se observo la presencia de tejido conectivo rico en colágeno, un tejido tipo cemento irregular y desorganizado, semejante a un tejido tipo óseo (Lei *et al.*, 2015; Beccera *et al.*, 2014; Shimizu *et al.*, 2013).

Martin *et al.* (2013) reportaron un caso en el cual los resultados histológicos de un diente inmaduro tratado con revascularización más un scaffolds de plasma rico en plaquetas fueron la formación de tejidos con un mayor contenido de tipo cemento radicular y oseo, y en menor proporción tejido conectivo (Fig. 2)

Torabinejad & Faras (2012) reportaron el caso de un diente inmaduro que fue sometido a terapia de regeneración guiada sin inducir sangrado apical, combinada con aplicación previa antibiótica y posterior aplicación de plasma rico en plaqueta y MTA, el cual mostró al estudio histológico la presencia de tejido conectivo, tejido tipo cemento y oseo. Además, el diente respondió a las pruebas de sensibilidad de frío y electricidad.

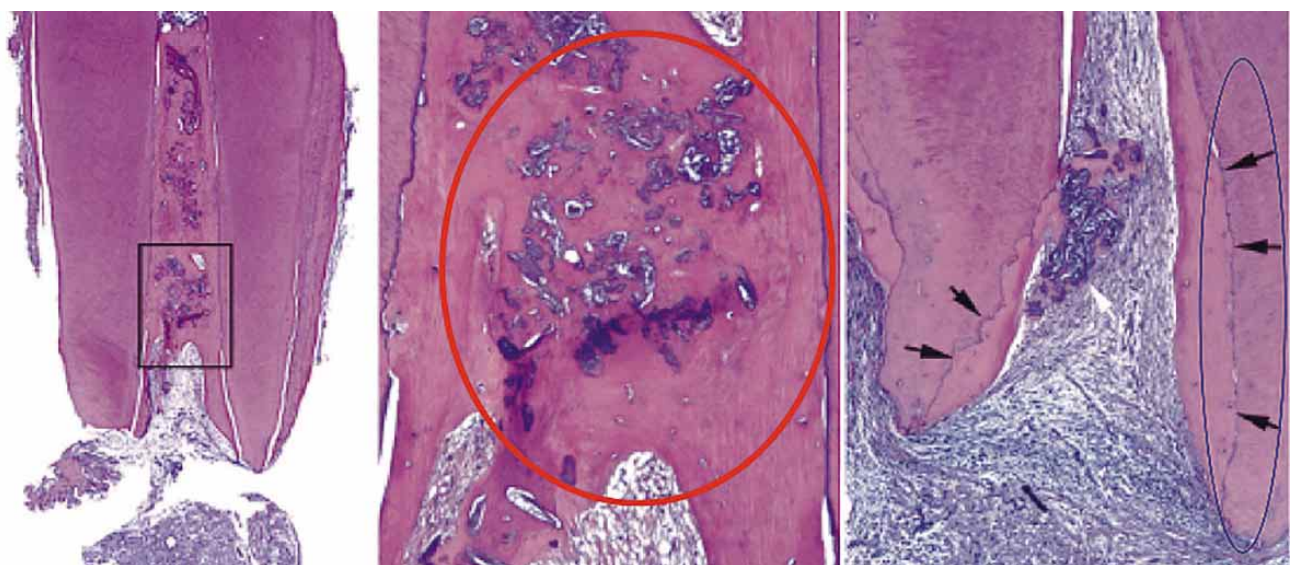


Fig. 1. Sección histológica que muestra la formación de hueso ectópico dentro del canal radicular, con ausencia de una capa de odontoblastos y la formación de una capa de cemento en sobre la superficie dentinaria a nivel apical (flechas negras). Imágenes tomadas y modificados de Martin *et al.* (2013)

