

REGENERACIÓN ENDODÓNTICA CON CELULAS MADRE

Autor: Dra. Elizabeth Santiago Dager, especialista de segundo grado en Estomatología General Integral, Profesor Asistente. Máster en urgencias estomatológicas. Policlínico “30 de noviembre”, Santiago de Cuba. Cuba. Correo electrónico: elizabeth.santiago@medired.scu.sld.cu

Coautores: Dra. Niurka LaO Salas, Dra. Nelaines Ocaña Fontela.

RESUMEN

El tratamiento de dientes con rizogénesis incompleta y necrosis pulpar representa grandes desafíos para la terapia endodóntica. El panorama actual está encaminado a la regeneración del complejo pulpar. Los procedimientos de regeneración endodóntica proponen el control de la infección con un mínimo de instrumentación y abundante irrigación. Varios protocolos han sido propuestos con pequeñas variantes, sin un consenso entre los autores. El presente trabajo describe y discute los tres principales protocolos y sus variantes, especificando los puntos más oscuros de una terapia que está siendo muy apasionante en el campo de la endodoncia y cuyos avances proporcionan beneficios inestimables a toda la población.

Palabras clave: regeneración endodóntica, revascularización, células madre.

INTRODUCCIÓN

El daño pulpar como consecuencia de traumatismos o caries en dientes inmaduros puede conducir a la pérdida de vitalidad y a la detención del desarrollo radicular, dando como resultado raíces cortas con paredes muy delgadas y un mayor riesgo de fractura, dificultando así el tratamiento de conductos.¹

El tratamiento clásico propuesto en estos casos es la apexificación con hidróxido de calcio, cuyo objetivo es promover la formación de una barrera apical, de tal manera que los materiales de relleno pueden estar contenidos dentro del espacio del conducto radicular, para obliterar el foramen y contener el material endodóntico.²

La apexificación con hidróxido de calcio en un diente no vital fue descrito por Kaiser en 1962 y más tarde popularizado por Frank. Desde entonces, la apexificación se convirtió en el protocolo de tratamiento estándar para el tratamiento de dientes inmaduros no vitales. Sin embargo, la apexificación inducida por el hidróxido de calcio tiene varias limitaciones; entre estas tenemos que el hidróxido de calcio debe de reactivarse mensualmente y se puede requerir de 6 a 24 meses para la formación de una barrera mineralizada, esto pudiera desmotivar a los pacientes y dejar el tratamiento inconcluso, además la barrera obtenida a menudo es porosa o discontinua y por lo tanto requiere la obturación del canal radicular, después de la formación de esta barrera, para lograr un sellado hermético del diente.³

Andreasen en el 2002 publicó que una medicación a largo plazo con hidróxido de calcio sólo puede inducir a la formación de una barrera de tejido duro en el ápice, pero no a un mayor desarrollo radicular; además, debilita el diente y predisponen a la fractura. El hidróxido de calcio con su alto pH se sabe que es tóxico para las células vitales y por lo tanto, podría dañar las células con capacidad regenerativa para curar los tejidos periapicales en contacto con el ápice. Al llenar el canal con hidróxido de calcio, se crea una barrera física que impide la migración de células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas en el canal y la regeneración de los tejidos en las paredes laterales dentinarias.³

Cvek en 1992 reportó que cuatro años después de apexificación con hidróxido de calcio, el rango de fracturas osciló entre el 77% de los dientes más inmaduros comparado al 28% de los dientes completamente desarrollados.⁴

Una alternativa a la apexificación tradicional fue la creación de una barrera apical, para prevenir la extrusión del material obturador durante la obturación del conducto con la utilización del mineral trióxido agregado (MTA) devolviendo resistencia coronaria y

reduciendo el riesgo de fractura. Su conveniencia está en el corto periodo de realización, prácticamente en dos sesiones. Su desventaja es que no logra el aumento de espesura de sus paredes.⁵

La conducta ideal para estos casos sería aquella que permitiese la continuidad del desarrollo radicular, engrosamiento de las paredes, además de estimular la regeneración de la función del complejo dentino pulpar, siendo conocido este proceso como Regeneración Endodóntica.⁶

Motivadas por esas fascinantes líneas de desarrollo, las autoras de este artículo se propusieron ahondar en los conocimientos actuales sobre regeneración endodóntica y describir los principales protocolos de tratamiento y sus variantes, así como especificar los puntos más oscuros de una terapia que está siendo muy apasionante en el campo de la endodoncia y cuyos avances proporcionan beneficios inestimables a toda la población, para poder llevar a la práctica las nuevas alternativas terapéuticas innovadoras que constituyen la base de la medicina del futuro.

