



**UNCUYO**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DE CUYO

**FO**  
FACULTAD DE  
ODONTOLOGÍA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TRABAJO FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENDODONCIA.

**“REPARACIÓN APICAL POSTERIOR AL TRATAMIENTO  
ENDODONTICO”**

Alumno: Od. ANA JULIETA GONZÁLEZ

Director de Trabajo Final: Prof. Dra. GRACIELA PEÑA

Mendoza, Septiembre 2015.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer enormemente y de igual medida,

Al Prof. Dr. Julio Caram y a su equipo de docentes por guiarme en el aprendizaje de endodoncia tanto en el grado como en el posgrado.

A la Prof. Dra. Graciela Peña por su invaluable guía, disposición y profesionalismo.

Al equipo docente de la Carrera de Especialización en Endodoncia por su apoyo, dedicación y capacidad de formación en el continuo proceso de investigación científica en el que la labor del docente es indispensable y determinante.

A la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Cuyo por ser la institución que nos brinda la posibilidad de formación y crecimiento profesional.

A todos aquellos que de una u otra manera contribuyeron a mi perfeccionamiento en esta especialidad.

## INDICE

Resumen.....	Pág. 4
Introducción.....	Pág. 5
Objetivo.....	Pág. 26
Desarrollo del caso clínico.....	Pág. 27
Discusión.....	Pág. 29
Conclusión.....	Pág. 41
Referencias bibliográficas.....	Pág. 42

## RESUMEN

El proceso de cicatrización o curación de heridas involucra una serie de eventos que ocurren en respuesta a una lesión producida por agentes injuriantes. Su finalidad es lograr que ese tejido dañado sane. Estos eventos que se desarrollan son: controlar el sangrado, establecer una línea de defensa, eliminar restos necróticos, bacterias o cuerpos extraños en el sitio de la lesión y formación de tejido cicatrizal.

El objetivo fue describir cada una de las fases de la reparación, así como también los sistemas celulares pertenecientes a los tejidos involucrados en el proceso reparativo postendodoncia.

En el presente trabajo se describe un caso clínico en el cual se realizó un tratamiento endodóntico en el elemento 12, observándose la reparación apical luego de 1 año y 8 meses de realizado el tratamiento.

Al conocer íntimamente estos mecanismos, se logrará analizar la variabilidad de respuesta del organismo para poder así predecir las posibilidades de éxito o fracaso en la terapia endodóntica. A partir de criterios histológicos, radiológicos y clínicos se podrá evaluar la respuesta biológica de cada paciente.

Para la valoración de cada caso resulta indispensable realizar un correcto seguimiento a distancia.

## INTRODUCCION

La endodoncia no finaliza con la obturación del conducto radicular, el elemento tratado constituye un diente sin vitalidad pulpar, rodeado de tejidos vivos de sostén que lo mantienen en su alveolo. Del estado de salud de los tejidos de soporte, cemento, periodonto y hueso, depende el presente y futuro de la pieza dental. Dado que los tejidos de la zona periapical forman parte del organismo, cualquier acción sobre ellos, producida por distintos factores, puede ser controlada por las defensas locales y generales, restableciendo la normalidad. En consecuencia, podemos decir que el tratamiento termina cuando la zona periapical neutraliza el trastorno producido o cura una lesión preexistente. Teniendo en cuenta la histofisiología del ápice radicular, al efectuar la eliminación de la pulpa, por más minuciosa que sea la técnica empleada para la extirpación, es un desgarramiento que la separa de su conexión con el periodonto en su punto más débil. Los restos pulpares remanentes o el tejido periodontal quedan lacerados y sobreviene una hemorragia con formación de un coagulo a la altura de la herida. La mortificación celular, inevitable en la zona lacerada, y la hemorragia crean un estado inflamatorio en el tejido conectivo adyacente y la infiltración leucocitaria es la barrera defensiva frente a la injuria (Maisto, 1975).

