

Estado:

El rol del quitosano en el futuro de la endodoncia regenerativa. Revision Narrativa

Jaime Ignacio Leal Pavez, Lalfa Arlette Vera Bustos, Jose Pablo Herrera Torres

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.3183>

Enviado en: 2021-11-11

Postado en: 2021-11-16 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

Título: EL ROL DEL QUITOSANO EN EL FUTURO DE LA ENDODONCIA REGENERATIVA. UNA REVISION NARRATIVA

Title: The role of chitosan in the future of regenerative endodontics. A narrative review

Leal, J¹ <https://orcid.org/0000-0002-4017-449X>; Herrera, J¹ <https://orcid.org/0000-0001-5283-7900>; Vera, L² <https://orcid.org/0000-0001-5418-5889>

1) Universidad de Talca, Chile, Escuela de Odontología

2) Unidad de Endodoncia, Fac. Cs. de la Salud, Universidad de Talca

1. RESUMEN

La endodoncia regenerativa está fundamentada en los principios de ingeniería tisular: Células, Factores de crecimiento y Andamios. Estos últimos cumplen la función de soporte para las células. Siendo el más utilizado para este fin el propio coágulo del paciente. Se han propuesto una gran variedad de tipos de andamios. En la literatura actual se estudia un andamio a base de nanopartículas de quitosano. Este presenta resultados in vitro prometedores por su capacidad antimicrobiana y la posibilidad de una liberación “controlada” del elemento, la cual está cargada a la nanopartícula. Si se adaptan estos aspectos la revascularización podría mejorar su tasa de predictibilidad. Ante esta posibilidad, es imprescindible describir el rol del quitosano y combinaciones que tenga con otros materiales en los procedimientos de regeneración endodóntica. Para realizar la investigación, se utilizó las bases de datos de pubmed y Scopus como también las revistas especializadas “Journal of Endodontics” y la “International Journal Endodontics”. La escasa literatura indica que en estudios in vivos, no hay diferencia estadísticamente significativa entre la utilización del quitosano como andamio y el coágulo del paciente. El quitosano por sí solo no mejora los resultados en endodoncia regenerativa en dientes no vitales, esta situación cambia cuando se asocia a un factor de crecimiento (solo evaluado en estudios in vitro). Ante esta situación es imperante seguir realizando estudios con fórmulas mejoradas.

1.1. Palabras clave

- 1.** Endodoncia regenerativa; Quitosano ; Nanoparticulas.

2. ABSTRACT

Regenerative endodontics is based on the principles of tissue engineering: Stem Cells, Growth Factors and Scaffolds. The Scaffolds fulfill the function of support for cells. The most widely used for this purpose is the patient's own clot blood. A wide variety of scaffold types have been proposed, In the current literature, a scaffold based on chitosan nanoparticles is studied. It presents promising in vitro results due to its antimicrobial capacity and the possibility of a “controlled” release of the element, which is charged to the nanoparticle. By adapting these aspects, revascularization could improve your success rate. Faced with this possibility, it is essential to describe the role of chitosan and its combinations with other materials in endodontic regeneration procedures as scaffold. To conduct the research, the pubmed and Scopus databases were used as well as the specialized journals "Journal of Endodontics" and the "International Journal Endodontics". The limited literature indicates that in in vivo studies there is no statistically significant difference between the use of chitosan as a scaffold and the patient's blood clot. Chitosan alone does not improve the results in regenerative endodontics in non-vital teeth, this situation changes when it is associated with a growth factor (only evaluated in in vitro studies). Faced with this situation, it is necessary to carry out studies with improved formulas.

2.1 Keywords

Regenerative Endodontics; Chitosan; Nanoparticles.