La regeneración endodóntica, también es conocida como revascularización o revitalización, el primer caso presente en la literatura fue descrito en 1961 por Nygaard-Ostby y Hjortdal, donde demostraron el crecimiento de un tejido conectivo fibroso, dentro del canal radicular en un diente con pulpa necrótica después de la instrumentación y desinfección. Desde entonces, innumerables protocolos clínicos han sido propuestos para la obtención del mejor resultado biológico.⁷

Para que exista regeneración endodóntica, algunos factores deben de ser considerados, como la presencia de células madre (CM), una matriz o andamio, así como la presencia de factores de crecimiento, que van a servir de activadores de las células madres. La creación de este microambiente favorecerá la proliferación y diferenciación de células estaminales, con previo control de la infección del conducto radicular.⁸

Las células madre, también conocidas como células tronco o células estaminales, son las unidades naturales a partir de los cuales pueden diferenciarse todos los tipos de células

del organismo. El desarrollo de técnicas para el aislamiento, cultivo, expansión y diferenciación de CM no solo ha permitido avanzar en el conocimiento de la biología de estas células, sino también evaluar su potencial uso en medicina regenerativa.⁹

En la cavidad bucal se ha encontrado un enorme reservorio de células madre multipotentes, que han sido denominadas CM mesenquimales. Las células madre de la cavidad bucal poseen un potencial de multidiferenciación y, por ende, pertenecen al grupo de las unidades adultas, capaces de formar células con carácter osteodontogénico, adipogénico y neurogénico.¹⁰⁻¹² Varios autores, entre los cuales figuran González et al,¹³ han dedicado especial atención al estudio de las principales células madre en dicha cavidad e identificado 4 grupos: células madre en pulpa de dientes temporales (SHED), células madre en pulpa de dientes permanentes, células madre presentes en espacios periodontales y células madre de la mucosa bucal. Por su parte, Huanget al¹⁴ concuerdan con lo planteado por González et al,¹³ y concluyen en sus investigaciones que existen dos nuevos grupos de células madre en la cavidad bucal: las de la papila apical (SCAP) y las del folículo dental.

Las SCAP han sido usadas con resultados sorprendentes en la regeneración endodóntica de dientes inmaduros con necrosis pulpar. Este proceder incluye la desinfección del canal radicular y la inducción del sangramiento intracanal, el cual introduce células madre originadas en la papila apical, formándose un coágulo sanguíneo, favoreciendo la formación de una matriz de tejido estéril a la cual se le han proporcionado nuevas células, las que pueden crecer y restablecer la vitalidad pulpar. El proceso de revascularización es innovador y en el futuro puede reemplazar tratamientos como la apexificación, como muestran algunos reportes, donde se ha demostrado proveer mejores resultados.¹⁵⁻¹⁶

Constituye una incógnita de cómo estas células sobreviven en medios tan hostiles, como los observados en la inflamación periapical. Una posible explicación es la baja densidad de los vasos sanguíneos de esa región. Trabajos han demostrado que ambientes hipóxicos aumentan la proliferación y el potencial angiogénico de las células madre.¹⁷

Los factores de crecimiento son proteínas que se unen a los receptores de las células actuando como señalizadores para inducir la proliferación y diferenciación celular. Los factores que aparecen con más frecuencia en los procesos de regeneración del complejo dentino pulpar son el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la proteína ósea morfogenética (BMP). Recientes estudios han demostrado que la dentina actúa como un reservorio de estos factores. Una vez inducida su desmineralización por agentes cauterizantes, ácidos o lesiones cariosas, estos factores son liberados ejerciendo un papel clave en la formación de dentina terciaria.^{15,18}

Para que exista regeneración de los tejidos en el interior del canal radicular se hace necesaria una matriz de crecimiento que propicie un ambiente favorable para la organización, proliferación, diferenciación y regeneración celular. El coágulo sanguíneo ha sido recomendado y usado con esta finalidad, de la misma forma el plasma rico en plaquetas (PRP) también está indicado.^{2, 19-24}

Numerosos trabajos presentes en la literatura han propuesto protocolos donde se relatan casos de regeneración endodóntica, destacándose pequeñas variantes entre ellos, de modo que los protocolos básicos podemos resumirlos en tres propuestas:

Banch y Trope²⁵, en 2004 propusieron un protocolo para la regeneración endodóntica que sigue los siguientes pasos:

Acceso endodóntico

Irrigación con 20 ml de hipoclorito de sodio al 5.25 % y 10 ml de peridex.