Una lesión puede ser definida como una interrupción en la continuidad de los tejidos. Esto desencadena una reacción básica de defensa del organismo; la inflamación. Para devolver la continuidad perdida de los tejidos y restablecer la función es necesario que se desarrolle el proceso de curación, el cual involucra una serie de eventos que ocurren en respuesta a una lesión producida por agentes injuriantes. Su finalidad es lograr que ese tejido dañado sane. Los eventos que se desarrollan en este proceso son el control del sangrado, establecimiento de una línea de defensa, eliminación de restos necróticos, bacterias o cuerpos extraños en el sitio de la lesión y la formación de tejido conectivo cicatrizal (Andreasen; Lovschall, 2010). Además, debemos considerar que la cicatrización es la respuesta programada del tejido ante una lesión que implica procesos biológicos celulares y moleculares complejos (Majno; Joris, 2004).

El objetivo ideal del tratamiento de las enfermedades establecidas, incluyendo la pulpitis irreversible y la periodontitis apical, es lograr la cicatrización de la herida, la cual puede resultar en reparación o regeneración. Mientras que, el objetivo final de la curación es restablecer la arquitectura original y función biológica del órgano o tejido lesionado.

Aunque los seres humanos están equipados con poderosos mecanismos de defensa inmune, innatos y adaptativos, muchos factores intrínsecos y extrínsecos pueden afectar la cicatrización. La regeneración completa de lesiones en seres humanos, sólo puede ocurrir en el feto prenatal dentro de las 24 semanas de gestación. Las heridas post natales siempre curan por reparación o por una combinación entre reparación y regeneración (Martin; Parkhurst, 2004).

Existen dos formas de curación, una es a partir de la regeneración de los tejidos y otra a partir de la reparación. El término regeneración es aplicado a aquellos fenómenos biológicos en los cuales la anatomía y función de los tejidos injuriados son restaurados en forma completa (Andreasen; Lovschall, 2010). Este mecanismo constituye la sustitución del tejido lesionado por células parenquimatosas del mismo tipo, con tejido idéntico al original y que cumpla las mismas funciones (Williams, 1996).

Por otra parte, la reparación o formación de una cicatriz se refiere a aquellos procesos biológicos en donde se restablece la continuidad del tejido lesionado con una nueva formación tisular que no restaura ni anatomía, ni función (Andreasen; Lovschall, 2010).

Kumar *et al.*, (2009) definieron a la reparación como el reemplazo del tejido dañado por un tejido diferente, tal como fibrosis o cicatrización, y que por lo general provoca la pérdida de la función biológica del tejido lesionado.

Williams, (1996) postuló que la reparación es la sustitución por tejido conjuntivo que constituye una cicatriz.

Diferentes circunstancias llevan a que ocurran fenómenos reparativos o regenerativos en la cavidad oral, como ser capacidad regenerativa de las células afectadas, extensión de la lesión y actividad proliferativa del estroma conjuntivo. Del mismo modo, deben ser considerados los siguientes factores tales como la existencia de poblaciones celulares específicas del tejido presentes después de la lesión (de no ser así ocurrirá reparación en lugar de regeneración), condiciones conductivas para la migración de células específicas al sitio de la lesión y por último la presencia o no de elementos tipo cuerpos extraños contaminantes y / o bacterias.

Al igual que ocurre en los diferentes tejidos del organismo, las lesiones en la región pulpoperiodontal provocan una reacción inflamatoria que conlleva a la liberación de señales que promueven los procesos de curación y reparación. Se produce entonces, una inducción a la proliferación, migración o diferenciación sobre poblaciones celulares (Andreasen; Lovschall, 2010)

La cicatrización no implica necesariamente la regeneración del tejido. La reparación y la regeneración son reguladas por células y célula / matriz extracelular mediante diafonía y por expresión de factores de crecimiento / citoquinas y otras moléculas bioactivas en diferentes etapas temporales y espaciales durante la curación (Gurtner *et al.*, 2008).

Los factores de crecimiento / citoquinas son multifuncionales y pueden servir como moléculas de señalización entre células (Werner; Gross, 2003); estimulando el crecimiento celular, proliferación, diferenciación, activación y actividad metabólica, actuando también como factores quimiotácticos (Barrientos *et al.*, 2008).