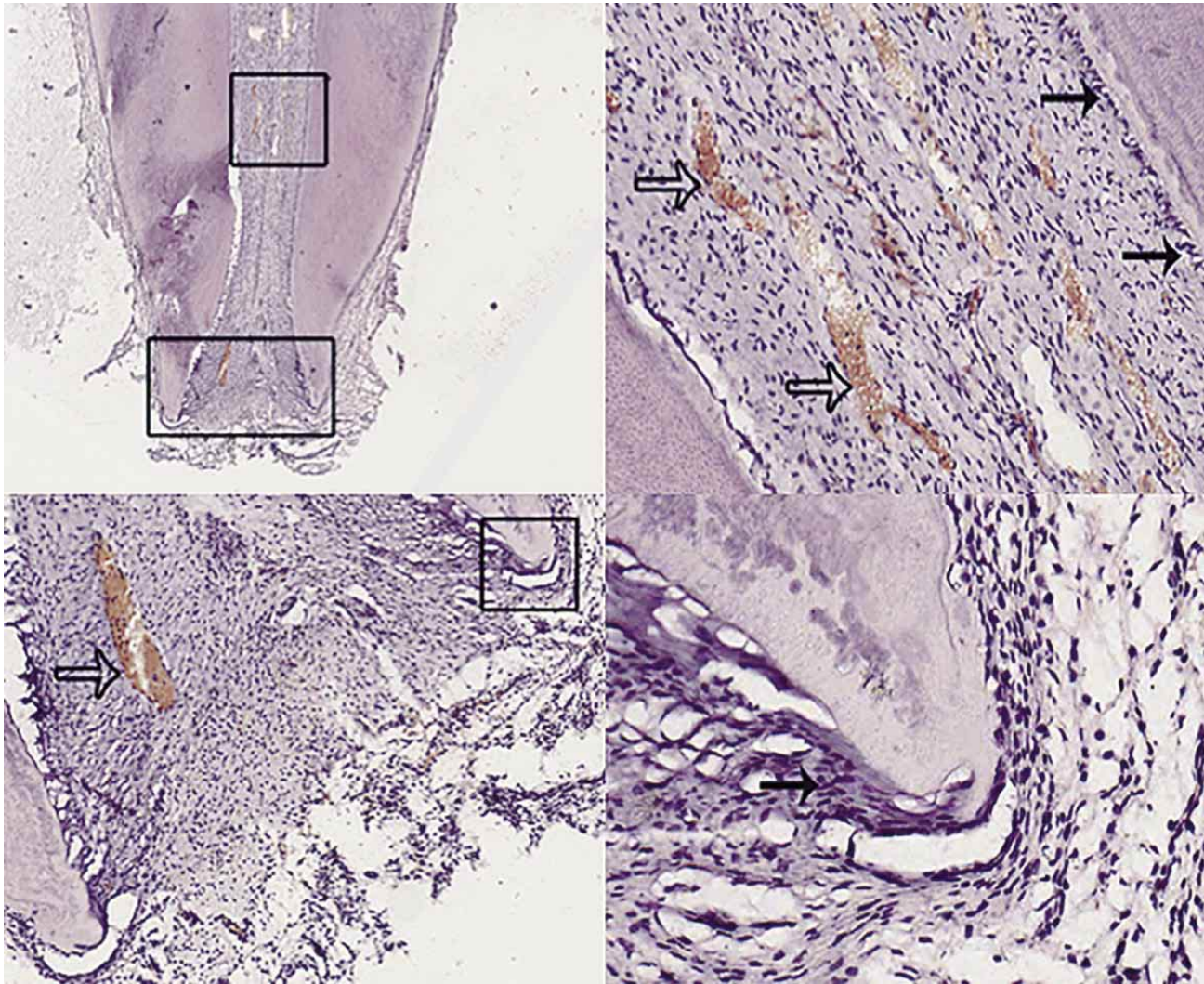


Fig. 2. Corte histológico de diente con pulpitis irreversible con terapia de revascularización. En la imagen se observa la formación de tejido conectivo y vasos sanguíneos, una línea de células tipo odontoblasto, junto a la mantención de epitelio en foramen apical. Imagen tomada y modificada de Shimizu *et al.* (2012).