Secado del canal con puntas de papel absorbentes.

Preparación y colocación de pasta triple antibiótica (PTA), compuesta por metronidazol, ciprofloxacina y minociclina. La pasta debe ser preparada en una consistencia cremosa como la descrita por Hoshino et al²⁶ y aplicada en el canal radicular por medio de un léntulo a una profundidad de 8 mm en el interior del canal radicular.

Sellado de la cavidad.

Reconsulta a los 26 días.

Remoción de la PTA, con irrigación de 10 ml de hipoclorito de sodio al 5.25 %.

Promover una injuria en los tejidos periapicales con instrumentos de pequeño calibre, provocando un sangrado interradicular, con la consiguiente formación del coágulo sanguíneo.

El sangrado debe ser estabilizado a 3mm por debajo de la unión amelocementaria, esperando cerca de 15 minutos para la formación del coágulo a ese nivel con MTA y sellado temporal.

Reconsulta después de 2 semanas.

Sustitución del sellado por una resina compuesta.

Chequeo clínico y radiográfico.

En la literatura existe divergencia en cuanto al tiempo que debe ser mantenida en el conducto la PTA variando de 7 a 35 días.⁶ Sin embargo Hoshino²⁶ demostró que en 24 horas la PTA es capaz de estabilizar el conducto infectado.

Esta técnica entre los inconvenientes que presenta es que produce pigmentaciones en el tejido dentario, atribuida a la minociclina presente en la PTA. Hay autores que sugieren eliminarla o sustituirla por el cefaclor o utilizar un sellador dentinario antes de su colocación. El MTA también puede decolorar la dentina, para evitarlo se puede colocar apical a la zona estética, pero esto decrece el potencial de revitalización en la porción coronaria del canal y disminuye el potencial de engrosamiento de las paredes en la zona cervical. Como solución a esta decoloración, una recromia con perborato de sodio puede ser realizada, disminuyendo los inconvenientes producidos por estas pigmentaciones.⁷

Otros autores ²⁷⁻³², defendieron la utilización del hidróxido de calcio en los protocolos de revascularización, el cual debe de ser realizado siguiendo los siguientes pasos:

Acceso endodóntico

Irrigación con 20 ml de hipoclorito de sodio al 2.5 %

Secado del canal con puntas de papel absorbentes.

Colocación de pasta de hidróxido de calcio con solución salina de 2 a 4 semanas.

Sellado de la cavidad.

Remoción de la pasta de hidróxido de calcio, con irrigación de 10 ml de hipoclorito de sodio al 2.5 %.

Promover una injuria en los tejidos periapicales con instrumentos de pequeño calibre, provocando un sangrado interradicular, con la consiguiente formación del coágulo sanguíneo.

El sangrado debe ser estabilizado a 3mm por debajo de la unión amelocementaria, esperando cerca de 15 minutos para la formación del coágulo a ese nivel con MTA y sellado temporal.

Reconsulta después de 2 semanas.

Sustitución del sellado por una resina compuesta.

Chequeo clínico y radiográfico.

Autores como Bose³³ plantean que la posición del hidróxido de calcio influye en los procesos de regeneración del complejo dentino pulpar, en una investigación se comprobó que cuando el hidróxido de calcio se colocó en la mitad coronal de la raíz, el porcentaje medio de incremento de espesor de las paredes dentinarias fue de 53.8 % y cuando se colocó más allá fue de 3.3 %.

En el 2012 Jadhav, Shah y Logani¹⁹ publicaron un estudio piloto donde se utilizó plasma rico en plaquetas (PRP). El protocolo fue presentado en el siguiente orden:

Acceso endodóntico

Irrigación con 20 ml de hipoclorito de sodio al 2.5 %.

Secado del canal con puntas de papel absorbentes.