3. INTRODUCCIÓN

El gran desafío impuesto en los estudios de endodoncia regenerativa se remonta a los años 60 cuando se publican los primeros artículos sobre este tópico. La endodoncia regenerativa pretende conseguir que la pulpa a pesar de haber sufrido una noxa se regenere, preservando la vitalidad pulpar y la salud de los tejidos apicales, así garantizando que el diente se mantenga funcional de forma óptima en el tiempo. [1]

Los fundamentos de la endodoncia regenerativa (RER) se basan en los principios de ingeniería de tejidos. Estos son: Factores de crecimiento, los cuales cumplen la función de atracción y diferenciación celular, células madre indiferenciadas quienes se transforman en células que permiten la regeneración y Andamios que otorgan el soporte a las células para que se pueda realizar la regeneración [2,3]

La regeneración endodóntica puede ocurrir en dos situaciones: en dientes con pulpa vital y dientes con pulpa no vital. La primera es mucho más conservadora y menos invasiva, realizándose en dientes con pulpa vital, aquí se incorporan los procedimientos endodónticos mínimamente invasivos tales como: Recubrimiento directo, pulpotomía en miniatura, Pulpotomía de Cvek (parcial) y la pulpotomía cameral, dependiendo del tipo de terapia, es posible lograr desde la formación de un puente dentinario y/o hasta a la formación radicular completa en dientes permanentes inmaduros (apexogenesis) y aumenta la viabilidad en dientes con ápice cerrado.

La segunda situación, se refiere a la regeneración endodóntica que se realiza en dientes con pulpa no vital, la terapia más conocida es la revascularización endodóntica, la cual para poder ser llevada a cabo requiere de un conducto en condiciones asépticas, usando distintos materiales, entre ellos se encuentra: El hipoclorito de sodio, cuya función es irrigar y desinfectar el conducto, el EDTA es otro irrigante y complementa al hipoclorito de sodio en la acción de limpieza, además, por su acción desmineralizadora ayuda a liberar factores de crecimiento y moléculas pro regenerativas que pueden estar atrapadas en la dentina. Otros materiales que se usan para desinfección del conducto son el hidróxido de calcio y la pasta medicamentosa tri - antibiótica (TAP: Ciprofloxacino, Metronidazol y Minociclina) o bi - antibiótica (DAP: Ciprofloxacino y Metronidazol). Estos materiales usados con protocolos preestablecidos logran generar un conducto limpio y desinfectado, lo cual es básico para que

ocurra la regeneración endodóntica, dejando un ambiente en equilibrio entre desinfección y acción de la triada de la ingeniería tisular. En estas terapias regenerativas en dientes no vitales, se usa como andamio el coágulo sanguíneo, que es inducido a través de una punción transapical, este coagulo sirve de soporte para células madre y factores de crecimiento. [4]

Los andamios se pueden clasificar como materiales sintéticos o naturales, dependiendo de su origen y composición, [5] en el caso del coágulo sanguíneo el más utilizado hasta ahora, en estos procedimientos, según autores no puede ser clasificado como andamio debido a que no posee muchas de las propiedades del andamio ideal como: Propiedades biomecánicas adecuadas, biodegradación controlable e integración de factores de crecimiento [6] además, no siempre se logra un buen sangrado para la formación de un coágulo.

El Andamio juega un rol importante en la triada de la ingeniería tisular, tiene como objetivo: proveer una correcta posición espacial de la localización de las células y regular la diferenciación, proliferación o metabolismo mientras promueve el intercambio de nutrientes y gases. Específicamente en el caso del procedimiento de regeneración endodóntica, es la estructura que puede contener factores de crecimiento. [7, 8] Actualmente se está trabajando en nuevas formulaciones para generar un andamio ideal y que entre sus características tenga la posibilidad de controlar mejor la liberación de los factores de crecimiento, a través de la misma degradación del andamio. En las investigaciones actuales, encontramos andamios con composición basada en nanopartículas como por ejemplo quitosano (Chitosan). [9,10]

El quitosano es un derivado de proceso de desacetilación de la quitina, es el segundo biopolímero natural más abundante que proviene del caparazón de crustáceos. [9] Presenta una gran versatilidad en distintas formas como polvo, cápsula, andamios (scaffold) en forma de nanopartículas, entre otros. [11] En un principio el quitosano era asociado a soluciones desinfectantes para conductos por su capacidad antifúngica, antibacteriana y antiviral que se sustenta en el mecanismo de acción que posee, esto basado en el principio de interacción electrostática que induce una alteración en la membrana celular. [5,11,12]

El quitosano es un compuesto que podría ser un potencial andamio, por ello nuestro principal objetivo es revisar la literatura para conocer sus propiedades, características y cuál es su comportamiento al usarlo en endodoncia regenerativa.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