DISCUSIÓN

La regeneración endodóntica, tiene por objeto devolver la estructura y función de los tejidos pulpaes. Este proceso de regeneración, replica en gran medida los procesos que se producen durante la formación pulpar, en la etapa de embriogénesis, es cual es común en las diferentes especies. Este desarrollo filogenético ha permitido avanzar en el estudio de terapias regenerativas utilizando diferentes modelos animales, obtenidos resultados clínicos e histológicos que son en parte extrapolables a la especie humana.

El complejo pulpo dentinario se origina desde el ectomesenquima, el cual a través de una serie de interacciones moleculares entre células, transformaciones, migraciones y diferenciaciones logra dar forma y funcionalidad a esta compleja unidad. La formación de los diferentes tejidos pulpo-dentinarios provienen de células troncales o mesenquimáticas, las cuales derivan de estructuras embrionarias específicas. Estas células se caracterizan por ser pluripotentes, es decir tener la capacidad de diferenciarse en presencia de ciertas condiciones y estímulos, lo cual las hace ad-

quirir funciones específicas transformándose en células diferenciadas que suelen ser de su mismo origen embriológico. A partir de la diferenciación de éstas se comienza a dar origen a las células estructurales y funcionales específicas de los tejidos como son el odontoblasto, cementoblasto, osteoblasto y fibroblasto. Con el tiempo se han estudiado y descrito los diferentes tipos de células mesenquimáticas (derivadas de la pulpa dental, papila apical y ligamento periodontal) con sus respectivos potenciales de diferenciación hacia otras células, siendo esto, sin duda alguna, lo que ha impulsado el desarrollo de las terapias basadas en la regeneración pulpar.

Con la terapia de regeneración de tejido guiada se induce el sangrado de los tejidos periapicales del diente, permitiendo que células mesenquimáticas con potencial de diferenciación en células odontogénicas, puedan ingresar al canal radicular y ser inducidas a través de señales moleculares a diferenciarse. En la sangre hay señales moleculares de diferentes tipos (conocidos como factores de crecimiento y factores transcritores). Este tipo de moléculas también existen de origen sintéticos, como por ejemplo el MTA o Hidróxido de Calcio, que ha ciertas concentraciones cumplen la misma función. Las moléculas inductoras de diferenciación tienen la capacidad de generar la expresión de ciertas proteínas o inducir el desarrollo de nuevas funciones, actuando estas como ARNm en las células o simplemente uniéndose a receptores específicos (Wang *et al.*; Yang). Así, cuando la terapia de revascularización es acompañada con un scaffold que proporciona mayor cantidad de morfógenos o factores de crecimiento, los resultados histológicos pueden ser distintos (Martín *et al.*). Por otra parte, la inducción del sangrado junto con promover la llegada de células mesenquimáticas y liberación de factores de crecimiento de la zona busca la creación de un scaffold natural. La sangre es un tejido rico en fibrina que generan un entramado de fibras por medio de la cual las células pueden desplazarse y obtener factores de crecimiento, favoreciendo la migración y la diferenciación.

Para poder avalar esta terapéutica se debe tener conocimiento sobre los tejidos formados y sus mecanismos. Por ello, este tipo

de terapias se deben realizar estudios histológicos, los cuales nos permiten conocer las características de los tejidos formados. Los estudios realizados en animales y en humanos, con posteriores análisis histológicos de los tejidos, muestran que no hay una inducción de células mesenquimáticas que se diferencien en odontoblastos a través del uso de MTA e inducción de sangrado. La mayoría de los hallazgos de los estudios experimentales y de reporte de casos fueron tejidos tipo cemento, tejido tipo óseo y tejido conectivo (Iohara *et al.*; Chen *et al.*; Torabinejad *et al.*; Wang *et al.*, 2010; Yang; Dhillon *et al.*; Shimizu *et al.*, 2012; Lei *et al.*; Beccera *et al.*, 2014; Shimizu *et al.*, 2013; Martin *et al.*; Torabinejad & Faras).

