

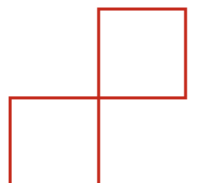


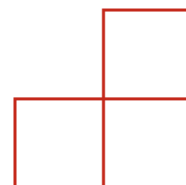
**Universidad  
Europea** VALENCIA

**Grado en ODONTOLOGÍA  
Trabajo Fin de Grado  
Curso 2021-22**

**Aplicaciones clínicas de las células madre  
en regeneración de la pulpa dental:  
revisión sistemática.**

**Presentado por: Maëlys Combes  
Tutor/es: Martin Pérez Leal**





# Aplicaciones clínicas de las células madre en regeneración de la pulpa dental: revisión sistemática.

## Índice de contenidos

<b>Abstract and key words</b> .....	5
<b>Resumen y palabras claves</b> .....	7
<b>Listado de símbolos y siglas</b> .....	9
<b>I. Introducción</b> .....	10
<b>1.1 Patología oral</b> .....	10
<b>1.2 La pulpa</b> .....	10
<b>1.3 Terapia convencional</b> .....	13
<b>1.4 Terapia regenerativa</b> .....	13
<b>1.5 Células madre dentales</b> .....	14
1.5.a Células madre de la pulpa (DPSC) .....	15
1.5.b Células madre del ligamento periodontal (PDLSC) .....	16
1.5.c Células madre de dientes temporales exfoliados (SHED) .....	16
1.5.d Células madre de la papila apical (SCAP) .....	17
1.5.e Células madre del folículo dental (DFPC) .....	18
<b>II. Justificación, Hipótesis y Objetivos</b> .....	20
<b>III. Material y Métodos</b> .....	21
<b>3.1 Criterios de elegibilidad</b> .....	21
<b>3.2 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda</b> .....	22
<b>3.3 Proceso de selección de los estudios</b> .....	22
<b>3.4 Extracción de los datos</b> .....	23
<b>3.5 Valoración de la calidad</b> .....	23
<b>IV. Resultados</b> .....	24
<b>4.1 Selección de estudios: Flow chart</b> .....	24
<b>4.2 Análisis de las características de los estudios revisados</b> .....	26
<b>4.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo</b> .....	26

<b>4.4 Síntesis resultados .....</b>	<b>28</b>
<b>V. Discusión .....</b>	<b>33</b>
<b>VI. Conclusiones .....</b>	<b>38</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>39</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>41</b>

## Abstract and key words

Clinical applications of stem cells in dental pulp regeneration: systematic review.

**Background:** The purpose of the study was to analyze the current clinical applications of stem cells in the repair and regeneration of the dental pulp carried out on humans, to describe the type of stem cells used, and to determine their success, evaluating their efficacy and safety, the benefits and the risks that may lead to the use of stem cells in the regeneration of the pulp as a possible treatment.

**Material and Method:** In March 2022, a systematic review was carried out with the Academic Search Ultimate, Medline Complete and Scopus databases, using the search “(stem cell) AND (dental pulp) AND (regeneration) AND (clinical trial) “. Clinical trials or randomized controlled trials, published from 2012 to 2021, were included and duplicate or animal studies were excluded. The CASPE guide was used to assess the quality and biases of the selected clinical trials. The data extracted from the articles were summarized in tabular form with the following information: title of the article, last name of the first author, year of publication, design of the study, objectives of the study, type of stem cells used, size of the study, duration of the follow-up, the methods of evaluation of the regeneration and conclusions.

**Results:** A total of 5 relevant articles met the inclusion criteria, of which 4 used autologous DPSCs, and 1 used allogeneic human UC-MSCs. A total of 103 patients were counted, of which 65 received an experimental treatment with stem cells and 38 played the role of the control group (healthy patients or receiving conventional treatment). Stem cell therapy supports complete and functional pulpal regeneration with high efficacy and excellent safety in all patients.

**Discussion:** The main benefit of stem cell therapy over conventional treatments is its ability to restore or regenerate pulpal tissue and allow prolonging the life of the tooth, resuming its immunocompetence, dentin apposition and sensory functions. However, there is a lack of data to discover about its mechanism. More research and

randomized clinical trials with a large number of patients and long-term follow-up are needed to establish pulp regeneration using stem cells in routine procedures in dental clinics.

**Conclusions:** The use of stem cells demonstrated both great efficacy and excellent safety in all patients, successfully achieving three-dimensional and functional regeneration of pulp tissue equipped with blood vessels and sensory nerves, without any adverse effects.

**Key words:** Stem cells, dental pulp, regeneration, clinical trial, oral-health.

## Resumen y palabras claves

Aplicaciones clínicas de las células madre en regeneración de la pulpa dental: revisión sistemática.

**Antecedentes:** El propósito del estudio fue analizar las actuales aplicaciones clínicas de las células madre en la reparación y regeneración de la pulpa dental realizadas en humanos, describir el tipo de células madre utilizadas y determinar su éxito, evaluando su eficacia y seguridad, los beneficios y los riesgos que puede conllevar el uso de células madre en la regeneración de la pulpa como posible tratamiento.

**Material y Método:** En marzo 2022 se llevó a cabo una revisión sistemática en los bases de datos Academic Search Ultimate, Medline Complete y Scopus, mediante la búsqueda “(stem cell) AND (dental pulp) AND (regeneration) AND (clinical trial)”. Se incluyeron ensayos clínicos o ensayos controlados aleatorizados, publicados desde 2012 hasta 2021 y se excluyeron los estudios duplicados o sobre animales. Se utilizó de la guía CASPE para la valoración de la calidad y de los sesgos de los ensayos clínicos seleccionados. Los datos extraídos de los artículos se resumieron en forma tabular con las informaciones siguientes: título del artículo, apellido del primer autor, año de publicación, diseño del estudio, objetivos del estudio, tipo de células madre utilizados, tamaño del estudio, duración del evaluación o seguimiento, los métodos de evaluación de la regeneración y conclusiones.

**Resultados:** Un total de 5 artículos relevantes cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales 4 utilizaron DPSC autólogas, y 1 utilizó UC-MSC humanas alogénicas. En total fueron contabilizados 103 pacientes, de los cuales 65 recibieron un tratamiento experimental con células madre y 38 jugaron el papel de grupo control (pacientes sanos o recibiendo tratamiento convencional). El uso de células madre demostró permitir la regeneración pulpar completa y funcional con una gran eficacia y una excelente seguridad en la totalidad de los pacientes.

**Discusión:** El principal beneficio que tiene la terapia con células madre sobre los tratamientos convencionales es su capacidad para restaurar o regenerar el tejido pulpar y permitir prolongar la vida del diente, reanudando sus funciones de inmunocompetencia, de aposición dentinaria y sensoriales. Sin embargo, faltan datos por descubrir sobre su mecanismo. Se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos aleatorizados con un gran número de pacientes y con un seguimiento a larga duración para lograr instaurar la regeneración pulpar mediante células madre en los procedimientos habituales de las clínicas dentales.

**Conclusiones:** El uso de células madre demostró tanto una gran eficacia como una excelente seguridad en la totalidad de los pacientes, logrando con éxito la regeneración tridimensional y funcional del tejido pulpar equipado con vasos sanguíneos y nervios sensoriales, sin ningún tipo de efectos adversos.

**Palabras claves:** Células madre, pulpa dental, regeneración, ensayo clínico, salud oral.



## Listado de símbolos y siglas

CBCT: tomografía computarizada de haz cónico

DFC (Dental Follicle Precursor Cells): células de folículos dentales

DPSC (Dental Pulp Stem Cells): células madre de la pulpa dental

IRM: imagen por resonancia magnética

LDF: Fijometría láser Doppler

MDPSC (Mobilized Dental Pulp Stem Cells): células madre movilizadas de la pulpa dental

MSC (Mesenchymal Stem Cells): células madre mesenquimatosas

PDLS (Periodontal Ligament Stem Cells): células madre del ligamento periodontal

UC-MSC (Mesenchymal stem cells from umbilical cord): Células madre mesenquimales de cordón umbilical

REP: procedimientos de endodoncia regenerativa

RMN: Resonancia magnética nuclear

RVG: imágenes de radiografía digital

SCAP (Stem Cell of Apical Papilla): células madre de la papila apical

SHED (Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth): células madre aisladas de la pulpa humana de dientes deciduos exfoliados

# I. Introducción

## 1.1 Patología oral

La caries dental es una de las enfermedades infecciosas más prevalentes en el mundo, ya que más del 90% de la población mundial ha sufrido caries dental, afectando tanto a adultos como a niños. La ingesta de azúcares y la mala higiene bucal son las principales causas de la caries dental. Sin embargo, unos tratamientos como la quimioterapia, la radioterapia y la ingestión de medicamentos que pueden provocar una sequedad excesiva de la cavidad oral y que afectan a la salivación también son responsables de la caries. La caries dental provoca daños irreversibles en los tejidos mineralizados de los dientes. La caries dental avanzada se caracteriza por una infección bacteriana de la pulpa dental que conduce a la inflamación y necrosis del tejido vital de la pulpa dental. (1)

## 1.2 La pulpa

La pulpa es una masa altamente vascularizada e innervada de tejido conectivo que reside dentro de la cámara pulpar del diente. Varios tipos de células se encuentran en este tejido, tales como: fibroblastos, odontoblastos, histiocitos, macrófagos, mastocitos y células plasmáticas. También contiene una matriz extracelular compuesta de fibras de colágeno y sustancia fundamental. La pulpa forma la capa de dentina de manera uniforme en todas direcciones, así que se modela en la miniaturización del diente y refleja la forma externa del esmalte. (2)

Existen dos regiones principales de la arquitectura pulpar: la central y la periférica. En la periferia de la pulpa, en el área adyacente a la dentina calcificada existen una serie de diferentes capas estructurales. En la interfaz del complejo dentina-pulpa existe una capa de odontoblastos columnares, cuya función principal es el desarrollo de dentina. Aquí, muchos túbulos dentinarios, canales creados por los odontoblastos, se extienden a través de la dentina desde la pulpa hasta el borde del esmalte. Cada uno de estos túbulos contiene un proceso de odontoblasto, una extensión celular de un odontoblasto utilizado para formar la dentina, así como el líquido dentinal. Al igual que el esmalte, la dentina es avascular y estos túbulos son

cruciales para proporcionar una entrada de nutrientes en el líquido intersticial que se originó en los capilares de la pulpa. Debajo de la capa odontoblástica se encuentra la zona libre de células, o zona de Weil, un área rica tanto en capilares como en redes nerviosas. El compartimento periférico más cercano a la zona central es la zona rica en células, una capa rica en fibroblastos y células mesenquimales indiferenciadas que funciona como soporte de la población de odontoblastos por proliferación y diferenciación. Esta capa de células también puede diferenciarse en fibroblastos y macrófagos. (2) El perímetro de la zona central de la pulpa está delimitado por el borde de la capa rica en células. Este cuerpo de tejido es el principal sistema de soporte de la región periférica y contiene grandes vasos y nervios que se extienden hacia la periferia. Similar a las zonas ricas en células, también contiene muchos fibroblastos. (2)

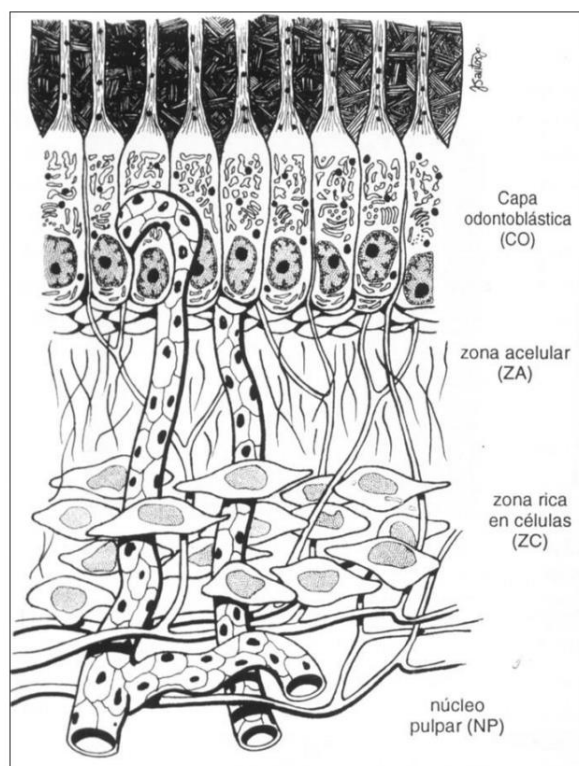


Figura 1: Dibujo esquemático: Histología Pulpar. (3) Capa Odontoblástica, zona acelular (ocupada tanto por los plexos nerviosos y vasculares), zona rica en células (fibroblastos) y núcleo pulpar. Fguera y cols. (2013)