➔ Describir el rol del quitosano en la endodoncia regenerativa

4.2 Objetivos específicos

- ⇒ Comparar el quitosano con otras formulaciones con efecto antibacteriano como TriMix (pasta tri antibiótica) e Hidróxido de Calcio.
- ⇒ Describir propiedades según la combinación con otras biomoléculas (Ej: Dexametasona)
- ⇒ Describir el rol del quitosano en endodoncia regenerativa en dientes con pulpa vital y no vital

5. MÉTODOS

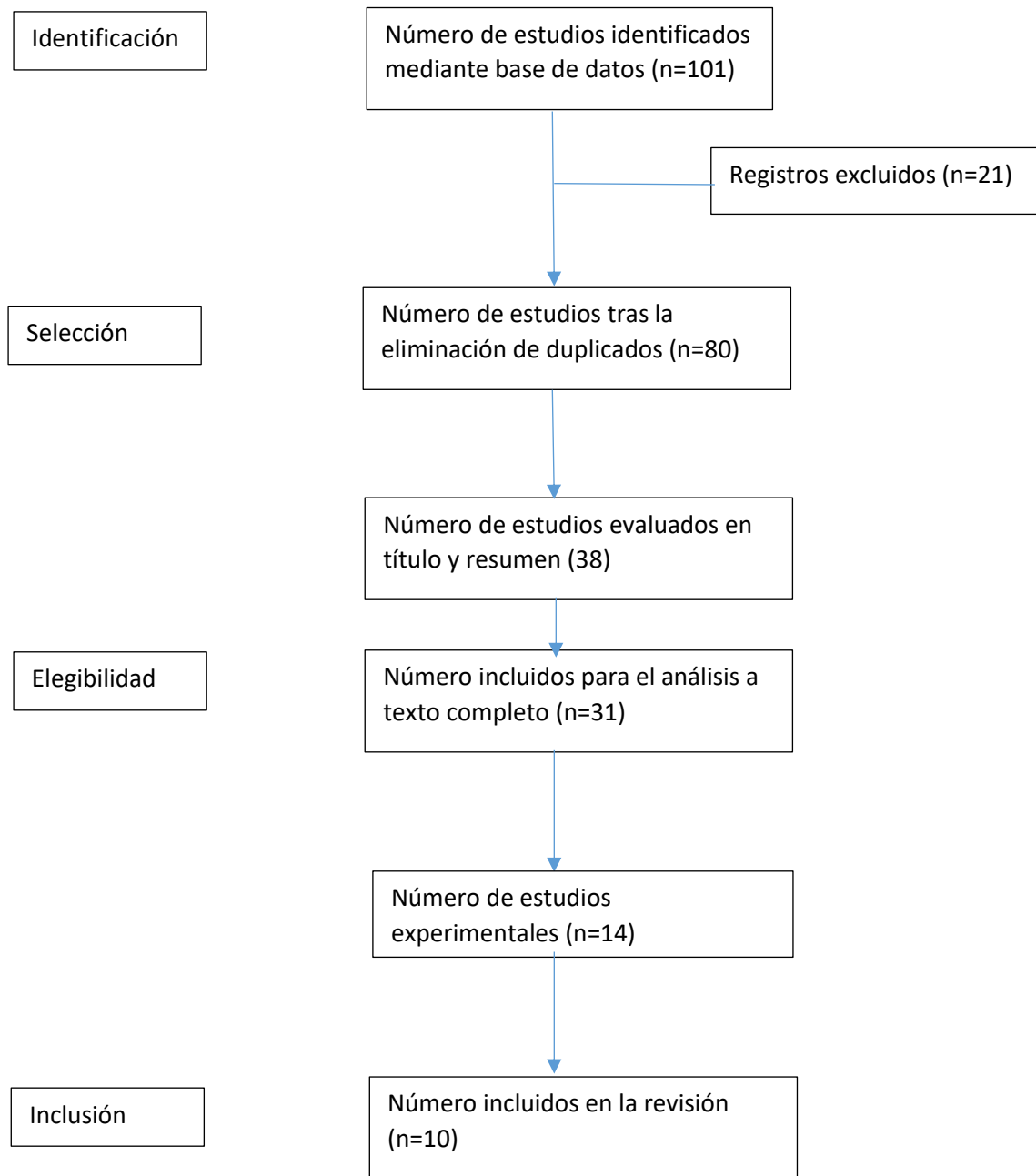
Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos Pubmed (día 2/4/21) (27 resultados) con el Algoritmo de búsqueda: "Chitosan" AND ("Endodontics" OR "Endodontics"[Mesh]) AND ("Regenerative" OR "Clinical treatment" OR "tissue regeneration"), Scopus (día 2/4/21) (31 resultados) Algoritmo de búsqueda: (TITLE-ABS-KEY ("Chitosan") AND TITLE-ABS-KEY ("Endodontics") AND ALL (("Regenerative" OR "Clinical treatment" OR "tissue regeneration"))). Además se realizó una búsqueda en revistas especializadas en el área, Journal of endodontic (JOE) (día 2/4/21) (29 resultados) Algoritmo de búsqueda: "Chitosan" AND "Endodontic" AND ("Regenerative" OR "Clinical treatment" OR "tissue regeneration"), International Journal Endodontic (IEJ) (día 2/4/21) (14 Resultados) Algoritmo de búsqueda: ""Chitosan"" anywhere and ""Endodontic"" anywhere and ("Regenerative" OR "Clinical treatment" OR "tissue regeneration") anywhere published in "International Endodontic Journal" , Sin Límite de tiempo, Sin restricción de alguna clase.