La explicación de la formación de este tipo de tejido se puede obtener de manera por la presencia de células mesenquimáticas y factores de crecimiento en los tejidos estimulados en la terapia. El tejido del ligamento periodontal se define histológicamente como un tejido conectivo denso, irregular, rico en fibras colágeno tipo I y III, elastina, oxitalánicas y reticulares. En el encontramos fibroblastos, las cuales son células diferenciadas responsables sintetizan fibras colágenas y la matriz amorfa de la matriz extracelular. El fibroblasto es una célula que juega un rol fundamental en el desarrollo de la pulpa dental y de los vasos sanguíneos durante el periodo embrionario y en la reparación de tejidos. Esta célula tiene la característica de liberar FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) el cual tiene la capacidad de activar células de su alrededor para generar nuevos tejidos. El fibroblasto también presenta la característica de sintetizar fibronectina y ácido hialurónico, componentes fundamentales de la matriz extracelular para la migración e inducción de células, jugando un rol importante en la angiogénesis. Por su parte la matriz amorfa forma parte de la matriz extracelular, y está conformada por moléculas como glucosaminoglicano, proteoglicanos y glicoproteínas (Dhillon *et al.*). Cabe recordar que es a partir de estas moléculas que se generan inducciones y ARNm con capacidad de síntesis de proteínas con funciones específicas como por ejemplo el Shh producida solo durante el periodo embrionario con funciones críticas para la odontogénesis.

Esta información hace bastante lógico creer en la posibilidad de regenerar tejido pulpar. Si lo llevamos a la práctica vemos que al inducir el sangrado de los tejidos periapicales primero estamos accediendo al tejido conectivo que forma el ligamento periodontal. En el encontramos células mesenquimáticas propias de este tejido (cuyas siglas en inglés es PDLSCs), las cuales están a la espera de señales químicas que las activen. Estas células provienen histológicamente del saco dental, el cual dará origen a tejidos como el cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. Al tener este origen podemos entender por que su potencial de diferenciación es a células odontogénicas, lo cual las hace altamente capaz de formar tejidos dentales de este tipo. Una diferencia importante de conocer es que los odontoblastos, a diferencia de los fibroblastos, derivan de la papila dental. Si a esto agregamos que hay fibras colágenas, un scaffold natural de sangre, liberación de Factores de crecimiento como FGF, Factores de Crecimiento Derivado de Plaquetas, TGF- β , y Factor de Crecimiento Vascular Endotelial, entre otros, se puede explicar la formación de tejido tipo cemento, oseo y conectivo dentro del canal radicular. También se puede entender por que en algunos experimentos utilizando esta terapia se evidencio células rojas, propias de la angiogénesis atribuibles a la acción del fibroblasto y su FGF. Sorprendente es lo obtenido en el reporte de caso del diente inmaduro con diagnóstico de pulpitis irreversible en el cual se logro observar presencia de células tipo odontoblasto al cabo de 3 semanas y media, junto con fibras colágenas y vasos sanguíneos. Este hallazgo sin duda alguna mantiene la esperanza en este tipo de terapia

Es interesante mencionar que la mayoría de las evidencias histológicas en humanos registradas en esta revisión son de reporte de casos de dientes inmaduros asociados a lesiones periapicales con diagnóstico de necrosis pulpar. En el caso de los dientes inmaduros debemos recordar que estos aún se encuentran en las etapas de odontogénesis e histodiferenciación, participando un gran número de células mesenquimáticas de la papila apical (cuyas siglas en inglés son SCAP). Estas células se describen con un potencial de mineralización mejor que las células mesenquimáticas de la pulpa dental y con un potencial de diferencia-

ción hacia células odontogénicas, osteogénicas y adipogénicas. La razón por la cual estas células no se han diferenciado en odontoblastos y posiblemente sí en otro tipo de célula es interesante de analizar y responder. A su vez es razonable plantear que el problema está ocurriendo en la inducción de éstas pudiendo ser cuestionado el MTA en dientes inmaduros con necrosis pulpar. Esto podría explicar por que en la mayoría de los reporte de casos de dientes inmaduros tratados con terapia de regeneración de tejido guiada se encontraron tejidos tipo cemento, tipo oseo y tipo conectivo, mientras que en un diente inmaduro con reporte de pulpitis irreversible utilizando la misma metodología de tratamiento si se observaron células tipo odontoblasto.

