

Regeneración pulpar de dientes permanentes a base de bioinductores, revisión de literatura

Pulp regeneration of permanent teeth based on bioinductors, literature review

*Est. Daniela Alexandra García-Borja, dagarciab@estudiantes.uhemisferios.edu.ec,
<https://orcid.org/0000-0001-8968-2471>;*

*MSc. María José Burbano-Balseca, mjurbano@profesores.uhemisferios.edu.ec,
<https://orcid.org/0000-0003-0497-6791>*

Universidad Hemisferios, Quito, Ecuador

Resumen

Este estudio pretende determinar el material eficaz de regeneración pulpar entre el MTA y el Biodentine, en recubrimiento pulpar directo de dientes permanentes. Para ello se realizó una revisión de la literatura entre 2015 y 2021. El estudio es de alcance descriptivo de tipo retrospectivo y diseño no experimental de corte transversal. El enfoque es cualitativo, donde se empleó una estrategia PICO. Para ello, se consideró artículos experimentales *in vitro*, *in vivo*, ensayos clínicos, revisiones de literatura. Los resultados obtenidos permitieron concluir que el Biodentine y el MTA, como material biocompatible y bioinductor en recubrimiento pulpar directo, tiene un excelente éxito. Sin embargo, el MTA induce una respuesta inflamatoria menor y causa decoloración coronal, siendo potenciado por NaOCl. Además, el Biodentine forma un tejido mineralizado más rápido, ancho y no causa decoloración coronal.

Palabras clave: agregado de trióxido mineral; recubrimiento de la pulpa dental; recubrimiento pulpar directo.

Abstract

This study aims to determine the effective pulp regeneration material between MTA and Biodentine, in direct pulp capping of permanent teeth. To this end, a review of the literature was carried out between 2015 and 2021. The study is of a retrospective descriptive scope and a non-experimental cross-sectional design. The approach is qualitative, where a PICO strategy was used. For this, *in vitro* and *in vivo* experimental articles, clinical trials, and literature reviews were considered. The results obtained allowed us to conclude that Biodentine and MTA, as biocompatible and bioinductive material in direct pulp capping, has excellent success. However, MTA induces a minor inflammatory response and causes coronal discoloration, being enhanced by NaOCl. In addition, Biodentine forms faster, wider mineralized tissue and does not cause coronal discoloration.

Keywords: dental pulp capping; direct pulp capping; mineral trioxide aggregate.

Introducción

La pulpa dental cuyo tejido conectivo laxo se encuentra entre las paredes rígidas de dentina y adquiere un potencial natural de reparación de tejido que conduce a formar dentina reparativa (Paula et al., 2020; Matsuura et al., 2021). La dentina primaria es dentina tubular formada por la secreción activa de odontoblastos primarios durante la formación de la corona. La dentina secundaria es dentina fisiológica que se deposita después de que se completa la erupción del diente y la dentina terciaria o reparativa se forma en caso de lesión (Tran et al., 2019).

Una pulpa vital expuesta es consecuencia de caries profundas, iatrogenia o traumas; varios métodos se han utilizado para la terapia como el recubrimiento pulpar directo, pulpotomía, pulpectomía (Brizuela et al., 2017). El éxito de la terapia pulpar es preservar tejido pulpar, eliminar el tejido contaminado y promover la reparación de la barrera de tejido mineralizado (Bollu et al., 2016; Chicarelli et al., 2021).

El hidróxido de calcio (HC) empleado durante décadas en curación pulpar, traumatología dental como en recubrimiento pulpar directo por su propiedad antibacteriana, efecto de disolución de restos de tejido necrótico y promueve la curación. Sin embargo, el efecto que provoca el tejido duro sobre el tejido blando adyacente parece estar relacionado con un efecto necrotizante del (HC) debido a su alto pH =12,5 (Agnes et al., 2017).

Se ha evidenciado que existe inflamación después del recubrimiento pulpar, alta solubilidad en los fluidos orales, degradación con el tiempo, forma defectos de túnel dentro del puente de dentina y tiene baja resistencia mecánica causando microfiltración y fracaso del tratamiento (Brizuela et al., 2017). La inducción de barrera de tejido duro entre 2 y 3 meses, presentando cambios en la estructura física de la dentina perdiendo componentes orgánicos e inorgánicos de la dentina (Paula et al., 2019). La formación de dentina terciaria producto del mecanismo de defensa inducido por (HC) (Zakerzadeh et al., 2017).