Los documentos fueron ingresados para su trabajo y selección a la plataforma RAYYAN rqi en la modalidad "blind off".

Para la selección de artículos se consideró lo siguiente: Este debería contener información sobre uso de quitosano, ya sea como irrigante o incluido como componente en producto necesario para alguna fase de la regeneración endodóntica,

De un total de 101 artículos, 21 fueron eliminados por ser artículos duplicados, 80 artículos ingresaron para la selección por título y abstract, de estos 80, solo 38 artículos fueron incluidos para la selección de lectura de artículo completo de ellos 7 artículos no fueron recuperables, de los cuales, se seleccionaron 10 artículos que muestran experimentación in vivo o in vitro siendo incluidos en el documento.

5.1. Esquema de ingreso de artículos



6. RESULTADOS

De los estudios encontrados, se evaluaron 14 estudios experimentales, los cuales hablan de estudios in vitro o in vivo, pero 4 de ellos no fueron seleccionados por no tener adecuados controles positivos y/o negativos. El resto de ellos fue seleccionado (Tabla 1). Se describió los estudios in vivo e in vitro, y el efecto que tiene en la regeneración endodóntica.

Tabla 1

Autor	Tipo de estudio	Efecto evaluado del Cs en la REG	Ref
Abbas K, Tawfik H, Hashem A, ed (2020)	In vivo	Disminuye la cantidad de inflamación y elementos proinflamatorios cuando se acompaña el Qs con Dex	[13]
Aksel H, Mahjour F, Bosaid F, ed at (2020)	In vitro	Indica que DAP con andamio de Cs, es la mejor combinación antimicrobiana con una adecuada viabilidad celular El autor indicó que el uso de andamios en forma de Hidrogel es más apropiado a nivel pulpar vital	[14]
Soares D, Annovazzi G, Bordini E, Ed at (2018)	In vitro	La integración de simvastatina de baja cantidad (0.1 mmol/L), presenta un potencial quimiotáctico para las células madre y estimula que presenten un fenotipo odontoblástico El potencial odontoblástico, generaría la expresión de factores del crecimiento que estimulará la regeneración de la dentina, Con las limitaciones del estudio no se puede comprar con un REG libre de células (vía coágulo sanguíneo)	[15]
Soares D, Rosseto H, Scheffel D, ed at (2017)	In vitro	La integración de aluminato de calcio demostró que juega un rol significativo en el potencial regenerativo de las células madre, con un aumento en la expresión de marcadores de odontoblastos y en la mineralización de la matriz	[16]
Bellamy C, Shrestha S, Torneck C, ed at (2016)	In vitro	La integración de sistema de liberación a través de NP de Cs permitió que el TGF-b1 estuviera presente durante un mayor tiempo y esto impactó significativamente en la migración de las SCAP durante el tiempo, comparado con los otros sistemas, se evaluó una migración elevada de SCAP durante los primeros días, pero que decreció a los 7 días	[17]