Cabe mencionar que los resultados de los tratamientos de dientes inmaduros con necrosis pulpar reportados fueron exitosos en cuanto al termino de desarrollo radicular, eliminación de la lesión periapical y cierre apical. No se menciono en ningún reporte sintomatología dolorosa, ni reabsorción osea o algún tipo de rizálisis, a excepción del caso en que se encontró tejido tipo epitelial a nivel del apice, del cual no se sabe cual hubiese sido su comportamiento a mayor tiempo. Esto sin duda es algo interesante ya que lo que se podría esperar de un diente en desarrollo y con tanto potencial de diferenciación es la formación de células clastos, lo cual no ha sido descrito clínica ni radiográficamente. Al mismo tiempo recordar que en la zona del foramen apical, existen los restos epiteliales de Malassez, los cuales son células epiteliales derivadas del ectodermo presentes en la vaina epitelial radicular, que por falta de apoptosis, estas quedan presentes con un gran potencial de diferenciarse en tejidos de origen epitelial. A pesar de esto no se han descrito reabsorciones oseas ni de cemento, lo cual nos hace pensar que los elementos con que se trabaja en esta terapia no logran estimular a este tipo de células.

CONCLUSIÓN

La terapia de regeneración de tejido guiada realizada en dientes inmaduros con lesiones apicales ha mostrado ser efectiva en estimu-

lar el termino de desarrollo radicular, cierre apical y neoformación osea de tejidos periapicales, encontrando en todos los casos ausencia de odontoblastos, ausencia de preentina, presencia de tejido tipo cemento (el cual termina de formar las raíces), tejido tipo oseo irregular, tejido de tipo conectivo con indicios de angiogénesis y algunas células inmunes, que normalmente forman parte del tejido conectivo pulpar como células migratorias. No existe evidencia de como se comportan estos dientes a largo plazo, ya que todos los exámenes histológicos de dientes

fueron por exodoncias ejecutadas a no más de 3 años posterior a la terapia.

Los estudios más alentadores respecto a la regeneración de tejido guiada fueron descritos en el único reporte de caso de dientes inmaduros con diagnóstico de pulpitis irreversible en el cual al estudio histológico se observaron células tipo odontoblastos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES. Es autor no manifiesta que exista algún conflicto de interés en este trabajo.

GOMEZ, E. F. Update on histological evidence of tissue formed by guided pulp tissue regeneration. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(2):881-888, 2016.

SUMMARY: The goal of regenerative endodontics is to reinstate normal pulp function in traumatized, necrotic and infected teeth that would result in reestablishment of their functions, but still fail to re-establish real pulp tissue and give unpredictable results. The aim of this review was to compile and synthesize available information on the histological evidence of tissue pulp-dentinal complex formed through guided tissue regeneration. A web-based research on MEDLINE was done using filter terms Review, published in the last 10 years and Dental journals. Keywords used for research were "Pulp", "Dentin", "Regeneración", "Tissue" and "Histologic". The search yielded about 140 articles; the interest were selected and downloaded in full text. The most encouraging studies regarding guided tissue regeneration have been described in case reports of immature teeth diagnosed with irreversible pulpitis in which the histology odontoblasts type cells were observed. However, there are no studies with long-term follow up on this type of therapy. Some treatment protocols might result in undesired and unpredictable outcomes. Efforts are required to improve and update existing regenerative endodontic strategies to make it an effective, safe, and biological mode to save teeth.