El agregado de trióxido mineral (MTA) es una mezcla de silicato dicálcico, silicato tricálcico, aluminato tricálcico, sulfato cálcico, alumino ferritatetracálcica y óxido de bismuto que se mezcla con agua destilada durante la manipulación. El óxido de bismuto funciona como radiopacificador al contacto con el colágeno de la dentina resulta en decoloración gris coronal (Brizuela et al., 2017; Hegde et al., 2017; Linu et al., 2017; Parinyaprom et al., 2018). En endodoncia, el MTA se emplea en reparación de perforaciones, apexificación y recubrimiento pulpar directo, así como material de obturación.

La reacción química del MTA directo con la pulpa conduce a la formación de cristales de calcio, su alta alcalinidad (pH = 11) le confiere propiedades bactericidas induciendo a la expresión fosfatasa alcalina de fibroblastos relacionada en el proceso de mineralización (Mousavi et al., 2016; Zakerzadeh et al., 2017). El MTA no resulta afectado en contaminación con sangre o fluidos tisulares y es apreciado como material bioactivo, biocompatible, antibacteriano, con buena estabilidad y excelente capacidad de sellado (Chicarelli et al., 2021; Hegde et al., 2017).

Entre las desventajas dispone de malas propiedades de manejo, baja resistencia a la compresión, falta de solvente y alto costo (Agnes et al., 2017). El Biodentine compuesto por silicato tricálcico, silicato di cálcico, carbonato calcio, óxido de calcio, zirconio óxido, agua, cloruro de calcio y poli carboxilato modificado que imparte plasticidad al material (Chicarelli et al., 2021). Se ocupa en endodoncia como sustituto de la dentina y en recubrimiento pulpar directo.

En contacto con la pulpa estimula a las células pulpares resultado dentina reparadora. Además, gracias a su componente de cloruro de calcio adquiere un tiempo de fraguado rápido de 9 a 12 minutos a comparación del MTA (Hegde et al., 2017; Tran et al., 2019; Zakerzadeh et al., 2017). Además, su radiopacificador es el óxido de zirconio exhibiendo menos decoloración (Parinyaprom et al., 2018), demostrando en un ensayo clínico aleatorizado que no provoca decoloración coronal (Brizuela et al., 2017; Duarte et al., 2018).

Debido a las limitaciones del (HC) como la falta de adhesión a la dentina, disolución en fluidos y falta de resistencia bajo la flexión (Agnes et al., 2017), se han desarrollado materiales biocerámicos como el MTA y Biodentine que inducen a las células pulpares mesenquimales a diferenciarse en tejido duro (Paula et al., 2018). Se ha asumido que estos materiales causan cambios primarios para inducir a las células madre indiferenciadas en tejido pulpar a diferenciarse en células iguales a los odontoblastos con la capacidad de formar una barrera dura en el lugar de exposición (Song et al., 2017; Zakerzadeh et al., 2017).

En un estudio de diseño experimental se evidenció que el MTA y el Biodentine poseen citotoxicidad variable contra las células madre (Youssef et al., 2019). Por eso se debe comprender que un buen material de recubrimiento pulpar debe ser seguro, con buena habilidad para sellado y capaz producir la diferenciación y proliferación de células madre. Además, debe inhibir la inflamación, adherirse a la dentina y prevenir las microfiltraciones (Cushley et al., 2021; Tran et al., 2019).

Entre las desventajas del MTA incluyen un tiempo de fraguado de 2 h 45 minutos, dificultad para eliminar después del fraguado, además de que la aplicación debe realizarse en una zona libre de infecciones e induce a la decoloración de la corona (Brizuela et al., 2017) y como desventaja del Biodentine puede conducir a la formación de calcificaciones pulpares (Paula et al., 2019). Por lo cual este estudio pretende determinar el material eficaz de regeneración pulpar entre el MTA y Biodentine en el recubrimiento pulpar directo de dientes permanentes mediante una revisión de la literatura entre 2015 y 2021.

Materiales y métodos

Se planteó un estudio con alcance descriptivo de tipo retrospectivo y diseño no experimental de corte transversal. El enfoque es cualitativo, donde se empleó una estrategia PICO (Pérez et al., 2021). Se analizaron 45 artículos obtenidos en la base de datos Pubmed. Se utilizó como filtro “*free full text*” y “2015 al 2021”. Se empleó los términos de búsqueda: *dental pulpcapping*, *mineral trioxide aggregate*, *direct pulpcapping* y *and* como término booleano.

Se consideró artículos que contemplan estudios experimentales *in vitro*, *in vivo*, ensayos clínicos y revisiones de literatura. Como criterios de exclusión se tuvieron en cuenta artículos de estudio en dientes deciduos, duplicados y estudios que comparaban otros materiales de recubrimiento pulpar. En la figura 1 se muestra la estrategia empleada.