Bajo condiciones normales, la primera fase de la reparación consiste en una respuesta inflamatoria de tipo aguda, en donde se produce hemostasia y limpieza de la región afectada, acompañada además de un proceso de reabsorción de tejidos mineralizados permitiendo así una mayor adaptación. En la fase de proliferación se produce la formación de un tejido de granulación y finalmente, ocurre la resolución y el remodelado de la zona (Robbins, 1995).

La reparación es un fenómeno que se continúa sin límite preciso con la inflamación, no hay reparación sin inflamación y viceversa. Al iniciarse el proceso inflamatorio podemos establecer el comienzo de la reparación (Segura *et al.*, 1996).

Los eventos que ocurren durante la reparación se desarrollan un poco más tarde en relación con la inflamación; sin embargo existe una sobreposición, ya que tanto en la inflamación aguda como en la crónica se produce la fagocitosis, fundamental para que se instale el proceso de reparación, como así también la fibroplasia y la angiogénesis comunes a la fase crónica. Cuando un tejido es lesionado, la sucesión de eventos que ocurren pueden ser divididos en tres etapas denominadas fase inflamatoria, que a su vez se subdivide en fase hemostática e inflamatoria propiamente dicha, fase de proliferación y fase de remodelado. Así mismo, al ser la reparación un proceso continuo y dinámico, cada una de las etapas no pueden diferenciarse claramente, coincidiendo en forma parcial. (Trowbridge; Emling, 1996)

La fase inflamatoria se inicia en el momento en que se produce la lesión, ya sea por daño químico o físico durante la obturación, su duración es de aproximadamente tres días, dependiendo de las condiciones fisiológicas. Las primeras reacciones vasculares y celulares consisten en la coagulación y hemostasia, concluyendo después de haber transcurrido aproximadamente 10 minutos de que se generó la lesión (Cadaval; Villa, 2001).

El primer objetivo de los procesos reparativos es el de detener la hemorragia. Al producirse una lesión desde las células agredidas se liberan sustancias vasoactivas, que provocan constricción de los vasos, evitando así una mayor pérdida de sangre, hasta que la aglomeración de plaquetas consiga una primera obliteración vascular. Adicionalmente, se produce la activación de la cascada de la coagulación que forma una red de fibrina compuesta por fibrinógeno. Se origina un coágulo que cierra la herida y la protege de una contaminación bacteriana. Este tipo de respuestas permanecen localizadas en el lugar de la lesión y son controladas mediante el sistema fibrinolítico (Guyton, 1989).

La lesión tisular causa una ruptura de los vasos y por consiguiente la extravasación de elementos de la sangre. Estos se contraen inicialmente por acción de sustancias vasoactivas, como las catecolaminas, que producen una vasoconstricción inicial lo cual reduce transitoriamente el sangrado. Por otra parte, se activan las vías extrínsecas e intrínsecas de la coagulación. Este coágulo sanguíneo, junto con la vasoconstricción reestablecen la hemostasia y brindan una matriz provisional para la migración celular. Las plaquetas se adhieren y sufren cambios morfológicos para favorecer la formación de un tapón hemostático a la vez que liberan mediadores de la cicatrización (como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas) que atraen y activan a los macrófagos. El coágulo se convierte en un coágulo de fibrina, al convertirse la protrombina en trombina y el fibrinógeno en fibrina. A partir del plasminógeno se produce plasmina, la cual digiere la fibrina produciendo la remoción del trombo.

La fibrina tiene su efecto principal al comenzar la angiogénesis y la restauración de la estructura vascular, además juega un papel importante en la cicatrización por su capacidad de vincular la fibronectina; la cual está presente en el coágulo y se unirá tanto a la fibrina como a sí misma, es una glicoproteína compleja que participa de muchas maneras en la cicatrización como ser en la agregación plaquetaria, migración celular y deposición de la matriz. Constituye un andamio para la migración de células y guía el depósito de colágeno dentro del tejido de granulación.