Las cuatro funciones principales de la pulpa son la formación y nutrición de la dentina, así como la inervación y defensa del diente. La formación de dentina por parte

los odontoblastos es una de las funciones más críticas que desempeña la pulpa. La pulpa también juega un papel nutritivo en el apoyo a la dentina con humedad y nutrientes como albúmina, transferrina, tenascina y otros proteoglicanos. El papel defensivo de la pulpa se produce mediante el desarrollo de nueva dentina, que puede proporcionar una barrera entre los irritantes y ralentizar la tasa de caries. Este proceso está mediado por la pulpa, que estimula la acción de los odontoblastos o inicia la producción de otros nuevos para formar este tejido duro necesario. El tipo y la cantidad de dentina producida dependen de numerosos factores, incluida la fuente del daño (patógeno, térmico, químico), la profundidad del daño, su gravedad y la cantidad de área de superficie involucrada. El hecho de que los odontoblastos subrayan la importancia de la pulpa en la formación de dentina no participan en la división celular. En consecuencia, la formación de dentina adicional depende del conjunto de poblaciones mesenquimales indiferenciadas en la zona rica en células para reemplazarlas. (2)

Para resumir, la pulpa dental es el único tejido conectivo blando del diente en medio de estructuras altamente mineralizadas, directamente debajo de la capa de dentina. Denominados como el complejo pulpa-dentina o endodoncio, se origina embrionariamente a partir del ectomesénquima de la cresta neural y constituye fisiológica y funcionalmente una sola unidad. (4) Estos dos tejidos están estrechamente interrelacionados y dependen del desarrollo y la supervivencia de cada uno. (5)

La pulpa es un tejido especializado en el núcleo del diente que contiene vasos sanguíneos, nervios, odontoblastos, fibroblastos y una matriz extracelular que proporciona al diente función neurosensorial y potencial reparador. (2)

La pulpa realiza varias funciones que van desde la respuesta a la agresión y lesión bacteriana, proporcionando sensibilidad neuronal, hasta la transmisión de estímulos mecánicos para la reparación y regeneración. (1) En otras palabras, la pulpa juega un papel indispensable en el mantenimiento de la homeostasis del diente vital. (6)

Sin embargo, la pulpa dental es vulnerable a traumatismos e infecciones, y su capacidad de autorreparación está limitada, por lo que puede sufrir pulpitis o necrosis

irreversibles e interrupción de la dentinogénesis. (6) Por lo tanto, la pérdida de este tejido resulta en la pérdida de vitalidad del diente. (1)

### 1.3 Terapia convencional

Hoy en día la terapia típica de las enfermedades de la pulpa es la endodoncia. Es el tratamiento clínico convencional actual de elección para tratar los dientes permanentes necróticos. Se basa en la pulpotomía, seguida de la obturación de los conductos radiculares con un material de relleno inorgánico que es biológicamente inerte.

Cada año se realizan más de 20 millones de tratamientos de conducto solo en los Estados Unidos y varios millones en todo el mundo. (1) Si bien las tasas de éxito de esta terapia son altas, ese procedimiento conduce a la pérdida de la vitalidad que impacta en el pronóstico general de los dientes. (2,7) El diente se vuelve más susceptible a fallas estructurales y aumenta la probabilidad de infecciones secundarias. (2,7) Además, en el caso de los dientes permanentes inmaduros de los adolescentes jóvenes, la terapia de conducto previene la maduración de los dientes y el desarrollo de la raíz, lo que conduce a estructuras dentales débiles propensas a fracturas de la raíz cervical. (1)

Por lo tanto regenerar en lugar de reemplazar aloplásticamente los tejidos pulpaes es el objetivo final en endodoncia dental. (7)

### 1.4 Terapia regenerativa

A pesar de la variedad de modalidades de restauración y endodoncia convencionales, mantener la funcionalidad de la pulpa dental es necesario para la integridad y longevidad de los dientes. Los enfoques de ingeniería tisular destinada a la regeneración de la estructura dental perdida y del tejido pulpar sería la forma ideal de tratar dientes permanentes necróticos provocadas por lesiones cariosas. (1,8)

Alternativamente, se han establecido procedimientos de endodoncia regenerativa, que incluyen recubrimiento pulpar, pulpotomía parcial, revascularización del conducto radicular y apexificación, que han demostrado ser beneficiosos para mantener o restaurar la viabilidad de los dientes. Entre estas estrategias innovadoras de regeneración, las técnicas basadas en el trasplante de células madre han demostrado ser particularmente prometedoras, ya que muestran un inmenso potencial para reconstruir la estructura histológica compleja de la pulpa dental. Además, estudios preclínicos y clínicos han proporcionado evidencia de neurovascularización, que es fundamental para la regeneración de la pulpa dental vitalizada funcional y tiene un gran valor para la práctica traslacional futura. (6)

Y aunque la mayoría de los estudios que probaron la endodoncia regenerativa mediada por células madre se realizaron utilizando modelos animales, los datos de ensayos clínicos en humanos están disponibles. (7)

### 1.5 Células madre dentales

Las células madre se describieron por primera vez en 1976 por Friedenstein y sus colaboradores, y al final del siglo XX los histoembriólogos Boveri y Haeckel crearon el término de células madre. De manera general, estas células tienen la capacidad característica de dividirse indefinidamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, de forma morfológica y también funcional. (9) Desde el descubrimiento de las células madre, se han aplicado experimentalmente en el tratamiento de una variedad de condiciones médicas con resultados alentadores. Y naturalmente se han creado nuevos objetivos en la regeneración de tejidos enfocados al campo de la Odontología (10)

Las células madre tienen capacidad para autorenovarse, ser clonogénicas y diferenciarse en distintas estirpes celulares, teniendo la capacidad osteo/odontogénica, adipogénica y neurogénica. Existen 5 tipos de células madre de origen dental: células madre de la pulpa dental (DPSC), células madre aisladas de la pulpa humana de dientes deciduos exfoliados (SHED), células madre del ligamento

periodontal (PDLSC), células madre de la papila apical (SCAP), células madre del folículo dentale (DFC). (11)

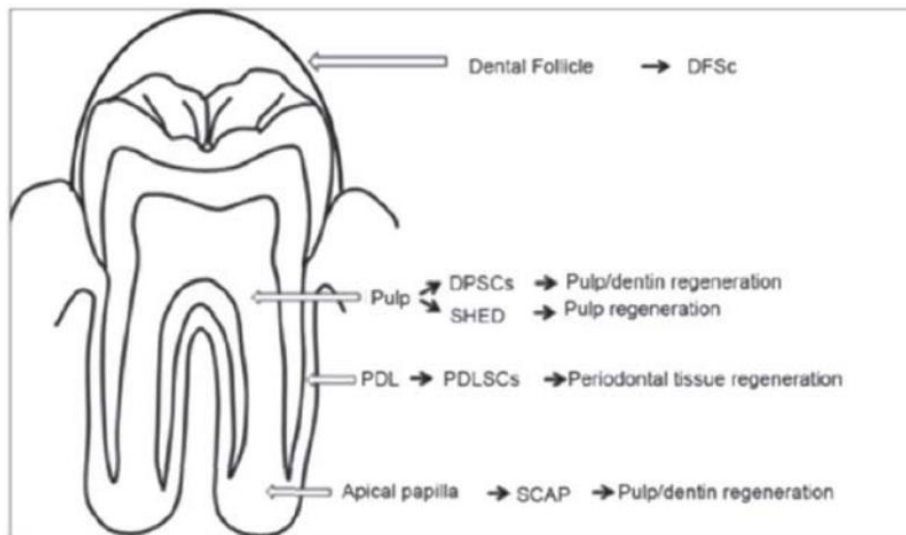


Figura 2: Localización y función de las células madre dentales. (9)

#### 1.5.a Células madre de la pulpa (DPSC)

Fueron las primeras células madre dentarias que se aislaron (Gronthos 2000) en el tejido pulpar de dientes maduros. Tienen características fenotípicas similares a las de las células madre de la médula ósea y poseen propiedades propias de las células madre adultas multipotenciales: autorrenovación, multidiferenciación y regeneración del complejo dentino-pulpar. Estas células madre pulpares representan un stock grande y accesible de células madre posnatales. La producción de DPSC es muy pequeña (1 por 100 de todas las células) y según aumenta la edad del individuo, la disponibilidad de estas células se ve reducida. Se han estudiado sobretodo las células que provienen de terceros molares y dientes supernumerarios. Cabe destacar que, si son aisladas durante la formación de la corona, las DPSC son más proliferativas que si se aíslan más adelante. Fisiológicamente, estas DPSC estarían en el llamado estado de “reposo” cuando no son solicitadas, pero, tan pronto como sufren un ataque (una caries, por ejemplo), se activan y conducen a la curación pulpar mediante la formación de células especializadas llamadas “odontoblast-like”, es decir, juegan el mismo papel que los odontoblastos y reemplazarán a los destruidos durante el ataque. Además tienen ventajas como: el acceso al lugar donde se encuentran estas células es fácil y de

escasa morbilidad, su extracción es altamente eficiente, tienen una gran capacidad de diferenciación, y su demostrada interacción con biomateriales las hace ideales para la regeneración tisular. (11,12)

#### 1.5.b Células madre del ligamento periodontal (PDLSC)

El ligamento periodontal es otra fuente de células madre mesenquimatosa (MSC) adultas en los tejidos dentales y periodontales. Estas PDLSC pueden incluso aislarse de los dientes extraídos. Varios estudios afirman que el ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse tanto hacia cementoblastos como hacia osteoblastos. La presencia de múltiples tipos de células en el periodonto sugiere que las PDLSC mantienen la homeostasis y la regeneración del tejido periodontal. Este ligamento contiene una población de células progenitoras y se ha identificado una población de células madre humanas capaces de diferenciarse en una línea de células mesenquimales y de producir células llamadas "cementoblast-like", adipocitos, y tejido conectivo rico en colágeno tipo I. El potencial de diferenciación de las PDLSC es similar al de las DPSC. Las PDLSC han demostrado su capacidad para regenerar tejidos periodontales (cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar) en modelos animales de experimentación. Un informe reciente sugirió que las características de las PDLSC pueden depender de dos factores:

- La ubicación de su recolección: las PDLSC de la superficie del hueso alveolar muestran una regeneración superior del hueso alveolar en comparación con las PDLSC de la superficie de la raíz.

- la edad del donante: el potencial de diferenciación y la cantidad de células son mejores si el paciente es joven. (11,12)

#### 1.5.c Células madre de dientes temporales exfoliados (SHED)

Son células de la pulpa remanente de los dientes deciduos exfoliados. Los SHED son células madre multipotentes, identificadas como una población de células clonogénicas altamente proliferantes capaces de diferenciarse en una variedad de tipos de células, incluidas las células neurales, los adipocitos y los odontoblastos. Tienen las mismas propiedades que las de la pulpa dental. Además, tienen características que les son propias: la capacidad osteoinductora. Pueden inducir la



formación de una matriz ósea con estructura laminar mediante el reclutamiento de células huésped. Esta propiedad distintiva de los SHED para reparar defectos de formación ósea puede explicarse por la naturaleza de los dientes deciduos, cuya reabsorción radicular se acompaña de formación ósea. Así, no sólo favorecerían la guía eruptiva de los dientes permanentes, también pueden estar involucrados en la inducción ósea durante la erupción del permanente. Las SHED se consideran una importante fuente de células madre de fácil obtención. Los dientes deciduos y los permanentes tienen importantes diferencias en cuanto a su función, proceso de desarrollo y estructura tisular, y al comparar las SHED con las DPSC, se encontró una mayor velocidad de proliferación y una mayor capacidad de especialización. Un revelador ejemplo es el de la existencia de células epiteliales en la pulpa de estos dientes, que podrían jugar un papel importante en la composición epitelial para la reparación o regeneración del diente, ya que sus características morfológicas se correspondían con el fenotipo de células madre epiteliales, pudiendo llegar a expresar marcadores epiteliales. También se ha probado el potencial de las SHED para diferenciarse en células angiogénicas, cuya capacidad de inducción se considera fundamental para cualquier tipo de regeneración con tejido conjuntivo. Es necesario el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) para que las SHED se diferencien hacia células endoteliales. Por lo tanto, los dientes exfoliados pueden ser un recurso único e inesperado para las terapias con células madre, incluido el trasplante autólogo de células madre. (11,12)

#### 1.5.d Células madre de la papila apical (SCAP)

Se han encontrado células madre de la papila apical (SCAP) en el tejido blando en la parte apical de las raíces de los dientes en estado de desarrollo; estas son células madre mesenquimales (MSC). Es interesante destacar que, sin estimulación neurológica, las SCAP se muestran positivas para varios marcadores neurológicos, pero cuando se someten a estimulación neurológica, el número de marcadores aumenta notablemente. Parece que las SCAP son las precursoras de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, mientras que las células madre de la pulpa (DPSC) son, probablemente, las precursoras de los odontoblastos que forman la dentina reparativa. Las SCAP son diferentes DPSC en

términos de menor cantidad de componentes celulares y vasculares que las de la pulpa. Sin embargo, las células de la papila apical proliferan de 2 a 3 veces mejor que las de la pulpa in vitro. (11,12)