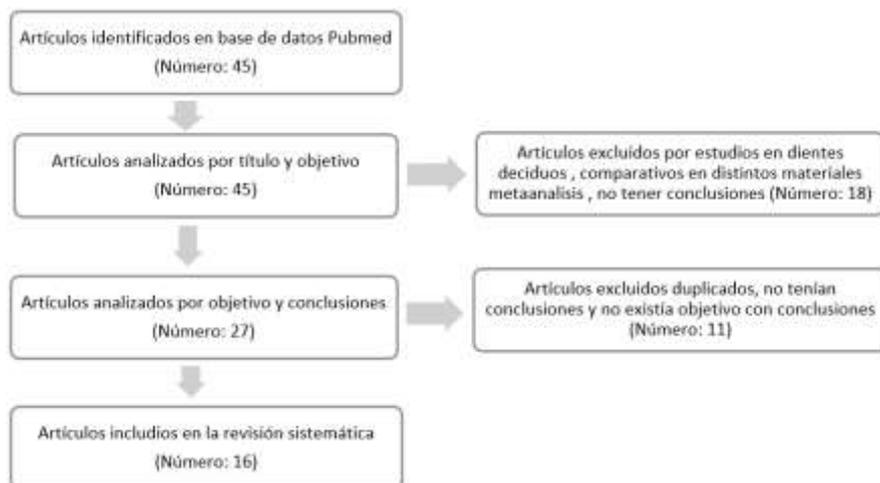


Figura 1. Estrategia empleada de análisis documental. Fuente: elaboración propia.

Se obtuvieron 45 resultados identificados en la base de datos Pubmed. Tras su revisión fueron descartados 18 artículos por presentar estudios en dientes deciduos y estudios comparativos de otros materiales en recubrimiento pulpar directo. Además, los que no se comprenden entre los años 2015 y 2021 también fueron descartados. De estos 27 artículos, luego de ser leídos fueron descartados 11 artículos debido a que el objetivo no

tenía concordancia o no estaba alineado con las conclusiones, o porque algunos estaban duplicados como se pudo observar en la figura 1. Fue revisada la metodología de los 16 artículos restantes, los resultados obtenidos fueron analizados, así como las conclusiones de cada autor. Los datos obtenidos fueron extraídos y presentados en la sección de resultados.

Resultados

Los resultados centrales del estudio lo conforman el análisis documental realizado a los 16 artículos aprobados, el cual tiene el propósito de determinar el material eficaz de regeneración pulpar entre el MTA y el Biodentine en el recubrimiento pulpar directo de dientes permanentes. En tal sentido, Youssef et al. (2019) realizaron un estudio que consistió en un diseño experimental para comparar materiales en la viabilidad de células madre. Las células madre de la pulpa se exhibieron al MTA, Ca (OH) 2, Biodentine y Emdogain, midiendo la viabilidad con ensayo metiltiazol tetrazolio (MTT) al día 3. Los resultados evidenciaron citotoxicidad, así como las variables para Emdogain, MTA, Biodentine y Ca (OH). Como conclusiones los autores afirman que el MTA, el Biodentine y el Emdogain presentan atributos iguales, siendo el Emdogain una alternativa prometedora en este contexto.

Por otro lado, Zakerzadeh et al. (2017) realizaron una comparación in vitro donde evaluaron la citotoxicidad y genotoxicidad en fibroblastos de la pulpa dental. Como métodos emplearon los fibroblastos humanos expuestos a 100 µL de ProRoot MTA, TheraCal LC y Biodentine donde se utilizó (MTT). Los resultados evidenciados demostraron que ningún material probado demostró citotoxicidad o genotoxicidad. Finalmente, TheraCal LC, Biodentine y ProRoot MTA se puede utilizar en recubrimiento pulpar directo.

Agnes et al. (2017) llevaron a cabo un estudio experimental que tuvo el propósito de determinar si los materiales de recubrimiento pulpar pueden alterar la toxicidad de los materiales de restauración. Para ello, analizaron las células de la pulpa dental humana para probar la toxicidad del hidróxido de calcio Dycal y MTA. Los investigadores probaron la capacidad para alterar la toxicidad de los materiales compuestos e inducir a estrés oxidativo. Dycal demostró toxicidad y el MTA no. El tratamiento con Dycal no tuvo efecto sobre la toxicidad de Durafill, pero atenuó la toxicidad de Flow Line. En cambio, el MTA mejoró la toxicidad de Durafill pero no tuvo efecto sobre la toxicidad de

Flow Line. Como conclusiones se afirma que al elegir un material en recubrimiento pulpar se debe considerar el impacto del compuesto en la toxicidad del material de restauración.