Park S, Li Z, Hwang I et al (2013)	In vitro	El uso de la forma de hidrogel tiene una ventaja en la forma de poder inyectar el hidrogel y que por condiciones del sector cambie su forma a la requerida. Con el uso de este andamio se observó un aumento significativo en la mineralización. Ev. La viabilidad celular no existe dif significativa con el grupo de control y existió un aumento en el nivel de DMP1 y DSPP vs el control y una mayor expresión de DSPP, DMP1 y Osteopontina, pero no de Osteonectina	[18]
Kukreti H, Li F, Singh K et al (2017)	In vitro	Tanto en el grupo de Cs-NP con y sin Dex, en relación a las SCAP, se evaluó que no disminuyó la viabilidad celular, en adherencia mantuvo similares características, en bio mineralización y diferenciación celular presentaron mejoras (El grupo con Dex, fue el más alto en estos puntos), en la migración celular presentaron mayor cantidad de migración celular (el grupo sin Dex, presentó mayor cantidad) comparados con el grupo control y para el caso de la inflamación el grupo de NP sin Cs presentó menor cantidad de elementos pro inflamatorios (por alguna razón el grupo con Dex, presentó una elevada cantidad de elementos proinflamatorios)	[19]
Palma P, Ramos J, Martins J. et al(2017)	In vivo	No existió diferencia significativa en los distintos grupos en los puntos de resolución de la lesión apical (periodontitis apical), tampoco la integración de chitosan mejoro la formación de nuevos tejidos mineralizados	[2]
Shrestha S, Torneck C, Kishen A (2016)	In vitro	Se demostró que los grupos con nanopartículas indistinto del tipo o la forma de liberación pueden contrarrestar los efectos del NaCL que deterioran en las células madre, en parámetros como viabilidad celular, adherencia en la dentina en los procesos regenerativos, además demostró que controlando la concentración de la Dex permite mejorar la diferenciación del SCAP	[20]
Shrestha S, Diogenes A, Kishen A (2014)	In vitro	La técnica de adsorción mostró una mayor actividad en la ALP que la técnica de encapsulación en células madre, como también una liberación controlada permitirá la disponibilidad de concentraciones específicas durante un tiempo determinado, lo que permitiría la capacidad de diferenciación de células madre	[21]

7. DISCUSIÓN

El Quitosano como andamio natural, es un material que, en un futuro, podría lograr cumplir con el prospecto ideal para el proceso de regeneración endodóntica. En forma de nanopartícula, permite la liberación sostenida y prolongada en el tiempo de la biomolécula con el cual ha sido cargado como, por ejemplo: dexametasona, factores de crecimiento. [13;15-21] Además, por sí sólo usado como andamio, posibilita el control infeccioso por sus propiedades antivirales, antifúngicas y antibacterianas, el cual puede ser potenciado con la integración de antimicrobianos como el DAP, a nivel de pulpa no vital, es la mejor combinación con quitosano, esta combinación otorga una mayor desinfección y viabilidad celular, comparado con TAP. [14] También permite una interacción entre canal radicular y la papila apical por la porosidad que tiene el mismo material [22]. En algunos estudios indican que el quitosano en forma de nanopartículas presenta mejor reducción de enterococcus faecalis, bacteria que generalmente está asociada a fracasos de tratamientos endodónticos si se le compara con el hidróxido de calcio. [7] [23]

Otro gran punto importante es la capacidad de poder “regular” la liberación de distintas biomoléculas, tales como Dexametasona [17], Factor de crecimiento transformante $\beta 1$. Estos materiales no pueden ser cargados de una vez, ya que con grandes niveles de concentración pueden ser tóxicos para el ambiente pulpar y tiene un tiempo limitado de acción, por lo que su liberación debe ser controlada, algo que es posible gracias a la forma de nanopartícula del quitosano. [11][17]

En estudios in vivo, donde se compara la acción del quitosano por si solo como andamio versus el coágulo de sanguíneo en terapias regenerativas, no presenta una diferencia estadísticamente significativa y las diferencias se explican por las biomoléculas que acompañan al quitosano, pero no logra determinar un efecto independiente en estos estudios [2][13]. En cambio, en estudios in vitro se logra determinar un efecto independiente de la biomolécula que acompaña al quitosano, donde demuestra un efecto antibacteriano, el cual es necesario para crear un microambiente ideal para la regeneración endodóntica. (6) Otras publicaciones promueven el uso de quitosano a nivel de pulpa vital, ya que la complejidad a nivel apical podría dificultar la acción del quitosano como andamio en endodoncia

regenerativa, esto en parte explicaría porque los estudios in vivo no tienen los resultados esperados como los proponen los estudios in vitro. [14]