#### 1.5.e Células madre del folículo dental (DFPC)

El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea el órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación. Este tejido contiene células madre que forman el periodonto, constituido por cemento, ligamento, hueso alveolar y encía. Los DFSC forman el ligamento periodontal al diferenciarse de los fibroblastos que secretan colágeno e interactúan con las fibras en las superficies del hueso y el cemento adyacente. Las DFPC han sido aisladas de los folículos dentales de los terceros molares impactados y se caracterizan por su rápida unión en cultivo y su capacidad para formar nódulos calcificados compactos in vitro. Las DFSC, como las SCAP, representan células de un tejido en desarrollo y, por lo tanto, podrían exhibir una mayor plasticidad que otras células madre dentales. Son semejantes al resto de células madre de origen dental pero constituyen colonias clonogénicas en menor número que los demás tipos. (11,12)

En resumen, una población de células pulpares particularmente importante son las que residen en el haz neurovascular. (6) Estas células madre de la pulpa, al igual que otras poblaciones de células madre mesenquimatosa (MSC), contribuyen a la homeostasis y remodelación del tejido posnatal, ya que reponen los odontoblastos tras la estimulación para formar dentina secundaria y terciaria / reparadora a lo largo de la vida adulta. (4,6) Poseen características funcionales, como el potencial para la neurogénesis, la angiogénesis y la actividad inductiva neurovascular. Las propiedades de diferenciación neurovascular así como su factibilidad de su obtención hacen de las DPSC y las SHED los candidatos óptimos para la ingeniería del tejido pulpar y la regeneración funcional. (6,8)

Anteriormente, la mayor parte de las investigaciones sobre las células madre se aplicaban en experimentos con animales debido a las dudas que persisten sobre la seguridad y eficacia de dichos tratamientos, así como a las limitaciones éticas. Sin

embargo, estudios clínicos más recientes ofrecen nuevos datos en humanos ya disponibles. (7)

## II. Justificación, Hipótesis y Objetivos

### 2.1 Justificación

El restablecimiento de la funcionabilidad dental siempre ha sido uno de los objetivos de la odontología. En casos de pérdida de material dental natural causada por diferentes factores como caries, traumas, enfermedad periodontal, o bien a causa de la edad, esta pérdida suele substituirse con material artificial que no posee todas las características biológicas importantes del diente natural. Hoy en día la investigación de las células madre como la biotecnología de la medicina regenerativa de los tejidos y órganos dañados está en expansión.

### 2.1 Hipótesis

En la hipótesis que el uso de células madre es/será un tratamiento seguro y eficaz, encontraremos estudios clínicos exitosos de su uso en la regeneración de la pulpa dental.

### 2.1 Objetivos

#### Objetivo general:

El objetivo general de la presente revisión sistemática es analizar las evidencias actuales en la reparación y regeneración de la pulpa dental mediante el uso de células madre comprobando las aplicaciones clínicas realizadas sobre humanos, así como la tipología de células madre empleadas.

#### Objetivos específicos:

- Determinar si el empleo de células madre en la regeneración de la pulpa es una alternativa exitosa a tratamientos convencionales, evaluando su eficacia y su seguridad en los tratamientos.
- Identificar los beneficios y los riesgos que puede conllevar la utilización células madre en la regeneración de la pulpa como posible tratamiento.

### III. Material y Métodos

En la realización de este trabajo se siguió la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses) actualizada de 2020. Esta guía está diseñada principalmente para revisiones sistemáticas que evalúan intervenciones sanitarias. (Anexo 1: guía PRISMA)

#### 3.1 Criterios de elegibilidad

La pregunta de investigación en formato “PICO” (P = problema del paciente / población, I = Intervención, C = Comparación, O = Resultado) en nuestra revisión sistemática fue:

- Población: Pacientes con pulpa comprometida, necrótica o ausente.
- Intervención: El uso de células madre en la regeneración de la pulpa.
- Resultado: La aplicación clínica de células madre es un tratamiento seguro, eficaz y predecible.

Antes de iniciar la búsqueda, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyeron los artículos que cumplían con los siguientes parámetros:

- a. Artículos incluyendo a pacientes sometidos a procedimiento de trasplante de células madre.
- b. Tipos de estudio: ensayo clínico (Clinical Trial) o ensayo controlado aleatorizado (Randomized Controlled Trial).
- c. Artículos publicados desde el día 01/01/2012 hasta el día 31/12/2021 (Last 10 years).
- d. Estudios sobre humanos (Humans).

Se excluyeron los estudios con los siguientes criterios:

- a. Cualquier estudio duplicado.
- b. Estudios en animales.

- c. Estudios de que el tema principal no era la relación entre el uso de células madre y la regeneración de la pulpa.

### 3.2 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática exhaustiva de artículos de la literatura utilizando los tres siguientes bases de datos biomédicas: Academic Search Ultimate, Medline Complete y Scopus, para identificar estudios entre 2012 y marzo 2021, utilizando los siguientes términos MeSH como palabras llaves: “stem cell”, “dental pulp”, “regeneration” y “clinical trial” combinadas con el operador booleano “AND” para la investigación en todas las bases de datos: (“stem cell” [Términos MeSH] AND “dental pulp” [Términos MeSH] AND “regeneration” [Términos MeSH] AND “clinical trial” [Términos MeSH]). No se aplicaron restricciones de idioma en la búsqueda. Se recuperaron estudios adicionales mediante la búsqueda de listas de referencias cruzadas o la búsqueda manual de artículos relevantes.

Base de datos	Búsqueda	Filtros	Numero de artículos	Fecha
Academic Search Ultimate	(stem cell) AND (dental pulp) AND (regeneration) AND (clinical trial)	- desde 2012 hasta 2021 inclusivos	17 resultados	27/02/2022
Medline Complete	(stem cell) AND (dental pulp) AND (regeneration) AND (clinical trial)	- desde 2012 hasta 2021 inclusivos	54 resultados	21/03/2022
Scopus	(stem cell) AND (dental pulp) AND (regeneration) AND (clinical trial)	- desde 2012 hasta 2021 inclusivos	96 resultados	21/03/2022

Tabla 1. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda.

### 3.3 Proceso de selección de los estudios

Los datos fueron revisados de forma independiente por Maëlys Combes y Martin Pérez Leal para la inclusión de los estudios según los criterios de elegibilidad. Primero se eliminaron los registros duplicados, luego se revisaron los títulos y resúmenes de los estudios para asegurarse de que fueran relevantes. Posteriormente,

los estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad se incluyeron mediante evaluación de texto completo.

### 3.4 Extracción de los datos

Los datos de los estudios elegibles se resumieron en forma tabular con la información sobre los siguientes detalles: título del artículo, apellido del primer autor, año de publicación, diseño del estudio, objetivos del estudio, tipo de células madre utilizados, tamaño del estudio, duración del evaluación o seguimiento, métodos de evaluación de la regeneración y conclusiones. Estos datos fueron revisados de forma independiente por Maëlys Combes y Martin Pérez Leal. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión o consultando a un tercer revisor.

### 3.5 Valoración de la calidad

Para la valoración de la calidad de los ensayos clínicos seleccionados, se utilizó de la guía CASPE específica. Hubo que considerar los tres grandes epígrafes siguientes: ¿Son válidos los resultados del ensayo? ¿Cuáles son los resultados? ¿Pueden ayudarnos estos resultados? Por eso están 11 preguntas diseñadas para ayudar a centrarse en esos aspectos de modo sistemático. (Anexo 2: guía CASPE)

## IV. Resultados

### 4.1 Selección de estudios: Flow chart

Las búsquedas en la base de datos identificaron 167 artículos potencialmente relevantes (Academic Search Ultimate: 17 artículos; Medline: 54 artículos; Scopus: 96 artículos). Después de excluir los estudios duplicados (63 artículos), se consideraron 104 artículos para la evaluación de los títulos y resúmenes. Al final de la evaluación de los títulos y resúmenes, se identificaron 14 artículos relevantes para la evaluación del texto completo (Tabla 2.). Finalmente 1 artículo adicional fue recuperado mediante la búsqueda de listas de referencias cruzadas. Un total de 5 artículos relevantes que cumplían con los criterios de inclusión fueron seleccionados previo acuerdo del revisor Martin Pérez Leal (Figura 3).

Nº	Artículos excluidos en la fase de texto completo	Razón de exclusión
1	Adipose Tissue–derived Microvascular Fragments as Vascularization Units for Dental Pulp Regeneration (13)	Estudios en animales
2	Roles of Dental Mesenchymal Stem Cells in the Management of Immature Necrotic Permanent Teeth (14)	Artículos de revisión
3	Tooth Repair and Regeneration: Potential of Dental Stem Cells (15)	Artículos de revisión
4	Angiogenic Hydrogels for Dental Pulp Revascularization (16)	Estudios en animales
5	Microenvironment Influences Odontogenic Mesenchymal Stem Cells Mediated Dental Pulp Regeneration (16)	Artículos de revisión
6	Rigenera® Autologous Micrografts in Oral Regeneration: Clinical, Histological, and Radiographical Evaluations (17)	Artículos de revisión sistemática
7	Angiogenic effect of platelet-rich concentrates on dental pulp stem cells in inflamed microenvironment (18)	Estudios in vitro
8	Pulp Regeneration by 3-dimensional Dental Pulp Stem Cell Constructs (19)	Estudios in vitro
9	Evaluation of the Biodistribution of Human Dental Pulp Stem Cells Transplanted into Mice (20)	Estudios en animales
10	The effects of human platelet lysate on dental pulp stem cells derived from impacted human third molars (21)	Estudios in vitro

Tabla 2. Motivos de exclusión de artículos en la fase de full-text



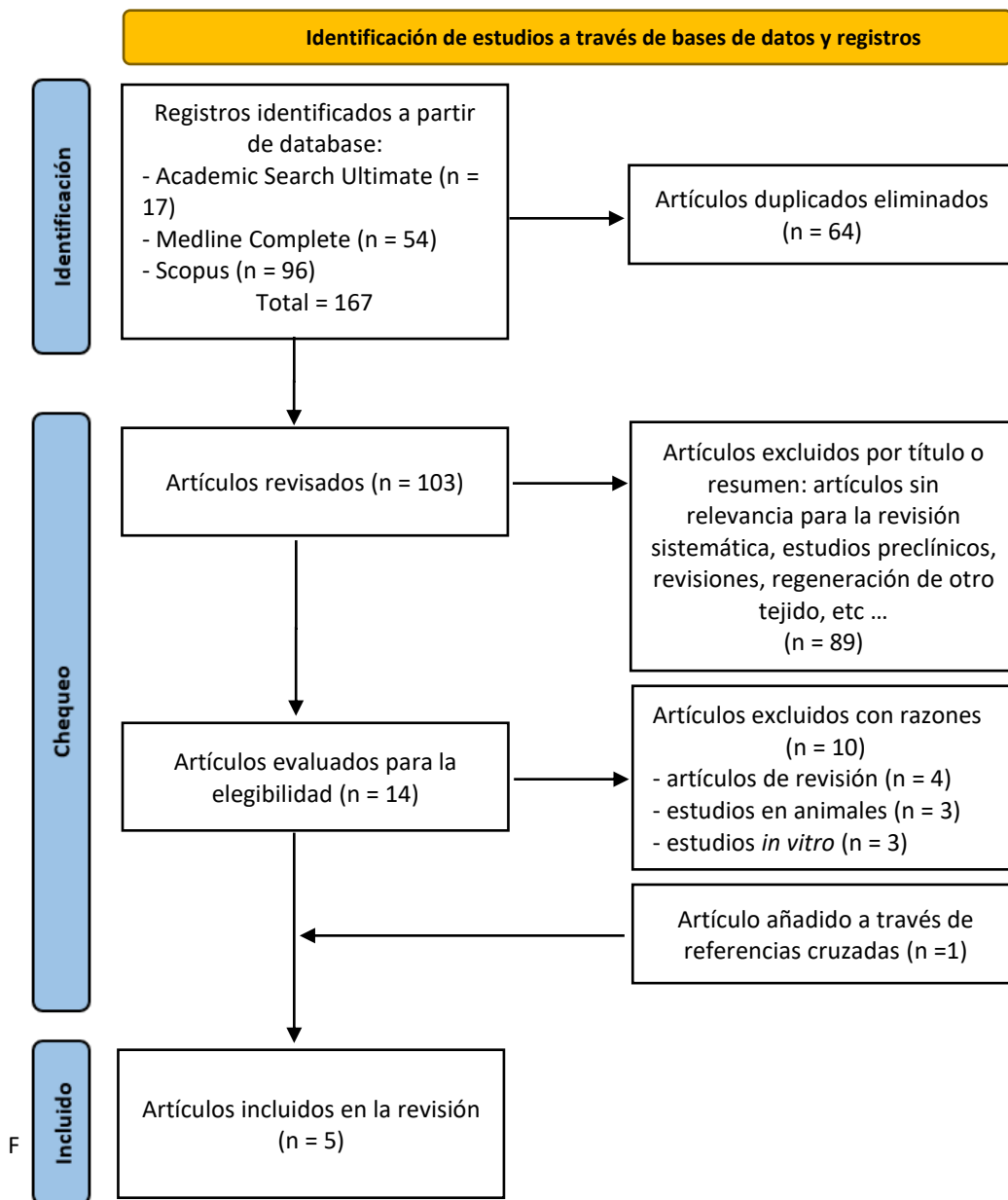


Diagrama de flujo de PRISMA 2020 para nuevas revisiones sistemáticas.