Adicionalmente, Brizuela et al. (2017) realizaron un ensayo clínico ciego aleatorio para evaluar la eficacia clínica en recubrimiento pulpar directo de diente permanente. El estudio fue aplicado sobre 169 pacientes asignados a grupos (CH, Biodentine o MTA). Se realizaron exámenes a la semana, 3 meses, 6 meses y 1 año. Los resultados demostraron que a la semana se dio un éxito clínico del 100%, a los 3 meses sucedió un solo fracaso con (HC), mientras que, a los 6 meses, se dieron 4 nuevos fracasos (1 con CH y 3 con MTA). Al año, hubo otra falla en (CH). Las conclusiones arribadas en el estudio son que se logra el éxito en un año con MTA y Biodentine, en comparación con el Hidróxido de calcio en recubrimiento pulpar.

En otro orden de discusión, Manochhrifar et al. (2016) realizaron un estudio histológico donde se comparó la eficacia del (MTA) y la mezcla de clorhexidina (CHX) con el MTA puro, en recubrimiento pulpar. La pulpa de 24 incisivos laterales y caninos de perros se expuso y se tapó con MTA o MTA + CHX. A los 2 meses sacrificaron para una evaluación histológica. Los resultados mostraron que la formación de puente calcificado completo en las muestras de MTA fue significativamente mayor que la de MTA + CHX. No se evidencio diferencias en el grado de inflamación y necrosis entre MTA y MTA + CHX. Finalmente, la mezcla de CHX con MTA afecta la formación del puente calcificado en recubrimiento pulpar.

En línea con la idea anterior, Bollu et al. (2016) hicieron un estudio in vivo donde se evaluó la respuesta del tejido pulpar. El método empleado para este estudio incorporó los sesenta primeros y segundos premolares intactos. Se expuso la pulpa y se tapó con MTA, EMD y MTA/EMD. La restauración final con ionómero de vidrio modificado con resina extrajo los dientes al día 15 o 45 y evaluaron histológicamente. En los resultados la respuesta inflamatoria y el grosor de la formación del puente dentinario se evaluaron estadísticamente mediante Chi-cuadrado y Mann-Whitney. En dicho caso no se encontraron diferencias significativas. Como conclusiones, MTA / EMD produjo una respuesta de tejido duro en comparación con el EMD.

En línea con los aspectos abordados, Linu et al. (2017) realizaron un estudio piloto retrospectivo que tuvo el propósito de evaluar el recubrimiento pulpar directo con MTA y Biodentine. Como parte de la seccion de método se procedió con el retiro de la caries y

se ocupó Biodentine o MTA, según las indicaciones del fabricante. Los pacientes fueron revisados a los 1, 3, 6, 12 y 18 meses después del tratamiento. Los resultados fueron alentadores, MTA y Biodentine demostraron tasas del 84,6 % y 92,3 % respectivamente. Se observó formación de puentes de dentina radiográficamente visibles. Los casos con MTA mostraron decoloración coronal. Como conclusiones, los autores afirman que los materiales biocerámicos son más biocompatibilidad y tienen muy buenas propiedades de sellado.

Por su parte, Chicarelli et al. (2021) hicieron un estudio experimental en ratas, donde se hizo una comparación histológica de la respuesta pulpar a diferentes materiales. Ciento ocho primeros molares superiores de ratas se sometieron a recubrimiento pulpar directo con (CH), (MTA) y Biodentine. Se sacrificaron a los 7, 14 y 21 días, y luego se evaluó histológicamente. Los resultados mostrados evidencian que MTA y Biodentine provocaron reacciones inflamatorias menos intensas que el CH. Como conclusiones se refiere que MTA y Biodentine indujeron la formación de una barrera mineralizada más continua, uniforme y con una respuesta pulpar menos intensa que el CH.

Además, Hosoya et al. (2019) hicieron una profundización de la literatura científica donde evaluaron el desempeño clínico del MTA para efectividad en la terapia pulpar vital. Para ello, se hizo una búsqueda en bases de datos electrónicas de PubMed / MEDLINE. Como resultado, se revisaron un total de 58 artículos. Como parte de los resultados, (MTA) proporcionó mejor protección pulpar en recubrimiento directo en comparación con el hidróxido de calcio. Se concluye que el (MTA) tiene un alto potencial para reparar perforaciones. Además, demuestra una curación normal a corto/largo plazo.

Ballal et al. (2020) desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado controlado, de un solo centro, donde el propósito del estudio consistió en comparar los efectos del lavado de una herida de pulpa con hipoclorito de sodio al 2,5% y solución salina. Después de lavar la herida, las pulpas se taparon con (MTA), luego con ionómero de vidrio/resina. Además, se analizó el malestar posoperatorio (en una escala NRS-11) en los días 3 y 7. Como resultados se constató que la solución de NaOCl redujo las molestias postoperatorias en comparación al control. Por último, el lavado con NaOCl al 2.5% en dientes asintomáticos con caries profunda provocó reducción de molestias postoperatorias y fracasos tempranos a comparación con la solución salina.