KEY WORDS: Endodontics; Regeneration; Guided tissue regeneration; Histological evidence; Dentine regeneration; Pulp regeneration.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andreasen, J. O. & Bakland, L. K. Pulp regeneration after non-infected and infected necrosis, what type of tissue do we want? A review. *Dent. Traumatol.*, 28(1):13-8, 2012.
- Becerra, P.; Ricucci, D.; Loghin, S.; Gibbs, J. L. & Lin, L. M. Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *J. Endod.*, 40(1):133-9, 2014.
- Chen, Y. J.; Zhao, Y. H.; Zhao, Y. J.; Liu, N. X.; Lv, X.; Li, Q.; Chen, F. M. & Zhang, M. Potential dental pulp revascularization and odonto-/osteogenic capacity of a novel transplant combined with dental pulp stem cells and platelet-rich fibrin. *Cell Tissue Res.*, 361(2):439-55, 2015.
- Dhillon, H.; Kaushik, M. & Sharma, R. Regenerative endodontics-Creating new horizons. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 104(4):676-85, 2016.
- Hargreaves, K. M.; Giesler, T.; Henry, M. & Wang, Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *J. Endod.*, 34(7 Suppl):S51-6, 2008.
- Iohara, K.; Imabayashi, K.; Ishizaka, R.; Watanabe, A.; Nabekura, J.; Ito, M.; Matsushita, K.; Nakamura, H. & Nakashima, M. Complete pulp regeneration after pulpectomy by transplantation of CD105+ stem cells with stromal cell-derived factor-1. *Tissue Eng. Part A.*, 17(15-16):1911-20, 2011.

- Lei, L.; Chen, Y.; Zhou, R.; Huang, X. & Cai, Z. Histologic and Immunohistochemical Findings of a Human Immature Permanent Tooth with Apical Periodontitis after Regenerative Endodontic Treatment. *J. Endod.*, 41(7):1172-9, 2015.
- Lin, L. M.; Ricucci, D. & Huang, G. T. Regeneration of the dentine-pulp complex with revitalization/revascularization therapy: challenges and hopes. *Int. Endod. J.*, 47(8):713-24, 2014.
- Martin, G.; Ricucci, D.; Gibbs, J. L. & Lin, L. M. Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J. Endod.*, 39(1):138-44, 2013.
- Murray, P. E.; Garcia-Godoy, F. & Hargreaves, K. M. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J. Endod.*, 33(4):377-90, 2007.
- Nakashima, M. & Huang, G. T. *Pulp and dentin regeneration*. In: Huang, G. T. & Thesleff, I. (Eds.). Stem cells in craniofacial development and regeneration. Hoboken, Wiley-Blackwell, 2013.
- Rosa, V.; Zhang, Z.; Grande, R. H. & Nör, J. E. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals. *J. Dent. Res.*, 92(11):970-5, 2013.
- Shimizu, E.; Jong, G.; Partridge, N.; Rosenberg, P. A. & Lin, L. M. Histologic observation of a human immature permanent tooth with irreversible pulpitis after revascularization/regeneration procedure. *J. Endod.*, 38(9):1293-7, 2012.
- Shimizu, E.; Ricucci, D.; Albert, J.; Alobaid, A. S.; Gibbs, J. L.; Huang, G. T. & Lin, L. M. Clinical, radiographic, and histological observation of a human immature permanent tooth with chronic apical abscess after revitalization treatment. *J. Endod.*, 39(8):1078-83, 2013.
- Torabinejad, M. & Faras, H. A clinical and histological report of a tooth with an open apex treated with regenerative endodontics using platelet-rich plasma. *J. Endod.*, 38(6):864-8, 2012.
- Torabinejad, M.; Milan, M.; Shabahang, S.; Wright, K. R. & Faras, H. Histologic examination of teeth with necrotic pulps and periapical lesions treated with 2 scaffolds: an animal investigation. *J. Endod.*, 41(6):846-52, 2015.
- Wang, X.; Thibodeau, B.; Trope, M.; Lin, L. M. & Huang, G. T. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J. Endod.*, 36(1):56-63, 2010.
- Yang, M. Regenerative Endodontics: A New Treatment Modality for Pulp Regeneration. *JSM Dent.*, 1(2):1011, 2013.

Dirección para Correspondencia:
Felipe Gómez Estol
Programa de Especialización en Endodoncia
Facultad de Odontología
Universidad de La Frontera
Pabellón L, Campus Andrés Bello
Av. Francisco Salazar 01145
Temuco - CHILE

Email: pipego@gmail.com

Recibido : 23-06-2016
Aceptado: 25-06-2016