La fase inflamatoria propiamente dicha se caracteriza por la formación de un exudado tisular que favorece el reclutamiento de células liberadoras de moléculas proinflamatorias necesarias para que el proceso inflamatorio se ponga en funcionamiento. Además, este exudado diluye toxinas bacterianas y remueve los agentes irritantes. Ante la destrucción tisular se libera una



sustancia similar a la histamina cuya función es promover la vasodilatación de capilares y arteriolas en la región. Se activan los sistemas del complemento y de las quininas, lo que ayuda a mantener la vasodilatación. Se produce la convocatoria de células y las primeras en llegar al sitio son los neutrófilos (PMN), linfocitos y macrófagos. La función principal de esta célula es de protección contra infección, como así también la de limpieza del sitio de la herida de restos de matriz extracelular y cuerpos extraños. Los productos activados por el complemento como el c5a es quimiotáctico para PMN y macrófagos, necesarios para la fagocitosis y eliminación de agentes e irritantes bacterianos, el c3a y el c4a estimulan a mastocitos y basófilos para que liberen la histamina necesaria para mantener la permeabilidad vascular y constituir el exudado.

El sistema de las quininas transforma la calicreína en bradiquinina que también colabora con la producción de exudado, promueve la vasodilatación y aumenta la permeabilidad capilar (Gottrup *et al.*, 2010).

Por medio de la vasodilatación y el incremento de la permeabilidad vascular ocurre un aumento en la concentración de exudado en el espacio intersticial. Se fomenta la migración de los leucocitos hacia la zona afectada, sobre todo de granulocitos - neutrófilos y macrófagos, cuya función consiste en limpiar y proteger posibles infecciones a través de la fagocitosis. Al mismo tiempo se liberan mediadores bioquímicamente activos, que estimulan células de gran importancia para la siguiente fase de la cicatrización (Guyton, 1989).

La inflamación representa una compleja reacción de defensa del organismo ante diferentes agentes nocivos los cuales pueden ser mecánicos, físicos, químicos o bacterianos. El objetivo es la eliminación de microorganismos y de cuerpos extraños como materiales extruidos y detritos, estableciendo las condiciones óptimas para posteriores fenómenos proliferativos.

Las arteriolas, que se contraen brevemente al momento de producirse la lesión, posteriormente, se dilatan por medio de la acción de sustancias vasoactivas como la histamina, la serotonina y el sistema de las quininas. Esto conduce a que se produzca un intenso aporte sanguíneo en la zona y un incremento del metabolismo local (Robbins, 1995).

La dilatación vascular (vasodilatación) provoca un aumento de la permeabilidad vascular con un aumento de la presión intersticial. Un primer impulso exudativo tiene lugar aproximadamente 10 minutos después de que se produzca la lesión. Posteriormente, entre una a dos horas después, se desarrolla un edema, contribuyendo a la disminución en la velocidad

del flujo sanguíneo lo que provoca una acidosis local. Esta acidosis local intensifica procesos catabólicos y diluye los productos tóxicos producidos por los tejidos, bacterias y cuerpos extraños en la zona (Guyton, 1989).

Una de las expresiones clínicas en esta etapa es el dolor, el cual se produce como consecuencia de la exposición de las terminaciones nerviosas que quedan al descubierto y por la acción de mediadores inflamatorios derivados principalmente del ácido araquidónico (Xiaojing, 2010).

Después de transcurridas entre dos a cuatro horas se inicia la migración de leucocitos. En la fase inicial de la inflamación predominan los granulocitos neutrófilos, células encargadas de liberar diversos mediadores estimulantes de la inflamación, entre los que encontramos citoquinas que fagocitan bacterias, liberando además enzimas disgregadoras de proteínas. Trascorridas 24 horas, se produce la migración de monocitos, los cuales a su vez, en la lesión, se transforman en macrófagos que son atraídos mediante estímulos quimiotácticos continuando con la fagocitosis, e interviniendo de manera decisiva en los sucesos a través de la liberación de citoquinas y factores de crecimiento. También ayudan en la presentación de antígenos a los linfocitos. Aproximadamente a las 72 horas de iniciada la respuesta inflamatoria se obtiene su máxima expresión, sin embargo si los irritantes persisten, la migración de leucocitos se mantiene, prolongándose la fase inflamatoria y retrasando el proceso de reparación (Cohen, 2002).