Por otro lado, Paula et al. (2019) hicieron un estudio de modelo animal donde se evaluó el efecto de silicato tricálcico y agregados de trióxido mineral en ratas. Para ello, se

dividieron 45 ratas en grupos. Después de la desinfección con clorhexidina, los primeros molares inferiores izquierdos se recubrieron con MTA y Biodentine. Como resultados se demostró que el tejido mineralizado de MTA se verificó en 21 días. Las terapias con Biodentine mostraron una leve infiltración inflamatoria al tercer día, lo que fue aumentando. Como conclusiones, el MTA y el Biodentine presentan signos inflamatorios leves y reversibles, con formación de tejido mineralizado y la inducción exacerbada de tejido mineralizado con Biodentine en forma calcificaciones pulpaes.

Trongkij et al. (2018) hicieron otro estudio in vivo donde se evaluó la influencia de sitios de exposición del tejido pulpar en recubrimiento pulpar directo en rata con White MTA y Bio-MA. Los 58 primeros molares superiores expuestos mecánicamente y luego recubriendo con (ProRoot White MTA o Bio-MA) La infiltración y formación de dentina reparadora evaluaron histológicamente con calificaciones. Al día 1 la inflamación fue leve, localizada en todos los grupos. Al día 7, formaron puentes calcificados continuos/discontinuos. Como conclusiones, se puede afirmar que la ubicación de exposición pulpar no tiene efecto en la curación pulpar. El BIOMA demostró biocompatibilidad con la pulpa y formación de puentes de dentina reparadora con menos inflamación.

Hoseinifar (2020) y Mousavi et al. (2016) se unieron en un estudio para hacer un ensayo clínico aleatorizado donde se comparó la respuesta histológica en recubrimiento pulpar directo (DPC) y la pulpotomía en miniatura (MP). Para ello, se expusieron 40 premolares, luego se aplicó dexametasona tópica sobre la pulpa y restauración con ionómero de vidrio. La vitalidad se evaluó los días 7, 21, 42 y 60, después se extrajeron los dientes para un examen histológico utilizando la prueba de Kruskal-Wallis y Fisher. Como resultados se constató que la respuesta inflamatoria no fue significativamente diferente entre los grupos. Finalmente, se concluye que la dexametasona tópica no obstaculizó la cicatrización de la pulpa y redujo la inflamación del tejido pulpar.

Adicionalmente, Hegde et al. (2017) realizaron otro estudio experimental donde se evaluó el complejo dentino pulpar después del recubrimiento pulpar directo. En la observación se pudo identificar 24 molares permanentes con exposición cariosa, donde se utilizó el MTA Biodentine. Se les llamó a la 3 semanas, 3 meses y 6 meses para evaluar clínicamente y realizar una radiografía empleando pruebas de Fisher y Chi-cuadrado. Durante 6 meses con MTA y Biodentine se evidencio una tasa alta de éxito. Del mismo modo, el MTA y Biodentine emplea cuándo el diagnóstico pulpar es pulpitis reversible.

Por último, Tran et al. (2019) realizó un estudio experimental donde se analizó la dentina reparadora, en recubrimiento pulpar directo con Biodentine y (MTA). Se llevó a cabo una exposición pulpar del primer molar en ratas, recubriendo con MTA y Biodentine utilizando microspectroscopía Raman y microscopía electrónica de barrido. Como resultado, el puente dentinario reparador presenta túbulos dentinarios y composición química similar a la dentina primaria en ambos grupos. Finalmente, los cementos en recubrimiento pulpar brindan un ambiente óptimo para la curación pulpar.

Discusión

Es importante estudiar los materiales de recubrimiento pulpar en el contexto de la viabilidad celular ya que una menor inflamación indica mejor biocompatibilidad de los materiales debido a que uno de los objetivos de la terapia pulpar vital es reducir la inflamación (Guerrero-Gironés et al., 2020; Youssef et al., 2019). En un estudio experimental en ratas el Biodentine provocó una leve infiltración inflamatoria al tercer día, lo que aumentó con el tiempo, en comparación con el MTA que apareció al tercer día, disminuyendo con los días (Paula et al., 2019).