Debido a las limitaciones de este estudio (por tipo de estudio y la baja cantidad de estudios recolectados) no podemos afirmar que el quitosano no es efectivo como andamio por sí solo en procedimientos de endodoncia regenerativa en dientes con pulpa no vital. La escasa cantidad de estudios que existen en el área hace complejo definir una discusión conclusiva, además los estudios se enfocan en combinaciones de un solo tipo de biomolécula y no en múltiples biomoléculas, (por ejemplo, factores de crecimiento y antimicrobianos), por lo que tampoco es posible evaluar ese tipo de combinaciones, las cuales podrían tener un efecto potenciado.

7. CONCLUSIÓN

El uso de quitosano como andamio en endodoncia regenerativa de acuerdo con la evidencia, no hay diferencia significativa con el uso del coágulo sanguíneo, sin embargo, el quitosano combinado con un antimicrobiano potenciaría su acción, aun así, se requiere mayor cantidad ensayos, ya que la existente no es concluyente para poder determinar su efectividad en endodoncia regenerativa. No obstante, la evidencia muestra su alta efectividad en endodoncia regenerativa en dientes con pulpa vital.

8. CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no indican presentar conflicto de interés.

9. Declaración de contribución del autor

Vera, L. presento la idea al equipo de trabajo. Leal, J. desarrollo la metodología del estudio y la fórmula de búsqueda, en supervisión de Vera. L. Leal, J y Herrera, J. Realizaron la búsqueda y selección de artículos. Todos los autores discutieron los resultados y contribuyeron a la escritura final del documento.

8. REFERENCIAS

1. Zein N, Harmouch E, Lutz J, Fernandez De Grado G, Kuchler-Bopp S, Clauss F et al. Polymer-Based Instructive Scaffolds for Endodontic Regeneration. *Materials*. 2019;12(15):2347. DOI: 10.3390/ma12152347
2. Palma P, Ramos J, Martins J, Diogenes A, Figueiredo M, Ferreira P et al. Histologic Evaluation of Regenerative Endodontic Procedures with the Use of Chitosan Scaffolds in Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics*. 2017;43(8):1279-1287. DOI: 10.1016/j.joen.2017.03.005
3. Murray P, Garcia-Godoy F, Hargreaves K. Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *Journal of Endodontics*. 2007;33(4):377-390. DOI: 10.1016/j.joen.2006.09.013
4. Lin L, Huang G, Sigurdsson A, Kahler B. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. *International Endodontic Journal*. 2021;54(6):887-901. DOI: 10.1111/iej.13471
5. Raura N, Garg A, Arora A, Roma M. Nanoparticle technology and its implications in endodontics: a review. *Biomaterials Research*. 2020;24(1). DOI: 10.1186/s40824-020-00198-z
6. Galler K, D'Souza R, Hartgerink J, Schmalz G. Scaffolds for Dental Pulp Tissue Engineering. *Advances in Dental Research*. 2011;23(3):333-339. DOI: 10.1177/0022034511405326
7. Ravindran S, George A. Multifunctional ECM proteins in bone and teeth. *Experimental Cell Research*. 2014;325(2):148-154. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.01.018
8. Ravindran S, Huang C, George A. Extracellular matrix of dental pulp stem cells: applications in pulp tissue engineering using somatic MSCs. *Frontiers in Physiology*. 2014;4: 395. DOI: 10.3389/fphys.2013.00395
9. Virlan M, Miricescu D, Radulescu R, Sabliov C, Totan A, Calenic B et al. Organic Nanomaterials and Their Applications in the Treatment of Oral Diseases. *Molecules*. 2016;21(2):207. DOI: 10.3390/molecules21020207
10. Shrestha S, Diogenes A, Kishen A. Temporal-controlled Dexamethasone Releasing Chitosan Nanoparticle System Enhances Odontogenic Differentiation of Stem Cells from Apical Papilla. *Journal of Endodontics*. 2015;41(8):1253-1258. DOI: 10.1016/j.joen.2015.03.024
11. Shrestha A, Kishen A. Antibacterial Nanoparticles in Endodontics: A Review. *Journal of Endodontics*. 2016;42(10):1417-1426. DOI: 10.1016/j.joen.2016.05.021
12. Ribeiro J, Münchow E, Ferreira Bordini E, de Oliveira da Rosa W, Bottino M. Antimicrobial Therapeutics in Regenerative Endodontics: A Scoping Review. *Journal of Endodontics*. 2020;46(9):S115-S127. DOI: 10.1016/j.joen.2020.06.032
13. Abbas K, Tawfik H, Hashem A, Ahmed H, Abu-Seida A, Refai H. Histopathological evaluation of different regenerative protocols using Chitosan-based formulations for management of immature non-vital teeth with apical periodontitis: In vivo study. *Australian Endodontic Journal*. 2020;46(3):405-414. DOI:10.1111/aej.12426
14. Aksel H, Mahjour F, Bosaid F, Calamak S, Azim A. Antimicrobial Activity and Biocompatibility of Antibiotic-Loaded Chitosan Hydrogels as a Potential Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics*. 2020;46(12):1867-1875. DOI: 10.1016/j.joen.2020.09.007