## 4.2 Análisis de las características de los estudios revisados

Los cinco artículos seleccionados para la revisión sistemática fueron ensayos clínicos, publicados entre 2017 y 2021. Dos de ellos fueron controlado y aleatorizado. Uno fue un ensayo clínico de un solo paciente.

<b>Título</b>	<b>Apellido del primer autor</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Diseño del estudio</b>
Odontogenesis-related developmental microenvironment facilitates deciduous dental pulp stem cell aggregates to revitalize an avulsed tooth (22)	Guo y cols.	2021	Ensayo clínico piloto
Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial (23)	Brizuela y cols.	2020	Ensayo clínico controlado aleatorizado
Personalized Cell Therapy for Pulpitis Using Autologous Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte Platelet-rich Fibrin: A Case Report (24)	Meza y cols (2019).	2019	Ensayo clínico de un solo paciente
Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth (25)	Xuan y cols (2018).	2018	Ensayo clínico controlado y aleatorizado
Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study (26)	Nakashima y cols.	2017	Estudio clínico piloto

Tabla 3. Presentación de las características generales de los estudios elegidos para la revisión sistemática.

## 4.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para la valoración de la calidad de los ensayos clínicos seleccionados, se realizó una lectura crítica de cada uno de los artículos seleccionados utilizando la guía CASPE específica para los ensayos clínicos (Anexo 2). Hubo que considerar los tres grandes epígrafes siguientes: ¿Son válidos los resultados del ensayo? ¿Cuáles son los resultados? ¿Pueden ayudarnos estos resultados? Por eso están 11 preguntas diseñadas para ayudar a centrarse en esos aspectos de modo sistemático.

<b>Guía CASPE para los ensayos clínicos</b>	<b>Guo y cols (2021).</b>	<b>Brizuela y cols. (2020)</b>	<b>Meza y cols (2019).</b>	<b>Xuan y cols (2018).</b>	<b>Nakashima y cols. (2017)</b>
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI	SI	SI	SI	SI
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI	SI	NO	SI	NO
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI	SI	SI	SI	SI
4 ¿Se mantuvo el cegamiento?	NO	SI	NO	SI	NO
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SI	SI	-	SI	SI
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI	SI	-	SI	SI
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	SI	SI	SI	SI	SI
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI	SI	SI	SI	SI
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI	SI	SI	SI	SI
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI	SI	SI	SI	SI
Calidad: total de puntos	10/11	11/11	7/11	11/11	9/11
Riesgo de sesgo	MUY BAJO	MUY BAJO	MEDI O	MUY BAJO	BAJO

Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los artículos seleccionados para la revisión sistemática.

#### 4.4 Síntesis resultados

A continuación, en la Tabla 4 se describen las aplicaciones clínicas del uso de células madre en la reparación y regeneración de la pulpa dental:

Artículo		Objetivos del estudio	Tipo de células madre utilizados	Tamaño del estudio	Duración del evaluación o seguimiento
Guo y cols (2021). (2021)		Probar la seguridad y viabilidad del uso de la reimplantación de dientes con bioingeniería para la regeneración funcional de dientes avulsionados traumáticamente	Célula madre de pulpa dental humana (hDPSC) Autólogas	25 pacientes con dientes avulsionados traumáticamente: - grupo experimental: 15 con implantación de hDPSC: - grupo de control: 10 con tratamiento de reimplantación tradicional	24 meses
Brizuela y cols. (2020)		Evaluar la seguridad y eficacia de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano encapsuladas en un biomaterial derivado de plasma para procedimientos de endodoncia regenerativa (REP) en dientes permanentes maduros con lesiones apicales.	Células madre mesenquimales de cordón umbilical humano (UC-MSc humanas) Alogénicas	36 pacientes con necrosis pulpar y periodontitis apical en dientes maduros. - grupo experimental: 18 con implantación de UC-MSc humanas - grupo de control: 18 con tratamiento de conducto convencional	12 meses
Meza y cols (2019). (2019)		Describir una terapia celular autóloga regenerativa utilizando células madre mesenquimales de pulpa dental inflamada y fibrinogénica en plaquetas leucocitarias (L-PRF) en un diente	Células madre de pulpa dental humana (hDPSC) Autólogas	1 solo paciente. - grupo experimental: pulpitis irreversible sintomática en los dientes maduros 28 y 44. - grupo de control: dientes sanos 20 y 34.	36 meses

		maduro.			
Xuan y cols (2018). (2018)		Evaluar si la implantación de células madre autólogas de pulpa dental humana de dientes deciduos podría regenerar el tejido pulpar tridimensional (3D) perdido, restaurar la función pulpar y promover el desarrollo de la raíz.	Célula madre de pulpa dental humana (hDPSC) de diente deciduos  Autólogas	36 pacientes con necrosis pulpar después de lesiones dentales traumáticas - grupo experimental: 26 con implantación de hDPSC - grupo de control: 10 con tratamiento de reimplantación con apexificación tradicional	12 meses
Nakashima y cols. (2017)		Evaluar la seguridad, la eficacia potencial, la viabilidad y la utilidad de la terapia basada en células con MDPSC autólogas para la regeneración de pulpa/dentina en dientes pulpectomizados con cierre apical completo en pacientes con pulpitis irreversible.	Células madre movilizadas de la pulpa dental (MDPSC) humanas  Autólogas	5 pacientes con pulpitis irreversible	24 semanas

Tabla 4. Aplicaciones clínicas del uso de células madre en la reparación y regeneración de la pulpa dental.

A continuación, la eficacia y la seguridad en la regeneración pulpar se determinaron mediante los métodos de evaluación que se resumen en la Tabla 5:

	<b>Guo y cols (2021). (2021)</b>	<b>Brizuela y cols. (2020)</b>	<b>Meza y cols (2019). (2019)</b>	<b>Xuan y cols (2018). (2018)</b>	<b>Nakashima y cols. (2017)</b>
Tomografía computarizada de haz cónico (CBCT)	Grupo experimental: la longitud de la raíz aumentó  Grupo control de	Remisión de las lesiones apicales en ambos grupos y mayor en grupo experimental.	Estructuras óseas periapicales intactas.  Formación de puente de dentina en el	Grupo experimental: . Aumentó la longitud de la raíz y se cerró el foramen apical . Aumentó del	Formación de dentina lateral en 3/5 de los pacientes.

	reimplantación tradicional: ligera reabsorción radicular.		tercio medio de la raíz y calcificación del conducto en su tercio apical.	grosor de la dentina.  Grupo control de apexificación: sin cambios.	
Imágenes de radiografía digital (RVG)  O  Radiografías periapicales	Grupo experimental: desarrollo radicular continuo a los 24 meses.  Grupo control: reabsorción radicular a los 24 meses.  Lesión ósea apical sin cambio significativo en ambos grupos.		Área periapical permaneció normal.	Grupo control experimental: desarrollo continuo de la raíz 24 meses después del tratamiento.  No mostraron inflamación en el área periapical.	Disminución volúmenes de la pulpa dental por obliteración de la porción apical agrandada en 3/5 de los pacientes (formación de dentina).
IRM					El tejido regenerado en las partes apical y coronal fue similar a la pulpa dental sana en 4/5 casos.
Resonancia magnética nuclear (RMN)					El tejido regenerado en el conducto radicular fue similar a la de la pulpa dental sana en el control no tratado.
Fujometría láser Doppler (LDF)  Unidades de perfusión	Grupo experimental: aumentos en la vascularización n.	Grupo experimental: aumentos en la vascularización del 60,6 % al	Ambos grupos: medias bajas tanto en el diente de control n.º 20 como en el diente tratado	Grupo experimental: aumento medio de la formación vascular	

		inicio al 78,1 % a los 12 meses	n.º 28. A pesar de esto, presentaban características de pulso, lo que indica perfusión sanguínea en los dientes.	Grupo control de apexificación: disminución media de la formación vascular.	
Sensibilidad (en grupos experimentales) - prueba pulpar eléctricas - prueba térmicas - prueba a la percusión	Disminuciones en la sensación en el grupo experimental en comparación con el grupo de control en dientes sanos sin tratar → indica restauración parcial de la vascularización y la inervación.  Ausencia de sensibilidad a la percusión	Prueba pulpar eléctrica: positiva, aumento del 17% al 50%.  Prueba térmica: aumento del 6% al 56% al frío y del 0% al 28% al calor.  Prueba a la percusión: sin dolor.	Prueba pulpar eléctrica: positiva.  Prueba térmica: respuesta tardía al frío.	Disminución media de la sensación para el grupo de implantación de hDPSC y una disminución ligera de la sensación para el grupo de control.	Prueba pulpar eléctrica: respuesta positiva robusta,  → reinervación funcional en el tejido pulpar regenerado.
Análisis histológico (in vitro)		Distribución homogénea de UC-MSC dentro del andamio.	Regeneración pulpar homogénea y compacta con abundantes capilares sanguíneos y depósito de dentina nueva	Regeneración de nervios después de la implantación de hDPSC.  Sin regeneración en el grupo control	
Seguridad después del trasplante (evaluaciones clínicas y de laboratorio)	Ningún efecto secundario significativo.  Recuento de los números de las	No se observaron eventos adversos en ambos grupos.	Completamente asintomático durante los 36 meses de seguimiento.	No se identificaron complicaciones durante las 24 horas posteriores a la obtención	Sin eventos adversos ni toxicidad.  Las limitaciones de este ensayo fueron el bajo

	siguientes células sanguíneas estaban dentro del rango normal.			de pulpa y la implantación de hDPSC.  Ningún evento adverso durante el seguimiento.	número de participantes y el corto período de seguimiento
Conclusiones	Eficacia del 100% en ambos grupos.  Grupo experimental: dientes creados con bioingeniería mostraron el mismo color de corona dental que los dientes sanos a los 12 y 24 meses después de la implantación.  Este estudio inicia la regeneración dental funcional y sirve como un tratamiento efectivo y seguro para la avulsión dental.	Todos los pacientes mostraron éxito clínico.  Formación de un tejido vascularizado con una respuesta fisiológica normal, y probablemente se trate de un tejido pulpar vital.  las UC-MSC encapsuladas en una matriz de PPP son seguras, efectivas y representan una alternativa de tratamiento endodóntico innovador.	Procedimiento alternativo y exitoso para el tratamiento de la pulpitis en dientes permanentes maduros.	La pulpa dental regenerada permaneció viable en los dientes incisivos implantados con hDPSC en 20 pacientes.  Las hDPSC pueden regenerar la pulpa dental completa y pueden ser útiles para tratar lesiones dentales debidas a traumatismos .	Las MDPSC humanas son seguras y eficaces para la regeneración pulpar completa en dientes pulpectomizados.

Tabla 5. Métodos de evaluación clínicas: eficacia y la seguridad del uso de células madre en la reparación y regeneración de la pulpa dental.



## V. Discusión

Los procedimientos de endodoncia regenerativa (REP) se han definido como procedimientos de base biológica diseñados para reemplazar estructuras dañadas, incluidas la dentina y las estructuras radiculares, así como las células del complejo pulpa-dentina. Los REP se basan en 3 principios de bioingeniería: MSC, andamios y factores de crecimiento. (24)

En esta revisión sistémica descubrimos cuales son las aplicaciones clínicas actuales en la regeneración de la pulpa dental, y nos centramos sobre el tipo de células madre empleado y en la eficacia y la seguridad del tratamiento.

De los cinco ensayos clínicos encontrados para esta revisión, cuatro utilizaron DPSC autólogas (22,24–26), y uno utilizó UC-MSC humanas alogénicas (23). En nuestras bases de datos no se encontraron más ensayos clínicos para la regeneración pulpar sobre humanos en los 10 últimos años con otros tipos de células madre.

En total fueron contabilizados 103 pacientes, de los cuales 65 recibieron un tratamiento experimental con células madre.

El estudio de Guo y cols (2021), realizó la reimplantación de dientes avulsionados por traumatismo. Brizuela y cols (2020), trataron dientes con necrosis pulpar y lesiones apicales (periodontitis) en dientes permanentes maduros. Meza y cols (2019), y Nakashima y cols (2017) se interesaron a dientes con pulpitis irreversible en los dientes maduros. Y Xuan y cols (2018), la necrosis pulpar después de lesiones dentales traumáticas en dientes inmaduros.

Los protocolos de preparación de los trasplantes de células madre y las combinaciones de MSC, andamios y factores de crecimiento utilizados fueron determinados en estudios *in vitro* y sobre animales realizados previamente a los ensayos clínicos sobre humanos descritos en la presente revisión sistemática.

Durante la integralidad del periodo de tratamiento y de seguimiento, todos los participantes fueron sometidos a pruebas clínicas y exámenes de imágenes médicas

en el fin de proporcionar una evaluación de la eficacia y de la seguridad del tratamiento aplicado.