Sin embargo, en una evaluación histología en humanos se contempló mayor inflamación con Biodentine, en comparación con el MTA (Hoseinifar, 2020; Zakerzadeh et al., 2017). En tal caso, no se evidenció ningún signo de citotoxicidad o genotoxicidad en concentraciones de 0-1000 µg / ml a fibroblastos con el Biodentine y el MTA (Zakerzadeh et al., 2017). Además, no se diagnosticó ningún caso de obliteración pulpar con Biodentine debido a que la calcificación pulpar está asociada con la necesidad de un tratamiento de conducto convencional (Guerrero-Gironés et al., 2020). Sin embargo, la ciencia deleita en un estudio experimental un nuevo material Emdogain que es menos citotóxico para las células madre de la pulpa en comparación con el MTA, Biodentine y HC, respectivamente (Katge&Patil, 2017; Youssef et al., 2019).

La calidad de un puente de tejido duro en el sitio de exposición es un factor importante para el éxito clínico de la pulpa. El recubrimiento pulpar empleando materiales biocompatibles/bioinductores puede estimular la formación de tejido mineralizado como los biocerámicos, MTA y Biodentine, los cuales son capaces de formar tejido mineralizado regularmente denso y bien localizado en el sitio lesionado como una matriz similar a la dentina (Çalışkan & Güneri, 2017; Nowicka et al., 2015).

Se apreció en un estudio experimental que el MTA y Biodentine produce mejor formación de puentes de dentina que el (HC) (Chicarelli et al., 2021; Kundzina et al., 2017). Así mismo, en un ensayo clínico se demostró que el grosor del puente de dentina formado con Biodentine fue significativamente mayor que el MTA (Akhavan et al., 2017; Hegde et al., 2017; Hosoya et al., 2019; Tran et al., 2019). Adicionalmente, la formación de tejido mineralizado inespecífico y exagerado se observó más rápido con Biodentine al séptimo día, en comparación con el MTA que fue al día 21 (Awawdeh et al., 2018; Paula et al., 2019).

Como profesionales de la salud bucal se está expuesto a encontrar en las consultas caries profundas, traumas o iatrogenias que estén afectando el tejido pulpar. Para ello, un correcto diagnóstico ayudará a preservar el tejido pulpar vital, por medio del empleo de materiales biocerámicos como el Biodentine y el MTA en recubrimiento pulpar directo. Cabe mencionar que el éxito depende de la edad, diámetro de la herida, condición periodontal, etapa de formación de la raíz, dimensión, naturaleza de la exposición pulpar, contaminación microbiana del área expuesta, estado pulpar, materiales de recubrimiento y capacidad de sellado de los materiales de restauración (Hoseinifar, 2020).

Las indicaciones en recubrimiento pulpar directo son pulpa normal o pulpitis reversible sin afectación periapical. Sin embargo, dientes con exposición cariosa, pulpitis irreversible, afectación periapical temprana o exposiciones de hasta 2,5 mm no deben ser contraindicaciones absolutas como se evidenció en este ensayo, pero si no cesa el sangrado antes de los 10 minutos es recomendable tratar con pulpotomía (Mousavi et al., 2016).

En el estudio se evidenció la limitada literatura existente de ensayos clínicos de seguimiento por más de 5 años que evalúen la viabilidad del Biodentine y el MTA (Awawdeh et al., 2018). Además, se recomienda realizar ensayos clínicos comparativos para saber si el hipoclorito de sodio o dexametazona tópica es menos propenso a causar inflamación postoperatoria, reducción en molestias y fracasos dolorosos tempranos (Ballal et al., 2020; Mousavi et al., 2016).

Conclusiones

- 1. El Biodentine y el MTA como material biocompatible y bioinductor en recubrimiento pulpar directo tiene un excelente éxito. Sin embargo, el MTA induce una respuesta inflamatoria menor y causa decoloración coronal siendo***

potenciado por NaOCl. Además, el Biodentine forma un tejido mineralizado más rápido, ancho y no causa decoloración coronal.

2. *Los experimentos realizados exhibieron biocompatibilidad con la pulpa y estimulación a formación de puentes de dentina reparadora con un mínimo de inflamación en comparación con el MTA.*
3. *Se recomienda realizar estudio de ensayo clínicos comparativos con el EMD y el MTA ya que en un estudio in vitro se expone que la combinación del MTA/EMD produjo una respuesta de tejido duro de mejor calidad en comparación con el uso de EMD.*
4. *Se requieren ensayos experimentales que evalúen la toxicidad que los biocerámicos y su influencia en el material de restauración. En este sentido, un estudio in vitro sugiere que la elección del material de restauración puede afectar los resultados del tratamiento en cuanto a la toxicidad. Adicionalmente, se deben realizar nuevos ensayos experimentales clínicos con el material Bio-MA que presenta cloruro de calcio. De esta manera, con el nuevo material se puede acelerar la reacción de fraguado.*