Colocación de pasta triple antibiótica con una lima calibre 40.

Restauración coronaria con óxido de zinc reforzado (IRM).

El retorno del paciente debe ocurrir cuando está libre de síntomas. La obtención y preparación del PRP se realiza coleccionando 8 ml de sangre por punción venosa y vertidos en tubos de vidrio esterilizados de 10 ml junto con un anticoagulante (citrato de dextrosa). El frasco fue llevado a la centrífuga a 2400 revoluciones por minutos (rpm) durante 10 minutos para lograr la separación del PRP del plasma pobre en plaquetas. La capa más superficial donde se encuentra el PRP y el plasma pobre en plaquetas fue transferido a otro tubo de ensayo y centrifugado nuevamente a 3600 rpm durante 15

minutos. Al término de este ciclo el PRP estará precipitado en la parte inferior del tubo de vidrio, siendo este mezclado con 1 ml de cloruro de calcio al 10 % para activar las plaquetas y neutralizar la acidez del citrato de dextrosa.

Anestesia infiltrativa sin vasoconstrictor.

Remoción de la PTA.

Producción del sangrado intrarradicular, con un instrumento de pequeño diámetro lacerando los tejidos periapicales.

Introducción del PRP embebido en una esponja de colágeno estéril.

Sellado con ionómero de vidrio.

Chequeo clínico y radiográfico.

Como desventaja de este protocolo el autor cita la remoción de sangre venosa de pacientes jóvenes, pero los argumentos de esta desventaja son insignificantes cuando son comparados con los beneficios que esta técnica trae para el paciente.

En los procedimientos de regeneración endodóntica, algunos autores recomiendan no utilizar limas endodónticas para la limpieza del canal, en vista a que las paredes dentinarias pudieran quedar más frágiles, sugiriendo un abordaje más conservador utilizando sustancias irrigadoras.

Diferentes sustancias irrigadoras han sido propuestas en los protocolos de regeneración, dentro de ellas, la clorhexidina 2 %³⁴, Ácido Etilendiamino Tetra Acético³⁵ (EDTA), e hipoclorito de sodio en diferentes concentraciones al 1.25%³⁶, 2.5%²⁸ y 5.25%³⁷. Estudios in vitro han demostrado la ineficacia de la clorhexidina al 2% en el mantenimiento de la vitalidad de las células potencialmente indispensable en los procesos regenerativos. El EDTA ha demostrado ser un líquido totalmente tolerado por estas células y capaz de liberar los factores de crecimiento presentes en la dentina. Trabajos in vitro en animales han demostrado que altas concentraciones de hipoclorito puede generar defectos desfavorables en los procesos de regeneración.³⁸

Para que exista regeneración endodóntica el diámetro del foramen apical es importante, debe estar entre 0.7 y 3.0 mm, dientes con ápices menores restringen este suministro pudiendo llevar al fracaso de la terapia.⁶

El tiempo de contaminación es importante. Cuanto mayor es el tiempo de necrosis menor será la posibilidad de regeneración, debido a la dificultad de desinfección cuando se presenta un biofilm bacteriano maduro.³⁸

La aplicación de radiografías no estandarizadas para evaluar el aumento de la longitud de la raíz y el espesor de la dentina, debe interpretarse con cautela, porque un cambio ligero en la angulación entre el pre y el postoperatorio puede producir imágenes incoherentes e interpretaciones inexactas.³³

La Asociación Americana de Endodoncia (AAE), publicó en su sitio web³⁹ un protocolo de consenso, formado a partir de los datos de innumerables casos de revascularización en dientes con rizogénesis incompleta, emitiendo las siguientes recomendaciones:

Selección de los casos (Dientes no vitales y ápice inmaduro, espacio pulpar que no necesite pernos para la restauración final y pacientes que cooperen)

Consentimiento informado

Primera cita:

- Enjuague con clorhexidina 0.12%.

- Anestesia local, aislamiento y acceso cameral.

- Copiosa y abundante irrigación con 20 ml de hipoclorito de sodio a bajas concentraciones.

- Secado del conducto.

- Colocación de la PTA o el hidróxido de calcio.

- Sellado

- Reconsulta de 3 a 4 semanas.

Segunda cita:

- Evaluar la respuesta inicial al tratamiento, si existen signos o síntomas de persistencia de la infección, consideraciones adicionales como el tiempo con el antimicrobiano.