Para empezar, analizamos los datos sobre la recuperación funcional de la pulpa dental, que se comprobó mediante:

- la sensibilidad en los dientes implantados según lo evaluado por una prueba a la percusión, pruebas térmicas (frío, calor) y la prueba pulpar eléctrica.
- la formación vascular según lo evaluado por la flujometría láser Doppler (LDF).
- la formación de nervios sensoriales y vasos sanguíneos según lo indicado por el análisis histológico.

La evaluación a las pruebas de percusión y térmicas revelaron respuestas normales y sin dolor en los grupos que recibieron el tratamiento experimental de células madre, similares a las respuestas que se podrían esperar en dientes sanos.

En cuanto a la prueba pulpares eléctricas, lo estudios de Guo y cols (2021), y de Xuan y cols (2018), encontraron una respuesta positiva, pero con una disminución de la sensibilidad en los grupos experimentales en comparación a los grupos controles. Esos resultados indicaron que la pulpa regenerada restauró parcialmente la vascularización y la inervación. Mientras que en los otros tres estudios la prueba pulpar eléctrica resultó un aumento de la sensibilidad positiva y robusta en todos los grupos recibiendo un trasplante de CM.

Por otro lado, la LDF evalúa el suministro vascular, que es el mejor marcador de la vitalidad de la pulpa (23,26). Esto se basa en la observación de que un diente sin sangre pulpar tiene menos señal de salida LDF que uno con una pulpa clínicamente normal (23). En el estudio de Meza y cols (2019), se encontraron medias bajas tanto en el diente de control como en el diente tratado, pero a pesar de esto, presentaban características de pulso, lo que indica perfusión sanguínea en los dientes. En los otros cuatro ensayos clínicos se informó un aumento evidente de la formación vascular en los grupos experimentales. En el ensayo de Xuan y cols (2018), el grupo control recibió apexificación tradicional y obtuvo una disminución de la formación vascular.

En los análisis histológicos, realizados *in vitro* paralelamente, proporcionaron informaciones de acuerdo con los resultados encontrados en clínica descritos

anteriormente: una distribución homogénea de CM dentro del andamio de la pulpa dental y la evidencia de abundantes capilares sanguíneos y regeneración de nervios, además de un depósito de dentina a lo largo de las paredes después de la terapia celular. No se observó regeneración pulpar, nerviosa, o dentina en dientes de los grupos controles.

En definitiva, esas pruebas de sensibilidad y vitalidad de la pulpa proporcionaron una información valiosa y demostraron una regeneración tridimensional y funcional del tejido pulpar equipado con vasos sanguíneos y nervios sensoriales en los pacientes tratados con células madre.

Según la evaluación de imágenes médicas (CBCT, RVG, IRM, RNM), los pacientes sometidos a la terapia celular vieron como resultado la regeneración del tejido similar a pulpa normal en las partes apical y coronal, una mayor remisión de lesiones apicales, la formación de dentina nueva, además del desarrollo continuo y funcional de la raíz en dientes inmaduros (aumentó la longitud de la raíz y se cerró el foramen apical). Mientras que en los grupos controles, algunos pacientes pudieron sufrir de una ligera reabsorción radicular y no se observó el desarrollo de la raíz en dientes inmaduros. El área ósea periapical permaneció normal en todos los pacientes de ambos grupos.

Estos resultados indican que la terapia con células madre apoya la regeneración pulpar completa y funcional, que restaura el sistema inmunitario innato y promueve a su vez la reparación de los otros tejidos del diente maduros, así que el desarrollo normal de los dientes inmaduros.

Es importante destacar el hecho que, aunque los ensayos clínicos abordaban problemas diferentes y diversos relacionados con la vitalidad de los dientes, la totalidad de los pacientes tratados con la terapia de CM obtuvieron resultados eficaces en su regeneración pulpar.

Para la evaluación de la seguridad sobre la utilización de CM, se registraron la incidencia, la gravedad y el resultado de los eventos adversos inmediatos a los tratamientos, o tardíos, abarcando periodos de seguimiento post operatorios desde las

32 semanas (26), hasta los 12 meses (23,25), extendido a 24 meses en el estudio de Guo y cols (2021), o hasta los 3 años en el caso del estudio de Mesa y cols.

En los cinco ensayos clínicos no se pudo observar ningún efecto secundario significativo, ni signo de rechazo del trasplante o respuestas inflamatorias, ni efectos adversos después del tratamiento con células madre, y tampoco durante los periodos de seguimiento.

Además, los ensayos clínicos de Guo y cols (2021), Xuan y cols (2018), y Nakashima y cols (2017), proporcionaron un análisis de sangre y orina en las cuales los recuentos de células estuvieron dentro del rango normal. Estos datos sugirieron que el tratamiento de dientes con células madre no tuvo efectos sobre la respuesta inmunitaria, la función hepática, la función renal o la función miocárdica de los sujetos.

Todos los autores demostraron una excelente seguridad de la regeneración dental mediante bioingeniería.

Uno de los principales beneficios de la terapia con células madre sobre los tratamientos convencionales es obviamente su capacidad para restaurar o regenerar el tejido pulpar y permitir prolongar la vitalidad del diente, reanudando sus funciones de inmunocompetencia (inmunidad pulpar innata), de aposición dentinaria (mineralización de la dentina terciaria) y sensoriales (sensación de presión oclusal y dolor). Actualmente, estos objetivos no se logran con el tratamiento de conducto convencional.

Podemos añadir que, en el ensayo de Brizuela y cols (2020), las UC-MSc utilizadas proporcionaron un enfoque diferente para recuperar la vitalidad en los dientes con los beneficios de la terapia alogénica. En efecto, las MSC alogénicas tienen características convenientes y prácticas, que incluyen un mayor potencial inmunosupresor y angiogénico en comparación con otras fuentes adultas, la rentabilidad y disponibilidad inmediata para usar y su almacenamiento en servicios bancarios de células madre en todo el mundo.

Mientras que la terapia con células madres autólogas, como utilizaron los otros estudios seleccionados tienen por limitación su alto coste asociado a la necesidad de un laboratorio de buenas prácticas de manufactura (GMP) para su desarrollo de

amplificación celular, además de una variabilidad en el donante (variación en la concentración y composición celular, sobre todo en pacientes mayores en quienes las concentraciones de células madre circulantes pueden ser más bajas tanto en número como en calidad) que podrían dar lugar a variaciones en el resultado del tratamiento.

(23)

Es interesante que las CM sean capaces de reorganizarse en pulpa dental 3D y inducir su regeneración endógena. Y aunque descubrimos que el trasplante de CM es un enfoque eficaz y seguro para regenerar la pulpa funcional, los mecanismos aún no están todavía del todo claros. Dichos mecanismos deberán explorarse en futuras investigaciones y en ensayos clínicos aleatorizados con un gran número de pacientes y con un seguimiento aún más a largo plazo para confirmar la seguridad y eficacia completas. Solamente estos futuros resultados podrán permitir que la endodoncia regenerativa basada en células madre se convierta en una realidad en clínica dental, con protocolos estandarizados al uso que mejoren la calidad de vida y el pronóstico del paciente y del conjunto de la sociedad.

## VI. Conclusiones

- La reparación y regeneración de la pulpa dental mediante células madre resulta estar todavía en etapas preliminares y en desarrollo, encontrándose al inicio de las investigaciones clínicas realizadas sobre humanos. Solamente cinco ensayos clínicos han podido descartar en esa revisión sistemática. De estos, cuatro utilizaron DPSC autólogas y uno utilizó UC-MSC humanas alogénicas.

- El uso de células madre demostró, tanto una gran eficacia como una excelente seguridad en la totalidad de los pacientes, logrando con éxito la regeneración pulpar sin ningún tipo de efectos adversos.

- El principal beneficio que tiene la terapia con células madre sobre los tratamientos convencionales es su capacidad para restaurar o regenerar el tejido pulpar y permitir prolongar la vida del diente, reanudando sus funciones de inmunocompetencia (inmunidad pulpar innata), de aposición dentinaria (mineralización de la dentina terciaria) y sensoriales (sensación de presión oclusal y dolor). Sin embargo, y aunque no se haya observado riesgos en los estudios, hay que seguir prudente en las investigaciones.

- Se debe hacer hincapié en que el uso de células madre es un procedimiento innovador y en desarrollo, y todavía faltan datos por descubrir sobre su mecanismo. Se necesitan nuevas investigaciones y ensayos clínicos aleatorizados con un gran número de pacientes y con un seguimiento a larga duración para lograr instaurar la regeneración pulpar mediante células madre en los procedimientos habituales de las clínicas dentales.

## Bibliografía

1. Huang CC, Narayanan R, Alapati S, Ravindran S. Exosomes as biomimetic tools for stem cell differentiation: Applications in dental pulp tissue regeneration. *Biomaterials*. 2016 Sep 30;111:103–15.
2. Morris AL, Tadi P. Anatomy, Head and Neck, Teeth. StatPearls. Asram Medical College, editor. StatPearls - NCBI Bookshelf. Eluru, India; 2021.
3. Figueroa M, M<sup>a</sup> de los A G. Órgano Dentino-Pulpar. Sensibilidad Dentinaria. Fac. Odontología. UCV. Caracas,; 2013.
4. Fawzy El-Sayed KM, Jakusz K, Jochens A, Dö C, Schwendicke F. Stem Cell Transplantation for Pulpal Regeneration: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev*. 2015 Oct 1;21(5):451–60.
5. Ghannam MG, Alameddine H, Bordoni B. Anatomy, Head and Neck, Pulp (Tooth). StatPearls. Beirut Arab University, Foundation Don Carlo Gnocchi IRCCS, editors. Treasure Island (FL); 2021.
6. Sui B, Chen C, Kou X, Li B, Xuan K, Shi S, et al. Pulp Stem Cell-Mediated Functional Pulp Regeneration. *J Dent Res*. 2019 Jan 1;98(1):27–35.
7. Fawzy El-Sayed K, Ahmed G, Abouauf E, Schwendicke F. Stem/progenitor cell-mediated pulpal tissue regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2019 Nov 1;52(11):1573–85.
8. Piva E, Tarlé SA, Nör JE, Zou D, Hatfield E, Guinn T, et al. Dental Pulp Tissue Regeneration Using Dental Pulp Stem Cells Isolated and Expanded in Human Serum. *J Endod*. 2017 Apr 1;43(4):568–74.
9. Villa García-Torres LS, Flores-Hernández FY, Santibáñez-Escobar LP. Células madre de la pulpa dental (DPSC): perspectivas terapéuticas en enfermedades crónicas degenerativas. *Salud Jalisco*. 2017;4(3):168–77.
10. Ito K, Yamada Y, Naiki T, Ueda M. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Oct;17(5):579–86.

11. González Orta LJ, Font Rytzner A, de Nova García J. Investigación con células madre de origen dentario. Actualización. *Gaceta Dental*. 2011 Sep 19;223(1):118–29.
12. Attias F. Les cellules souches bucco-dentaires : prélèvement, culture et possibilités thérapeutiques. Vol. (dumas-01469684), *Médecine humaine et pathologie*. France, Nice: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01469684>; 2016.
13. Xu X, Liang C, Gao X, Huang H, Xing X, Tang Q, et al. Adipose Tissue–derived Microvascular Fragments as Vascularization Units for Dental Pulp Regeneration. *Journal of Endodontics*. 2021 Jul 1;47(7):1092–100.
14. Cui D, Yu S, Zhou X, Liu Y, Gan L, Pan Y, et al. Roles of Dental Mesenchymal Stem Cells in the Management of Immature Necrotic Permanent Teeth. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 May 19;9:1030.
15. Zhang W, Yelick PC. Tooth Repair and Regeneration: Potential of Dental Stem Cells. *Trends in Molecular Medicine*. 2021 May 1;27(5):501–11.
16. Huang X, Li Z, Liu A, Liu X, Guo H, Wu M, et al. Microenvironment Influences Odontogenic Mesenchymal Stem Cells Mediated Dental Pulp Regeneration. *Frontiers in Physiology*. 2021 Apr 22;12:503.
17. Mummolo S, Mancini L, Quinzi V, D’Aquino R, Marzo G, Marchetti E. Rigenera® Autologous Micrografts in Oral Regeneration: Clinical, Histological, and Radiographical Evaluations. *Applied Sciences* 2020, Vol 10, Page 5084. 2020 Jul 23;10(15):5084.
18. Bindal P, Gnanasegaran N, Bindal U, Haque N, Ramasamy TS, Chai WL, et al. Angiogenic effect of platelet-rich concentrates on dental pulp stem cells in inflamed microenvironment. *Clinical Oral Investigations*. 2019 Oct 1;23(10):3821–31.
19. Itoh Y, Sasaki JI, Hashimoto M, Katata C, Hayashi M, Imazato S. Pulp Regeneration by 3-dimensional Dental Pulp Stem Cell Constructs. *Journal of Dental Research*. 2018 Sep 1;97(10):1137–43.
20. Kim S, Lee S, Jung HS, Kim SY, Shin SJ, Kang MK, et al. Evaluation of the Biodistribution of Human Dental Pulp Stem Cells Transplanted into Mice. *Journal of Endodontics*. 2018 Apr 1;44(4):592–8.