Referencias bibliográficas

1. Agnes, A., Long, A., Best, S., & Lobner, D. (2017). Pulp Capping Materials Alter the Toxicity and Oxidative Stress Induced by Composite Resins in Dental Pulp Culture. *European Endodontic Journal*, 2(1), 1.
2. Akhavan, A., Arbabzadeh, F., Bouzari, M., Razavi, S. M., & Davoudi, A. (2017). Pulp response following direct pulp capping with dentin adhesives and mineral trioxide aggregate; an animal study. *Iranian endodontic journal*, 12(2), 226.
3. Awawdeh, L., Al-Qudah, A., Hamouri, H., & Chakra, R. J. (2018). Outcomes of vital pulp therapy using mineral trioxide aggregate or Biodentine: a prospective randomized clinical trial. *Journal of endodontics*, 44(11), 1603-1609.
4. Ballal, N. V., Duncan, H. F., Rai, N., Jalan, P., & Zehnder, M. (2020). Sodium hypochlorite reduces postoperative discomfort and painful early failure after carious exposure and direct pulp capping—Initial findings of a randomized controlled trial. *Journal of clinical medicine*, 9(8), 2408.
5. Bollu, I. P., Velagula, L. D., Bolla, N., Kumar, K. K., Hari, A., & Thumu, J. (2016). Histological evaluation of mineral trioxide aggregate and enamel matrix derivative combination in direct pulp capping: An in vivo study. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 19(6), 536.
6. Brizuela, C., Ormeño, A., Cabrera, C., Cabezas, R., Silva, C. I., Ramírez, V., & Mercade, M. (2017). Direct pulp capping with calcium hydroxide, mineral trioxide aggregate, and biodentine in permanent young teeth with caries: a randomized clinical trial. *Journal of endodontics*, 43(11), 1776-1780.
7. Çalışkan, M. K., & Güneri, P. (2017). Prognostic factors in direct pulp capping with mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide: 2-to 6-year follow-up. *Clinical oral investigations*, 21(1), 357-367.
8. Chicarelli, L. P., Webber, M. B., Amorim, J. P., Rangel, A. L., Camilotti, V., Sinhoreti, M. A., & Mendonça, M. J. (2021). Effect of Tricalcium Silicate on Direct Pulp Capping: Experimental Study in Rats. *European journal of dentistry*, 15(01), 101-108.