- Anestesia con mepivacaina 3%, aislamiento absoluto del diente a tratar.

- Copiosa y abundante irrigación con EDTA, seguida con solución salina.

Secado con puntas de papel.

Provocar sangramiento por sobreinstrumentación.

Detener el sangramiento 3mm por debajo de la unión cemento esmalte.

Colocar CollaPlug en el orificio si fuera necesario.

Colocar 3 a 4 mm de MTA blanco y reforzar con ionómero y restauración permanente.

Seguimiento

Evaluar si existe dolor e inflamación.

Resolución de la zona radiolúcida (de 6 a 12 meses después del tratamiento).

Incremento del ancho de las paredes (de 12 a 24 meses después del tratamiento).

Incremento del largo de la raíz.

La mayoría de los dientes tratados en las publicaciones revisadas, donde aplicaron los procedimientos de regeneración endodóntica, mostraron resolución de los síntomas y signos clínicos, así como de la lesión periapical y se logró el cierre apical, aumento del largo de la raíz y aumento del espesor de la pared dentinaria radicular. Era antes impensable que el tejido de la región periapical de un diente infectado pudiera regenerarse. La gran ventaja de esta terapia es que evita la posibilidad de rechazo inmunológico y la transmisión de patógenos; es una técnica simple y económica.

CONCLUSIONES

El valor de los casos informados en estas publicaciones es la demostración que sugiere que enfoques de tratamiento con bases biológicas pueden ser una solución en el desarrollo y cierre apical de dientes inmaduros no vitales. Constituyendo esta terapia un procedimiento biológico que apunta al remplazo del tejido dañado por un nuevo tejido vital en el complejo pulpo-dentinal, con la restauración de las propiedades funcionales del diente. En nuestro país no existen estudios publicados donde se apliquen los procedimientos de regeneración endodóntica, por lo que consideramos oportuno adaptar los resultados obtenidos internacionalmente a nuestro contexto, aumentando el nivel científico de nuestros profesionales y brindándole un servicio de

mejor calidad a nuestra población, estando a la altura de tratamientos de países desarrollados. Sería necesario continuar la investigación con la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados de alto nivel científico que permitan seguir evaluando esta metodología, buscando terapias más conservadoras, biológicas y holísticas para nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González VM, Madrid KC, Amador EA, Silva-Herzog D, Rodríguez O. Revascularización en dientes permanentes con ápice inmaduro y necrosis pulpar: Revisión bibliográfica. ADM 2014; 71 (3): 110-4
2. Brizuela C, Saint Jean N. Propuesta de un modelo para lograr la revascularización pulpar de un diente inmaduro con periodontitis apical asintomática utilizando fibrina rica en plaquetas: Informe preliminar. Canal Abierto 2011; (24)
3. Palomino M, Mendiola C, Velásquez Z. Revascularización. Nueva alternativa para el tratamiento de dientes inmaduros con pulpa no vital. RevEstomatol Herediana 2011; 21 (2)
4. Cvek M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. EndodDentTraumatol 1992; 8(2):45-55.
5. Cehreli Z, Sesgi S, Uysal S, Turgut M. MTA apical plugs in the treatment of traumatized immature teeth with large periapical lesions. Dental Traumatology 2011; 27 (1): 59-62
6. Sousa T, Deonizio M, Batista A, Kowalczyk A, Sydney G. Regeneração endodôntica: existe um protocolo? RevOdontolBras Central 2013; 22(63)
7. Law Alan. Outcomes of Regenerative Endodontic Procedures. DentClin N Am; 2012(56): 627–637
8. Rendon J, Jimenez CP, Urego PA. Células madres en odontología. Rev CES Odont 2011; 24 (1): 51-8
9. Cardier Montalvo JE. Terapias celulares basadas en el uso de células madres. AvanBiomed 2013; supl 1:51-2
10. Kim R, Mehrazarin S, Kang MK. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Oral and Systemic Diseases. Dent Clin N Am 2012;56(3):651-675
11. Nosrat A, Fouad A. Pulp regeneration in previously infected root canal space. Endodontics Topics. 2013; 28(1):24-37.