21. Bo C, Hai-Hua S, Han-Guo W, Hui K, Fa-Mong C, Qing Y. The effects of human platelet lysate on dental pulp stem cells derived from impacted human third molars. *Biomaterials*. 2012;33(20):5023–35.
22. Guo H, Li B, Wu M, Zhao W, He X, Sui B, et al. Odontogenesis-related developmental microenvironment facilitates deciduous dental pulp stem cell aggregates to revitalize an avulsed tooth. *Biomaterials*. 2021 Dec 1;279.
23. Brizuela C, Meza G, Urrejola D, Quezada MA, Concha G, Ramírez V, et al. Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial. *Journal of Dental Research*. 2020 May 1;99(5):523–9.
24. Meza G, Urrejola D, saint Jean N, Inostroza C, Lopez V, Khoury M, et al. Personalized Cell Therapy for Pulpitis Using Autologous Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte Platelet-rich Fibrin: A Case Report. *Journal of Endodontics*. 192AD;45(2):144–9.
25. Xuan K, Li B, Guo H, Sun W, Kou X, He X, et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Science Translational Medicine*. 2018 Aug 22;10(455).
26. Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Aiji Y, et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Research and Therapy*. 2017 Mar 9;8(1):1–13.

## Anexos

- Anexo 1: Guía PRISMA
- Anexo 2: Guía CASPE
- Anexo 3: Documento con forma artículo

Tabla 1  
Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	P1
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	P5
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	P20
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	P20
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	P21
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	P22
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	P22
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	P22
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	P23
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	P21
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	P21
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	P23
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5)).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

**Tabla 1** (Continuación)  
Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	P23
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	P23
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	P26
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	P26
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	P28
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
<b>DISCUSIÓN</b>			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	P33
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	P37
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	P37
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	P37
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	



## PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica

### 11 preguntas para entender un ensayo clínico

#### ***Comentarios generales***

- Para valorar un ensayo hay que considerar tres grandes epígrafes:

*¿Son válidos los resultados del ensayo?*

*¿Cuáles son los resultados?*

*¿Pueden ayudarnos estos resultados?*

Las 11 preguntas de las siguientes páginas están diseñadas para ayudarte a centrarte en esos aspectos de modo sistemático.

- Las primeras tres preguntas son de eliminación y pueden ser respondidas rápidamente. Si la respuesta a las tres es "sí", entonces vale la pena continuar con las preguntas restantes.
- Puede haber cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.
- En itálica y debajo de las preguntas encontrarás una serie de pistas para contestar a las mismas. Están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder a todo con detalle!

El marco conceptual necesario para la interpretación y el uso de estos instrumentos puede encontrarse en la referencia de abajo o/y puede aprenderse en los talleres de CASPe:

Juan B Cabello por CASPe. Lectura crítica de la evidencia clínica. Barcelona: Elsevier; 2015. (ISBN 978-84-9022-447-2)

Esta plantilla debería citarse como:

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.5-8.

## A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

### Preguntas "de eliminación"

<p><b>1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</b></p> <p><i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- La población de estudio.</li><li>- La intervención realizada.</li><li>- Los resultados considerados.</li></ul>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p><b>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</b></p> <p><i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p><b>3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</b></p> <p><i>- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

## Preguntas de detalle

<p><b>4 ¿Se mantuvo el cegamiento a:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Los pacientes.</li><li>- Los clínicos.</li><li>- El personal del estudio.</li></ul>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</b></p> <p><i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ      <input type="checkbox"/> NO SÉ      <input type="checkbox"/> NO</p>

## **B/ ¿Cuáles son los resultados?**

<p><b>7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</b></p> <p><i>¿Qué desenlaces se midieron?</i> <i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i></p>	
<p><b>8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?</b></p> <p><i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i></p>	

## C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

<p><b>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</b></p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ                      <input type="checkbox"/> NO SÉ                      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</b></p> <p><i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ                      <input type="checkbox"/> NO SÉ                      <input type="checkbox"/> NO</p>
<p><b>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</b></p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ                      <input type="checkbox"/> NO</p>

# Aplicaciones clínicas de las células madre en regeneración de la pulpa dental: revisión sistemática.

## **Autores:**

Maëlys Combes

Estudiante 5º Curso de Odontología (UEV)

*Valencia*

Martin Pérez Leal

Profesor Titular (UEV)

*Valencia*

## **Correspondencia:**

Universidad Europea de Valencia (UEV)

Paseo alameda, 7

46010 Valencia, España

Combes.maelys@live.fr



1           **Abstract:**

2           **Background:** The purpose of the study was to analyze the current clinical applications  
3 of stem cells in the repair and regeneration of the dental pulp carried out on humans, to  
4 describe the type of stem cells used, and to determine their success, evaluating their efficacy  
5 and safety, the benefits and the risks that may lead to the use of stem cells in the regeneration  
6 of the pulp as a possible treatment.

7           **Material and Methods:** In March 2022, a systematic review was carried out with the  
8 Academic Search Ultimate, Medline Complete and Scopus databases, using the search “(stem  
9 cell) AND (dental pulp) AND (regeneration) AND (clinical trial)“. Clinical and randomized  
10 controlled trials published from 2012 to 2021 were included, duplicate and animal studies  
11 were excluded. The CASPE guide was used to assess the quality and biases of the selected  
12 clinical trials. The data extracted from the articles were summarized in tabular form with the  
13 following information: title of the article, last name of the first author, year of publication,  
14 design of the study, objectives of the study, type of stem cells used, size of the study, duration  
15 of the follow-up, the methods of evaluation of the regeneration and conclusions.

16           **Results:** A total of 5 relevant articles met the inclusion criteria, of which 4 used  
17 autologous DPSCs, and 1 used allogeneic human UC-MSCs. A total of 103 patients were  
18 counted, of which 65 received an experimental treatment with stem cells and 38 played the  
19 role of the control group (healthy patients or receiving conventional treatment). Stem cell  
20 therapy supports complete and functional pulpal regeneration with high efficacy and excellent  
21 safety in all patients.

22           **Conclusions:** The use of stem cells demonstrated both great efficacy and excellent  
23 safety in the totality of the patients, successfully achieving three-dimensional and functional  
24 regeneration of pulp tissue equipped with blood vessels and sensory nerves, without any  
25 adverse effects.

26

1           **Palabras claves**

2           Células madre, pulpa dental, regeneración, ensayo clínico, salud oral.

3           **Introducción**

4           La pulpa es un tejido especializado en el núcleo altamente vascularizada e inervada de  
5 tejido conectivo que reside dentro de la cámara pulpar del diente. Sus cuatro funciones  
6 principales son la formación y nutrición de la dentina, así como la inervación y defensa del  
7 diente. La pulpa realiza varias funciones que van desde la respuesta a la agresión y lesión  
8 bacteriana, proporcionando sensibilidad neuronal, hasta la transmisión de estímulos  
9 mecánicos para la reparación y regeneración. En otras palabras, la pulpa juega un papel  
10 indispensable en el mantenimiento de la homeostasis del diente vital. (1–3)

11           Hoy en día la terapia típica de las enfermedades de la pulpa es la endodoncia. Es el  
12 tratamiento clínico convencional actual de elección para tratar los dientes permanentes  
13 necróticos. Se basa en la pulpotomía, seguida de la obturación de los conductos radiculares  
14 con un material de relleno inorgánico que es biológicamente inerte. Cada año se realizan más  
15 de 20 millones de tratamientos de conducto solo en los Estados Unidos y varios millones en  
16 todo el mundo. (1) Si bien las tasas de éxito de esta terapia son altas, ese procedimiento  
17 conduce a la pérdida de la vitalidad que impacta en el pronóstico general de los dientes. Por  
18 lo tanto regenerar en lugar de reemplazar aloplásticamente los tejidos pulpaes es el objetivo  
19 final en endodoncia dental. (2,4)

20           Entre las estrategias innovadoras de regeneración, las técnicas basadas en el trasplante  
21 de células madre han demostrado ser particularmente prometedoras, ya que muestran un  
22 inmenso potencial para reconstruir la estructura histológica compleja de la pulpa dental.  
23 Además, estudios preclínicos y clínicos han proporcionado evidencia de neuro vascularización,  
24 que es fundamental para la regeneración de la pulpa dental vitalizada funcional y tiene un  
25 gran valor para la práctica traslacional futura. (3) Y aunque la mayoría de los estudios que  
26 probaron la endodoncia regenerativa mediada por células madre se realizaron utilizando  
27 modelos animales, los datos de ensayos clínicos en humanos están disponibles. (4)

1 Desde el descubrimiento de las células madre, se han aplicado experimentalmente en  
2 el tratamiento de una variedad de condiciones médicas con resultados alentadores. Y  
3 naturalmente se han creado nuevos objetivos en la regeneración de tejidos enfocados al  
4 campo de la Odontología (5). De manera general, estas células pueden dividirse  
5 indefinidamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, de forma  
6 morfológica y también funcional. (6) Tienen la capacidad para autorenovarse, ser clonogénicas  
7 y diferenciarse en distintas estirpes celulares, teniendo la capacidad osteo/odontogénica,  
8 adipogénica y neurogénica.

9 Existen 5 tipos de células madre de origen dental: células madre de la pulpa dental  
10 (DPSC), células madre aisladas de la pulpa humana de dientes deciduos exfoliados (SHED),  
11 células madre del ligamento periodontal (PDLSC), células madre de la papila apical (SCAP),  
12 células madre del folículo dental (DFC). (7)

13 El objetivo general de la presente revisión sistemática es analizar las evidencias  
14 actuales en la reparación y regeneración de la pulpa dental mediante el uso de células madre  
15 comprobando las aplicaciones clínicas realizadas sobre humanos, así como la tipología de  
16 células madre empleadas. En los objetivos específicos buscamos a determinar si el empleo de  
17 células madre en la regeneración de la pulpa es una alternativa exitosa a tratamientos  
18 convencionales, evaluando su eficacia y su seguridad en los tratamientos, y identificando los  
19 beneficios y los riesgos que puede conllevar su utilización.

## 20 **Material y métodos**

21 En la realización de este trabajo se siguió la declaración PRISMA (Preferred Reporting  
22 Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses) actualizada de 2020.

23 La pregunta de investigación en formato "PICO" (P = problema del paciente /  
24 población, I = Intervención, C = Comparación, O = Resultado) fue: pacientes con pulpa  
25 comprometida, necrótica o ausente; el uso de células madre en la regeneración de la pulpa;  
26 la aplicación clínica de células madre es un tratamiento seguro, eficaz y predecible.

1 En marzo 2022 se llevó a cabo una revisión sistemática en los bases de datos Academic  
2 Search Ultimate, Medline Complete y Scopus, mediante la búsqueda utilizando los siguientes  
3 términos MeSH como palabras llaves: “stem cell”, “dental pulp”, “regeneration” y “clinical  
4 trial”.

5 Se incluyeron ensayos clínicos o ensayos controlados aleatorizados, publicados desde  
6 2012 hasta 2021 y se excluyeron los estudios duplicados o sobre animales. No se aplicaron  
7 restricciones de idioma en la búsqueda y se recuperaron estudios adicionales mediante la  
8 búsqueda de listas de referencias cruzada.

9 Se utilizó de la guía CASPE específica para la valoración de la calidad y de los sesgos de  
10 los ensayos clínicos seleccionados.

## 11 **Resultados**

12 Las búsquedas en la base de datos identificaron 167 artículos potencialmente  
13 relevantes (Academic Search Ultimate: 17 artículos; Medline: 54 artículos; Scopus: 96  
14 artículos). Después de excluir los estudios duplicados (63 artículos), se consideraron 104  
15 artículos para la evaluación de los títulos y resúmenes. Al final de la evaluación de los títulos y  
16 resúmenes, se identificaron 14 artículos relevantes para la evaluación del texto completo.  
17 Finalmente 1 artículo adicional fue recuperado mediante la búsqueda de listas de referencias  
18 cruzadas. Un total de 5 artículos relevantes que cumplían con los criterios de inclusión. **(Figura**  
19 **1.)**

20 Los cinco artículos seleccionados para la revisión sistemática fueron ensayos clínicos,  
21 publicados entre 2017 y 2021. Dos de ellos fueron controlado y aleatorizado. Uno fue un  
22 ensayo clínico de un solo paciente. Cuatro utilizaron DPSC autólogas (8–11), y uno utilizó UC-  
23 MSC humanas alogénicas (12). En nuestras bases de datos no se encontraron más ensayos  
24 clínicos para la regeneración pulpar sobre humanos en los 10 últimos años con otros tipos de  
25 células madre. **(Tabla 1.)**

26 En total fueron contabilizados 103 pacientes, los cuales 65 recibieron un tratamiento  
27 experimental con células madre y 38 jugaron el papel de grupo control (pacientes sanos o  
28 recibiendo tratamiento convencional).