9. Cushley, S., Duncan, H. F., Lappin, M. J., Chua, P., Elamin, A. D., Clarke, M., & El-Karim, I. A. (2021). Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, 54(4), 556-571.
10. Duarte, M. A. H., Marciano, M. A., Vivian, R. R., Tanomaru, M., Tanomaru, J. M. G., & Camilleri, J. (2018). Tricalcium silicate-based cements: properties and modifications. *Brazilian oral research*, 32.
11. Guerrero-Gironés, J., Alcaina-Lorente, A., Ortiz-Ruiz, C., Ortiz-Ruiz, E., Pecci-Lloret, M. P., Rodríguez-Lozano, F. J., ... & Ortiz-Ruiz, A. J. (2020). Melatonin as an agent for direct pulp-capping treatment. *International journal of environmental research and public health*, 17(3), 1043.
12. Hegde, S., Sowmya, B., Mathew, S., Bhandi, S. H., Nagaraja, S., & Dinesh, K. (2017). Clinical evaluation of mineral trioxide aggregate and biodentine as direct pulp capping agents in carious teeth. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 20(2), 91.
13. Hoseinifar, R. (2020). Histological Evaluation of Human Pulp Response to Direct Pulp Capping with MTA, CEM Cement, and Biodentine. *Journal of Dentistry*, 21(3), 177.
14. Hosoya, N., Takigawa, T., Horie, T., Maeda, H., Yamamoto, Y., Momoi, Y., ... & Okiji, T. (2019). A review of the literature on the efficacy of mineral trioxide aggregate in conservative dentistry. *Dental materials journal*, 38(5), 693-700.
15. Katge, F. A., & Patil, D. P. (2017). Comparative analysis of 2 calcium silicate-based cements (Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate) as direct pulp-capping agent in young permanent molars: a split mouth study. *Journal of endodontics*, 43(4), 507-513.
16. Kundzina, R., Stangvaltaite, L., Eriksen, H. M., & Kerosuo, E. (2017). Capping carious exposures in adults: a randomized controlled trial investigating mineral trioxide aggregate versus calcium hydroxide. *International endodontic journal*, 50(10), 924-932.
17. Linu, S., Lekshmi, M. S., Varunkumar, V. S., & Joseph, V. S. (2017). Treatment outcome following direct pulp capping using bioceramic materials in mature permanent teeth with carious exposure: a pilot retrospective study. *Journal of endodontics*, 43(10), 1635-1639.
18. Manochehrifar, H., Parirokh, M., Kakooei, S., Oloomi, M. M., Asgary, S., Eghbal, M. J., & Abbas, F. M. (2016). The effect of mineral trioxide aggregate mixed with chlorhexidine as direct pulp capping agent in dogs teeth: A histologic study. *Iranian endodontic journal*, 11(4), 320.
19. Matsuura, T., Kawata-Matsuura, V. K., & Yamada, S. (2018). Long-term clinical and radiographic evaluation of the effectiveness of direct pulp-capping materials. *Journal of oral science*, 18-0125.
20. Mousavi, S. A., Ghoddusi, J., Mohtasham, N., Shahnaseri, S., Paymanpour, P., & Kinoshita, J. I. (2016). Human pulp response to direct pulp capping and miniature pulpotomy with MTA after application of topical dexamethasone: A Randomized clinical trial. *Iranian endodontic journal*, 11(2), 85.
21. Nowicka, A., Wilk, G., Lipski, M., Kolečki, J., & Buczkowska-Radlińska, J. (2015). Tomographic evaluation of reparative dentin formation after direct pulp capping with Ca (OH) 2, MTA, Biodentine, and dentin bonding system in human teeth. *Journal of endodontics*, 41(8), 1234-1240.
22. Paula, A. B., Laranjo, M., Marto, C. M., Paulo, S., Abrantes, A. M., Casalta-Lopes, J., ... & Carrilho, E. (2018). Direct pulp capping: What is the most effective therapy?—Systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 18(4), 298-314.
23. Paula, A. B., Laranjo, M., Marto, C. M., Paulo, S., Abrantes, A. M., Fernandes, B., ... & Carrilho, E. (2019). Evaluation of dentinogenesis inducer biomaterials: an in vivo study. *Journal of Applied Oral Science*, 28.
24. Parinyaprom, N., Nirunsittirat, A., Chuveera, P., Lampang, S. N., Srisuwan, T., Sastraruji, T., ... & Chompu-Inwai, P. (2018). Outcomes of direct pulp capping by using either ProRoot mineral trioxide aggregate or Biodentine in permanent teeth with carious pulp exposure in 6-to 18-year-old patients: a randomized controlled trial. *Journal of endodontics*, 44(3), 341-348.
25. Pérez, A. D. R. R., Pérez, J. F. R., & Zayas, J. C. B. (2020). Adherencia terapéutica antihipertensiva y factores asociados al incumplimiento en el primer nivel de atención en Cienfuegos, 2019. *Revista Cubana de Farmacia*, 53(1).
26. Pérez, J. F. R., Torres, V. G. L., Castillo, S. A. H., & Valdés, M. M. (2021). Lean Six Sigma e Industria 4.0, una revisión desde la administración de operaciones para la mejora continua de las organizaciones. *UNESUM-Ciencias. Revista Científica Multidisciplinaria*, 5(4), 151-168.
27. Ramírez Pérez, A. R. (2017). Polifarmacia en el consultorio médico de familia 9, Área II. Una evaluación desde la comunidad (Doctoral dissertation, Tesis [Internet]. Cienfuegos: Médica Jims, SL).
28. Song, M., Yu, B., Kim, S., Hayashi, M., Smith, C., Sohn, S., ... & Kim, R. H. (2017). Clinical and molecular perspectives of reparative dentin formation: lessons learned from pulp-capping materials and the emerging roles of calcium. *Dental Clinics*, 61(1), 93-110.

29. Tran, X. V., Salehi, H., Truong, M. T., Sandra, M., Sadoine, J., Jacquot, B., ... & Boukpepsi, T. (2019). Reparative mineralized tissue characterization after direct pulp capping with calcium-silicate-based cements. *Materials*, 12(13), 2102.
30. Trongkij, P., Sutimuntanakul, S., Lapthanasupkul, P., Chaimanakarn, C., Wong, R., & Banomyong, D. (2018). Effects of the exposure site on histological pulpal responses after direct capping with 2 calcium-silicate based cements in a rat model. *Restorative dentistry & endodontics*, 43(4).
31. Youssef, A. R., Emara, R., Taher, M. M., Al-Allaf, F. A., Almalki, M., Almasri, M. A., & Siddiqui, S. S. (2019). Effects of mineral trioxide aggregate, calcium hydroxide, biodentine and Emdogain on osteogenesis, Odontogenesis, angiogenesis and cell viability of dental pulp stem cells. *BMC Oral Health*, 19(1), 1-9.
32. Zakerzadeh, A., Esnaashari, E., & Dadfar, S. (2017). In vitro comparison of cytotoxicity and genotoxicity of three vital pulp capping materials. *Iranian endodontic journal*, 12(4), 419.