12. Betancourt Gamboa K; Barciela Calderón J, Guerra Menéndez J, Cabrera Carballo N. Uso de células madre en el complejo bucofacial. AMC 2012; 16(5).
13. González Orta LJ, Font Rytznér A, De Nova García MJ. Investigación con células madres de origen dentario. Actualización. Gaceta Dental Digital [Internet]. 2011 [acceso 29 de octubre 2013]; (223):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.gacetadental.com/noticia/8337>
14. Huang J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal Stem cells derived from dental tissues vs those from other sources: Their Biology and regenerative medicine. Journal of Dental Research [Internet]. 2009 [citado 22 Marzo 2013]; 88(9):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://jdr.sagepub.com/content/88/9/792.full>
15. Rendón J, Jiménez LP, Urrego PA. Células madre en odontología. Rev CES Odont 2011; 24(1): 51-8.
16. Cohenca N, Paranjpe A, Berg J. Vital Pulp Therapy. Dental Clin N Am 2013; 57: 59-73
17. Misako Nakashima KI, Masashi Murakami. Dental pulp stem cells and regeneration. Endodontic Topics. 2013; 28(4):38-50.
18. Smith A, Scheven B, Takahashi Y, Ferracane J, Shelton R, Cooper P. Dentine as a bioactive extracellular matrix. Oral Biology 2012; 57(2):109-21.
19. Jadhav G, Shah N, Logani A. Revascularization with and without Platelet-rich Plasma in Nonvital, Immature, Anterior Teeth: A Pilot Clinical. J Endod 2012; 38(12): 1581-7
20. 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 2012; 38(6): 864-8
21. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, Lin LM. Histological Findings of Revascularized/Revitalized Immature Permanent Molar with Apical Periodontitis Using Platelet-rich Plasma. J Endod 2013; 39(1): 138-144
22. Torabinejad M, Turman M. Revitalization of Tooth with Necrotic Pulp and Open Apex by Using Platelet-rich Plasma: A Case Report. J Endod 2011; 37(2): 265-268
23. Johns DA, Vidyanath S. Revitalization of Tooth with Necrotic Pulp and Open Apex by Using Platelet-rich Plasma: A Case Report. J Endod 2011; 37(6):743
24. Huang FM, Yang S, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich Fibrin Increases Proliferation and Differentiation of Human Dental Pulp Cells. J Endod 2010; 36(10):1628-32
25. Banchs F, Trope M. Revascularization of Immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? J Endod 2004; 30(4):196-200

- 26.Hoshino E, Kurihara-ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, et al. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. J Endod. 1996; 29(2):125-30.
- 27.Chueh L-H, Huang GTJ. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. Journal of Endodontics. 2006;32(12):1205-13.
- 28.Jung IY, Lee SJ, Hargreaves KM. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. J Endod 2008; 34:876–87.
- 29.Cotti E, Mereu M, Lusso D. Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: report of a case. J Endod 2008; 34:611–6.
- 30.Chueh LH, Ho YC, Kuo TC, et al. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. J Endod 2009; 35:160–4.
- 31.Cehreli ZC, Isbitiren B, Sara S, et al. Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. J Endod 2011; 37:1327–30.
- 32.Iwaya S, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with periradicular abscess after luxation. Dent traumatol 2011; 27(1):55-8.
- 33.Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A Retrospective Evaluation of Radiographic Outcomes in Immature Teeth With Necrotic Root Canal Systems Treated with Regenerative Endodontic Procedures. J Endod 2009; 35:1343–9
- 34.Reynolds K, Johnson JD, Cohenca N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. IntEndod J. 2009; 42(1):84-92.
- 35.Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, Cavender AC, Hartgerink JD, Hecker S, et al. Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. J Endod. 2011; 37(11):1536-41.
- 36.Thomson A, Kahler B. Regenerative endodontics--biologically-based treatment for immature permanent teeth: a case report and review of the literature. Aust Dent J. 2010; 55(4):446-52.
- 37.Nosrat A, Seifi A, Asgary S. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. J Endod. 2011; 37(4):562-7.
- 38.Nosrat SFA. Pulp regeneration in previously infected root canal space. Endodontics Topics. 2013; 28(1):24-37.
- 39.Regenerative Endodontics: Considerations for regenerative procedures. [Internet] American Association of Endodontists [Revisado 2014 4 Agos; citado 2013]. Disponible en: <http://www.aae.org/>