1 El estudio de Guo y cols (2021), realizó la reimplantación de dientes avulsionadas por  
2 traumatismo. Brizuela y cols (2020), trataron dientes con necrosis pulpar y lesiones apicales  
3 (periodontitis) en dientes permanentes maduros. Meza y cols (2019), y Nakashima y cols  
4 (2017) se interesaron a dientes con pulpitis irreversible en los dientes maduros. Y Xuan y cols  
5 (2018), la necrosis pulpar después de lesiones dentales traumáticas en dientes inmaduros.  
6 **(Tabla 2.)**

7 Los procedimientos de endodoncia regenerativa (REP) se han definido como  
8 procedimientos de base biológica diseñados para reemplazar estructuras dañadas, incluidas  
9 la dentina y las estructuras radiculares, así como las células del complejo pulpa-dentina. Los  
10 REP se basan en 3 principios de bioingeniería: células madre mesenquimatosa (MSC),  
11 andamios y factores de crecimiento. (9)

12 Los protocolos de preparación de los trasplantes de células madre y las combinaciones  
13 de MSC, andamios y factores de crecimiento utilizados fueron determinados en estudios *in*  
14 *vitro* y sobre animales realizados previamente a los ensayos clínicos sobre humanos descritos  
15 en la presente revisión sistemática.

16 Durante la integralidad del periodo de tratamiento y de seguimiento, todos los  
17 participantes fueron sometidos a pruebas clínicas y exámenes de imágenes médicas en el  
18 fin de proporcionar una evaluación de la eficacia y de la seguridad del tratamiento aplicado.  
19 **(Tabla 3.)**

20 Para empezar, analizamos los datos sobre la recuperación funcional de la pulpa dental,  
21 que se comprobó mediante:

- 22 – la sensibilidad en los dientes implantados según lo evaluado por una prueba a la  
23 percusión, pruebas térmicas (frío, calor) y la prueba pulpar eléctrica.
- 24 – la formación vascular según lo evaluado por la flujometría láser Doppler (LDF).
- 25 – la formación de nervios sensoriales y vasos sanguíneos según lo indicado por el  
26 análisis histológico.

1 La evaluación a las pruebas de percusión y térmicas revelaron respuestas normales y  
2 sin dolor en los grupos que recibieron el tratamiento experimental de células madre, similares  
3 a las respuestas que se podrían esperar en dientes sanos.

4 En cuanto a la prueba pulpares eléctricas, lo estudios de Guo y cols (2021), y de Xuan  
5 y cols (2018), encontraron una respuesta positiva, pero con una disminución de la sensibilidad  
6 en los grupos experimentales en comparación a los grupos controles. Esos resultados  
7 indicaron que la pulpa regenerada restauró parcialmente la vascularización y la inervación.  
8 Mientras que en los otros tres estudios la prueba pulpar eléctrica resultó un aumento de la  
9 sensibilidad positiva y robusta en todos los grupos recibiendo un trasplante de CM.

10 Por otro lado, la LDF evalúa el suministro vascular, que es el mejor marcador de la  
11 vitalidad de la pulpa (11,12). Esto se basa en la observación de que un diente sin sangre pulpar  
12 tiene menos señal de salida LDF que uno con una pulpa clínicamente normal (12). En el estudio  
13 de Meza y cols (2019), se encontraron medias bajas tanto en el diente de control como en el  
14 diente tratado, pero a pesar de esto, presentaban características de pulso, lo que indica  
15 perfusión sanguínea en los dientes. En los otros cuatro ensayos clínicos se informó un  
16 aumento evidente de la formación vascular en los grupos experimentales. En el ensayo de  
17 Xuan y cols (2018), el grupo control recibió apexificación tradicional y obtuvo una disminución  
18 de la formación vascular.

19 En los análisis histológicos, realizados *in vitro* paralelamente, proporcionaron  
20 informaciones de acuerdo con los resultados encontrados en clínica descritos anteriormente:  
21 una distribución homogénea de células madre dentro del andamio de la pulpa dental y la  
22 evidencia de abundantes capilares sanguíneos y regeneración de nervios, además de un  
23 depósito de dentina a lo largo de las paredes después de la terapia celular. No se observó  
24 regeneración pulpar, nerviosa, o dentina en dientes de los grupos controles.

25 En definitiva, esas pruebas de sensibilidad y vitalidad de la pulpa proporcionaron una  
26 información valiosa y demostraron una regeneración tridimensional y funcional del tejido  
27 pulpar equipado con vasos sanguíneos y nervios sensoriales en los pacientes tratados con  
28 células madre.

29 Según la evaluación de imágenes médicas (CBCT, RVG, IRM, RNM), los pacientes  
30 sometidos a la terapia celular vieron como resultado la regeneración del tejido similar a pulpa

1 normal en las partes apical y coronal, una mayor remisión de lesiones apicales, la formación  
2 de dentina nueva, además del desarrollo continuo y funcional de la raíz en dientes inmaduros  
3 (aumentó la longitud de la raíz y se cerró el foramen apical). Mientras que en los grupos  
4 controles, algunos pacientes pudieron sufrir de una ligera reabsorción radicular y no se  
5 observó el desarrollo de la raíz en dientes inmaduros. El área ósea periapical permaneció  
6 normal en todos los pacientes de ambos grupos.

7 Estos resultados indican que la terapia con células madre apoya la regeneración pulpar  
8 completa y funcional, que restaura el sistema inmunitario innato y promueve a su vez la  
9 reparación de los otros tejidos del diente maduros, así que el desarrollo normal de los dientes  
10 inmaduros.

11 Para la evaluación de la seguridad sobre la utilización de células madre, se registraron  
12 la incidencia, la gravedad y el resultado de los eventos adversos inmediatos a los tratamientos,  
13 o tardíos, abarcando periodos de seguimiento post operatorios desde las 32 semanas (11),  
14 hasta los 12 meses (10,12), extendido a 24 meses en el estudio de Guo y cols (2021), o hasta  
15 los 3 años en el caso del estudio de Mesa y cols.

16 En los cinco ensayos clínicos no se pudo observar ningún efecto secundario  
17 significativo, ni signo de rechazo del trasplante o respuestas inflamatorias, ni efectos adversos  
18 después del tratamiento con células madre, y tampoco durante los periodos de seguimiento.

19 Además, los ensayos clínicos de Guo y cols (2021), Xuan y cols (2018), y Nakashima y  
20 cols (2017), proporcionaron un análisis de sangre y orina en las cuales los recuentos de células  
21 estuvieron dentro del rango normal. Estos datos sugirieron que el tratamiento de dientes con  
22 células madre no tuvo efectos sobre la respuesta inmunitaria, la función hepática, la función  
23 renal o la función miocárdica de los sujetos.

24 Todos los autores demostraron una excelente seguridad de la regeneración dental  
25 mediante bioingeniería.

## 26 **Discusión**

27 Es importante destacar el hecho que, aunque los ensayos clínicos abordaban  
28 problemas diferentes y diversos relacionados con la vitalidad de los dientes, la totalidad de los

1 pacientes tratados con la terapia de células madre obtuvieron resultados eficaces en su  
2 regeneración pulpar.

3 Uno de los principales beneficios de la terapia con células madre sobre los  
4 tratamientos convencionales es obviamente su capacidad para restaurar o regenerar el tejido  
5 pulpar y permitir prolongar la vitalidad del diente, reanudando sus funciones de  
6 inmunocompetencia (inmunidad pulpar innata), de aposición dentinaria (mineralización de la  
7 dentina terciaria) y sensoriales (sensación de presión oclusal y dolor). Actualmente, estos  
8 objetivos no se logran con el tratamiento de conducto convencional.

9 Podemos añadir que, en el ensayo de Brizuela y cols (2020), las UC-MSC utilizadas  
10 proporcionaron un enfoque diferente para recuperar la vitalidad en los dientes con los  
11 beneficios de la terapia alogénica. En efecto, las MSC alogénicas tienen características  
12 convenientes y prácticas, que incluyen un mayor potencial inmunosupresor y angiogénico en  
13 comparación con otras fuentes adultas, la rentabilidad y disponibilidad inmediata para usar y  
14 su almacenamiento en servicios bancarios de células madre en todo el mundo.

15 Mientras que la terapia con células madres autólogas, como utilizaron los otros  
16 estudios seleccionados tienen por limitación su alto coste asociado a la necesidad de un  
17 laboratorio de buenas prácticas de manufactura (GMP) para su desarrollo de amplificación  
18 celular, además de una variabilidad en el donante (variación en la concentración y  
19 composición celular, sobre todo en pacientes mayores en quienes las concentraciones de  
20 células madre circulantes pueden ser más bajas tanto en número como en calidad) que  
21 podrían dar lugar a variaciones en el resultado del tratamiento. (12)

22 Es interesante que las células madre sean capaces de reorganizarse en pulpa dental 3D  
23 y inducir su regeneración endógena. Y aunque descubrimos que el trasplante de células madre  
24 es un enfoque eficaz y seguro para regenerar la pulpa funcional, los mecanismos aún no están  
25 todavía del todo claros. Dichos mecanismos deberán explorarse en futuras investigaciones y  
26 en ensayos clínicos aleatorizados con un gran número de pacientes y con un seguimiento aún  
27 más a largo plazo para confirmar la seguridad y eficacia completas. Solamente estos futuros  
28 resultados podrán permitir que la endodoncia regenerativa basada en células madre se



1    convierta en una realidad en clínica dental, con protocolos estandarizados al uso que mejoren  
2    la calidad de vida y el pronóstico del paciente y del conjunto de la sociedad.

3            En conclusión, la reparación y regeneración de la pulpa dental mediante células madre  
4    resulta estar todavía en etapas preliminares y en desarrollo, encontrándose al inicio de las  
5    investigaciones clínicas realizadas sobre humanos. Solamente cinco ensayos clínicos han  
6    podido descartar en esa revisión sistemática. De estos, cuatro utilizaron DPSC autólogas y uno  
7    utilizó UC-MSC humanas alogénicas.

8            El uso de células madre demostró, tanto una gran eficacia como una excelente  
9    seguridad en la totalidad de los pacientes, logrando con éxito la regeneración pulpar sin  
10   ningún tipo de efectos adversos.

11           Y el principal beneficio que tiene la terapia con células madre sobre los tratamientos  
12   convencionales es su capacidad para restaurar o regenerar el tejido pulpar y permitir  
13   prolongar la vida del diente, reanudando sus funciones de inmunocompetencia (inmunidad  
14   pulpar innata), de aposición dentinaria (mineralización de la dentina terciaria) y sensoriales  
15   (sensación de presión oclusal y dolor). Sin embargo, y aunque no se haya observado riesgos  
16   en los estudios, hay que seguir prudente en las investigaciones.

17   **Fuente de financiación:** Para este estudio no se dispuso de financiación externa.

18   **Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en este  
19   estudio.

### **Bibliografía**

1. Huang CC, Narayanan R, Alapati S, Ravindran S. Exosomes as biomimetic tools for stem cell differentiation: Applications in dental pulp tissue regeneration. *Biomaterials*. 2016 Sep 30;111:103–15.
2. Morris AL, Tadi P. Anatomy, Head and Neck, Teeth. StatPearls. Asram Medical College, editor. StatPearls - NCBI Bookshelf. Eluru, India; 2021.
3. Sui B, Chen C, Kou X, Li B, Xuan K, Shi S, et al. Pulp Stem Cell-Mediated Functional Pulp Regeneration. *J Dent Res*. 2019 Jan 1;98(1):27–35.

4. Fawzy El-Sayed K, Ahmed G, Abouauf E, Schwendicke F. Stem/progenitor cell-mediated pulpal tissue regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2019 Nov 1;52(11):1573–85.
5. Ito K, Yamada Y, Naiki T, Ueda M. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Oct;17(5):579–86.
6. Villa García-Torres LS, Flores-Hernández FY, Santibáñez-Escobar LP. Células madre de la pulpa dental (DPSC): prospectivas terapéuticas en enfermedades crónico degenerativas. *Salud Jalisco*. 2017;4(3):168–77.
7. González Orta LJ, Font Rytzner A, de Nova García J. Investigación con células madre de origen dentario. Actualización. *Gaceta Dental*. 2011 Sep 19;223(1):118–29.
8. Guo H, Li B, Wu M, Zhao W, He X, Sui B, et al. Odontogenesis-related developmental microenvironment facilitates deciduous dental pulp stem cell aggregates to revitalize an avulsed tooth. *Biomaterials*. 2021 Dec 1;279.
9. Meza G, Urrejola D, saint Jean N, Inostroza C, Lopez V, Khoury M, et al. Personalized Cell Therapy for Pulpitis Using Autologous Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte Platelet-rich Fibrin: A Case Report. *Journal of Endodontics*. 192AD;45(2):144–9.
10. Xuan K, Li B, Guo H, Sun W, Kou X, He X, et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Science Translational Medicine*. 2018 Aug 22;10(455).
11. Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Arijji Y, et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Research and Therapy*. 2017 Mar 9;8(1):1–13.
12. Brizuela C, Meza G, Urrejola D, Quezada MA, Concha G, Ramírez V, et al. Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial. *Journal of Dental Research*. 2020 May 1;99(5):523–9.