15. Soares D, Anovazzi G, Bordini E, Zuta U, Silva Leite M, Basso F et al. Biological Analysis of Simvastatin-releasing Chitosan Scaffold as a Cell-free System for Pulp-dentin Regeneration. *Journal of Endodontics*. 2018;44(6):971-976.e1. DOI 10.1016/j.joen.2018.02.014
16. Soares D, Rosseto H, Scheffel D, Basso F, Huck C, Hebling J et al. Odontogenic differentiation potential of human dental pulp cells cultured on a calcium-aluminate enriched chitosan-collagen scaffold. *Clinical Oral Investigations*. 2017;21(9):2827-2839. DOI: 10.1007/s00784-017-2085-3
17. Bellamy C, Shrestha S, Torneck C, Kishen A. Effects of a Bioactive Scaffold Containing a Sustained Transforming Growth Factor- β 1-releasing Nanoparticle System on the Migration and Differentiation of Stem Cells from the Apical Papilla. *Journal of Endodontics*. 2016;42(9):1385-1392. DOI: 10.1016/j.joen.2016.06.017
18. Park S, Li Z, Hwang I, Huh K, Min K. Glycol Chitin-based Thermoresponsive Hydrogel Scaffold Supplemented with Enamel Matrix Derivative Promotes Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Cells. *Journal of Endodontics*. 2013;39(8):1001-1007. DOI: 10.1016/j.joen.2013.04.021
19. Kukreti H, Li F, Singh K, Sodhi R, Kishen A. Efficacy of bioactive nanoparticles on tissue-endotoxin induced suppression of stem cell viability, migration and differentiation. *International Endodontic Journal*. 2020;53(6):859-870. DOI: 10.1111/iej.13283
20. Shrestha S, Torneck C, Kishen A. Dentin Conditioning with Bioactive Molecule Releasing Nanoparticle System Enhances Adherence, Viability, and Differentiation of Stem Cells from Apical Papilla. *Journal of Endodontics*. 2016;42(5):717-723. DOI: 10.1016/j.joen.2016.01.026
21. Shrestha S, Diogenes A, Kishen A. Temporal-controlled Release of Bovine Serum Albumin from Chitosan Nanoparticles: Effect on the Regulation of Alkaline Phosphatase Activity in Stem Cells from Apical Papilla. *Journal of Endodontics*. 2014;40(9):1349-1354. DOI: 10.1016/j.joen.2014.02.018
22. Shrestha S, Kishen A. Bioactive Molecule Delivery Systems for Dentin-pulp Tissue Engineering. *Journal of Endodontics*. 2017;43(5):733-744. DOI: 10.1016/j.joen.2016.12.020
23. Álvarez A, Espinar F, Méndez J. The Application of Microencapsulation Techniques in the Treatment of Endodontic and Periodontal Diseases. *Pharmaceutics*. 2011;3(3):538-571. DOI: 10.3390/pharmaceutics3030538

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores aceptan que si el manuscrito es aceptado y publicado en el servidor SciELO Preprints, será retirado tras su retractación.