#### **Anexos:**

- Figura 1: Diagrama de flujo de PRISMA 2020 para nuevas revisiones sistemáticas.
- Tabla 1. Presentación de las características generales de los estudios elegidos para la revisión sistemática.
- Tabla 2. Métodos de evaluación clínicas: eficacia y la seguridad del uso de células madre en la reparación y regeneración de la pulpa dental.
- Tabla 3. Métodos de evaluación clínicas: eficacia y la seguridad del uso de células madre en la reparación y regeneración de la pulpa dental.

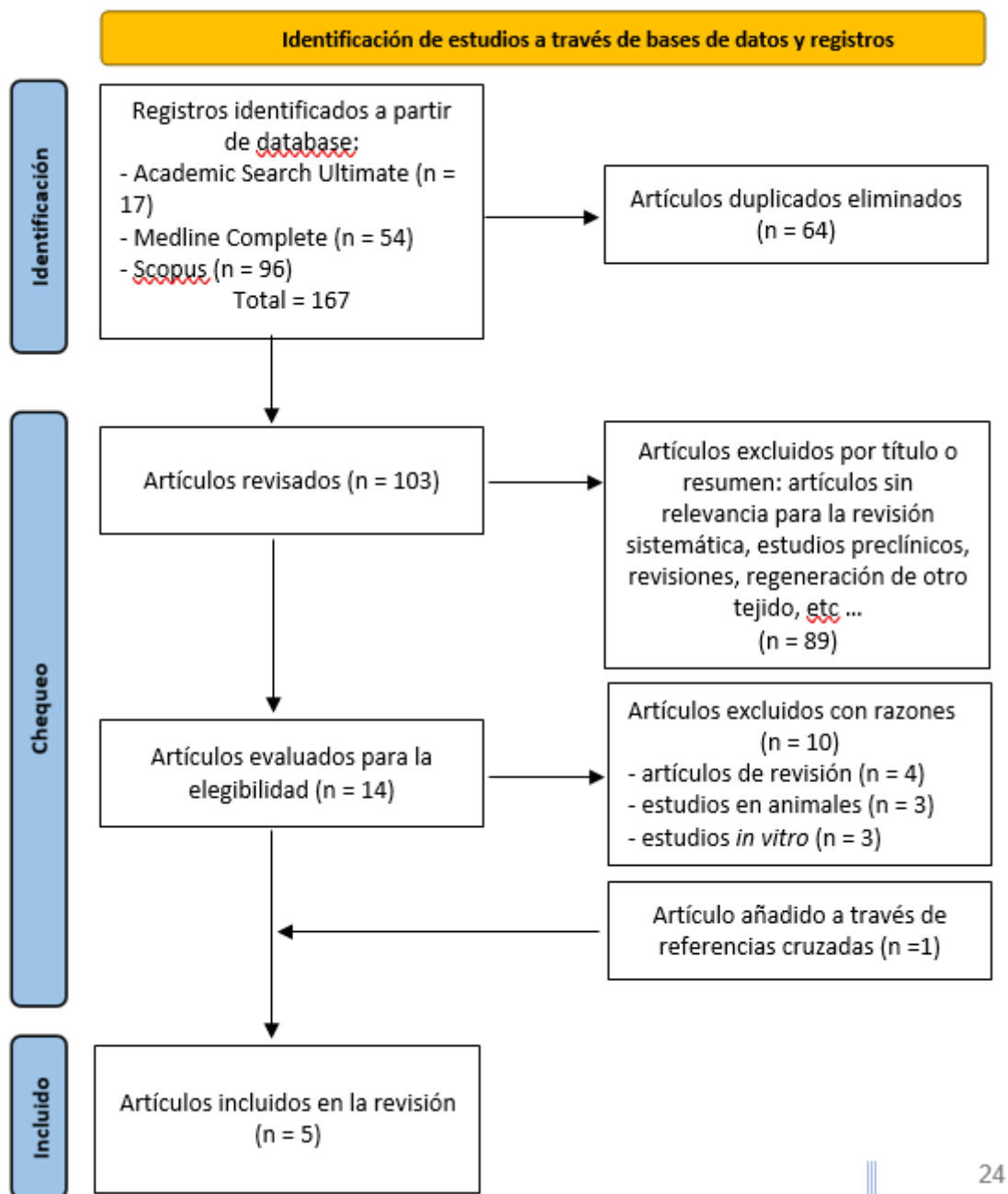


Figura 1: Diagrama de flujo de PRISMA 2020 para nuevas revisiones sistemáticas.

<b>Título</b>	<b>Apellido del primer autor</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Diseño del estudio</b>
Odontogenesis-related developmental microenvironment facilitates deciduous dental pulp stem cell aggregates to revitalize an avulsed tooth (13)	Guo y cols.	2021	Ensayo clínico piloto
Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial (14)	Brizuela y cols.	2020	Ensayo clínico controlado aleatorizado
Personalized Cell Therapy for Pulpitis Using Autologous Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte Platelet-rich Fibrin: A Case Report (15)	Meza y cols (2019).	2019	Ensayo clínico de un solo paciente
Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth (16)	Xuan y cols (2018).	2018	Ensayo clínico controlado y aleatorizado
Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study (17)	Nakashima y cols.	2017	Estudio clínico piloto

Tabla 1. Presentación de las características generales de los estudios elegidos para la revisión sistemática.

<b>Artículo</b>	<b>Objetivos del estudio</b>	<b>Tipo de células madre utilizados</b>	<b>Tamaño del estudio</b>	<b>Duración del evaluación o seguimiento</b>
Guo y cols (2021). (2021)	Probar la seguridad y viabilidad del uso de la reimplantación de dientes con bioingeniería para la regeneración funcional de dientes avulsionados traumáticamente	Célula madre de pulpa dental humana (hDPSC) Autólogas	25 pacientes con dientes avulsionados traumáticamente: - grupo experimental: 15 con implantación de hDPSC: - grupo de control: 10 con tratamiento de reimplantación tradicional	24 meses
Brizuela y cols. (2020)	Evaluar la seguridad y eficacia de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano encapsuladas en un biomaterial derivado de plasma para procedimientos de endodoncia regenerativa (REP) en dientes permanentes maduros con lesiones apicales.	Células madre mesenquimales de cordón umbilical humano (UC-MSc humanas) Alogénicas	36 pacientes con necrosis pulpar y periodontitis apical en dientes maduros. - grupo experimental: 18 con implantación de UC-MSc humanas - grupo de control: 18 con tratamiento de conducto convencional	12 meses

Meza y cols (2019). (2019)		Describir una terapia celular autóloga regenerativa utilizando células madre mesenquimales de pulpa dental inflamada y fibrina rica en plaquetas leucocitarias (L-PRF) en un diente maduro.	Células madre de pulpa dental humana (hDPSC)  Autólogas	1 solo paciente. - grupo experimental: pulpitis irreversible sintomática en los dientes maduros 28 y 44. - grupo de control: dientes sanos 20 y 34.	36 meses
Xuan y cols (2018). (2018)		Evaluar si la implantación de células madre autólogas de pulpa dental humana de dientes deciduos podría regenerar el tejido pulpar tridimensional (3D) perdido, restaurar la función pulpar y promover el desarrollo de la raíz.	Célula madre de pulpa dental humana (hDPSC) de diente deciduos  Autólogas	36 pacientes con necrosis pulpar después de lesiones dentales traumáticas - grupo experimental: 26 con implantación de hDPSC - grupo de control: 10 con tratamiento de reimplantación con apexificación tradicional	12 meses
Nakashima y cols. (2017)		Evaluar la seguridad, la eficacia potencial, la viabilidad y la utilidad de la terapia basada en células con MDPSC autólogas para la regeneración de pulpa/dentina en dientes pulpectomizados con cierre apical completo en pacientes con pulpitis irreversible.	Células madre movilizadas de la pulpa dental (MDPSC) humanas  Autólogas	5 pacientes con pulpitis irreversible	24 semanas

Tabla 2. Aplicaciones clínicas del uso de células madre en la reparación y regeneración de la pulpa dental.

	<b>Guo y cols (2021). (2021)</b>	<b>Brizuela y cols. (2020)</b>	<b>Meza y cols (2019). (2019)</b>	<b>Xuan y cols (2018). (2018)</b>	<b>Nakashima y cols. (2017)</b>
Tomografía computarizada de haz cónico (CBCT)	Grupo experimental: la longitud de la raíz aumentó  Grupo control de reimplantación tradicional: ligera reabsorción radicular.	Remisión de las lesiones apicales en ambos grupos y mayor en grupo experimental.	Estructuras óseas periapicales intactas.  Formación de puente de dentina en el tercio medio de la raíz y calcificación del conducto en su tercio apical.	Grupo experimental: . Aumentó la longitud de la raíz y se cerró el foramen apical . Aumentó del grosor de la dentina.  Grupo control de apexificación: sin cambios.	Formación de dentina lateral en 3/5 de los pacientes.
Imágenes de radiografía digital (RVG)  O  Radiografías periapicales	Grupo experimental: desarrollo radicular continuo a los 24 meses.  Grupo control: reabsorción radicular a los 24 meses.  Lesión ósea apical sin cambio significativo en ambos grupos.		Área periapical permaneció normal.	Grupo control experimental: desarrollo continuo de la raíz 24 meses después del tratamiento.  No mostraron inflamación en el área periapical.	Disminución volúmenes de la pulpa dental por obliteración de la porción apical agrandada en 3/5 de los pacientes (formación de dentina).
IRM					El tejido regenerado en las partes apical y coronal fue similar a la pulpa dental sana en 4/5 casos.
Resonancia magnética nuclear (RMN)					El tejido regenerado en el conducto radicular fue similar a la de la pulpa dental sana en el control no tratado.
Fujometría láser Doppler (LDF)	Grupo experimental:	Grupo experimental: aumentos en	Ambos grupos: medias bajas tanto en el	Grupo experimental:	

Unidades de perfusión	aumentos en la vascularización .	la vascularización del 60,6 % al inicio al 78,1 % a los 12 meses	diente de control n.º 20 como en el diente tratado n.º 28.  A pesar de esto, presentaban características de pulso, lo que indica perfusión sanguínea en los dientes.	aumento medio de la formación vascular  Grupo control de apexificación: disminución media de la formación vascular.	
Sensibilidad (en grupos experimentales ) - prueba pulpar eléctricas - prueba térmicas - prueba a la percusión	Disminuciones en la sensación en el grupo experimental en comparación con el grupo de control en dientes sanos sin tratar → indica restauración parcial de la vascularización y la inervación.  Ausencia de sensibilidad a la percusión	Prueba pulpar eléctrica: positiva, aumento del 17% al 50%.  Prueba térmica: aumento del 6% al 56% al frío y del 0% al 28% al calor.  Prueba a la percusión: sin dolor.	Prueba pulpar eléctrica: positiva.  Prueba térmica: respuesta tardía al frío.	Disminución media de la sensación para el grupo de implantación de hDPSC y una disminución ligera de la sensación para el grupo de control.	Prueba pulpar eléctrica: respuesta positiva robusta,  → reinervación funcional en el tejido pulpar regenerado.
Análisis histológico (in vitro)		Distribución homogénea de UC-MSC dentro del andamio.	Regeneración pulpar homogénea y compacta con abundantes capilares sanguíneos y depósito de dentina nueva	Regeneración de nervios después de la implantación de hDPSC.  Sin regeneración en el grupo control	
Seguridad después del trasplante (evaluaciones clínicas y de laboratorio)	Ningún efecto secundario significativo.  Recuento de los números de las siguientes células sanguíneas estaban dentro del rango normal.	No se observaron eventos adversos en ambos grupos.	Completamente asintomático durante los 36 meses de seguimiento.	No se identificaron complicaciones durante las 24 horas posteriores a la obtención de pulpa y la implantación de hDPSC.  Ningún evento adverso	Sin eventos adversos ni toxicidad.  Las limitaciones de este ensayo fueron el bajo número de participantes y el corto período de seguimiento

				durante el seguimiento.	
Conclusiones	<p>Eficacia del 100% en ambos grupos.</p> <p>Grupo experimental: dientes creados con bioingeniería mostraron el mismo color de corona dental que los dientes sanos a los 12 y 24 meses después de la implantación.</p> <p>Este estudio inicia la regeneración dental funcional y sirve como un tratamiento efectivo y seguro para la avulsión dental.</p>	<p>Todos los pacientes mostraron éxito clínico.</p> <p>Formación de un tejido vascularizado con una respuesta fisiológica normal, y probablemente se trate de un tejido pulpar vital.</p> <p>las UC-MSC encapsuladas en una matriz de PPP son seguras, efectivas y representan una alternativa de tratamiento endodóntico innovador.</p>	<p>Procedimiento alternativo y exitoso para el tratamiento de la pulpitis en dientes permanentes maduros.</p>	<p>La pulpa dental regenerada permaneció viable en los dientes incisivos implantados con hDPSC en 20 pacientes.</p> <p>Las hDPSC pueden regenerar la pulpa dental completa y pueden ser útiles para tratar lesiones dentales debidas a traumatismos.</p>	<p>Las MDPSC humanas son seguras y eficaces para la regeneración pulpar completa en dientes pulpectomizados .</p>

Tabla 3. Métodos de evaluación clínicas: eficacia y la seguridad del uso de células madre en la reparación y regeneración de la pulpa dental.