En la segunda fase, la de proliferación, predomina la proliferación de vasos sanguíneos, angiogénesis y de células con el fin de alcanzar la revascularización y depósito de nuevo tejido mediante tejido granulación, se inicia aproximadamente a partir del cuarto día desde que se produjo la agresión. Los fibroblastos ilesos provenientes tanto del ligamento periodontal como de cemento y hueso migran hacia el coágulo y la malla de fibrina sirve como matriz provisional, las citoquinas, y los factores de crecimiento estimulan y regulan la migración y proliferan células encargadas de la reconstitución de los tejidos y vasos (Seltzer, 2003).

Con la presencia de nuevos vasos, se garantiza un adecuado aporte de sangre, oxígeno y nutrientes. La reconstitución vascular se inicia desde los vasos intactos que se encuentran en el borde de la herida. Gracias a la estimulación de los factores de crecimiento, las células epiteliales, que revisten las paredes vasculares (endotelio), están capacitadas para degradar su

membrana basal, movilizarse y proceder a migrar hacia la zona lesionada y al coágulo sanguíneo adyacente (Gómez De Ferraris, 1999).

La permeabilidad de los nuevos capilares que se han formado es mucho más alta que la de los capilares normales, con lo cual se produce una respuesta ante el aumento del metabolismo de la herida. Sin embargo los nuevos capilares tienen una menor capacidad de resistencia ante las sobrecargas producidas de forma mecánica, es por ello que se deben proteger contra posibles traumatismos. Con la posterior maduración del tejido granular que se transforma en tejido de cicatrización, los vasos se reducen nuevamente (Robbins, 1995).

Aproximadamente entre el sexto y décimo día comienza la maduración de las fibras de colágeno. Su máxima producción probablemente ocurre entre la segunda y tercera semana. La herida se contrae, se reduce cada vez más la presencia vascular y de agua en el tejido granular, gana consistencia y se transforma finalmente en tejido de cicatrización. Las fibras colágenas son reabsorbidas y neoformadas con una orientación de acuerdo a la posición de las fibras del ligamento en esta zona. La cicatriz disminuye gradualmente y los vasos sanguíneos desaparecen. Ocurre una deposición de nuevo cemento secundario sobre la raíz reabsorbida, asociado a regiones donde ocurrió la reabsorción, sin embargo ocasionalmente aparece obliterando el foramen apical. Sobre la periferia del tejido granular, existe diferenciación de células osteoblásticas quienes elaboran una matriz ósea, y se restaura el hueso alveolar perdido, además se reestablece la arquitectura de ligamento periodontal. Aproximadamente seis meses después se completa la reparación. La aposición de cemento reparativo, ocurre sobre la porción celular a partir de cementoblastos que permanecen en esta región y por células indiferenciadas del ligamento periodontal.

Las células periodontales tienen el potencial de regenerar a través de una trama conjuntiva la zona radicular periapical (Leonardo *et al.*, 2002).

La fase proliferativa se caracteriza por proliferación y migración de fibroblastos y por la producción de tejido conjuntivo. Los productos activados del complemento actúan atrayendo macrófagos al sitio. Estos a su vez, liberan factores de crecimiento que estimulan la migración de fibroblastos y secreción de diferentes tipos de colágeno que sumado a la formación de nuevos vasos generan tejido de granulación.

Los fibroblastos producen y liberan proteoglicanos y glucosaminoglicanos, los cuales son constituyentes de la matriz del tejido de granulación. Las moléculas estructurales de esta

matriz provisional proveen de soporte para la migración celular. Se crea una interdependencia entre el tejido fibroso formado y la nueva red vascular, dada por la necesidad de nutrientes del nuevo tejido de soporte y para protección de la matriz para la angiogénesis la cual es definida como el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la migración, proliferación y formación dirigida del lumen endotelial y que resulta indispensable para el suministro de oxígeno a los tejidos recién formados o isquémicos. Los factores que determinan la angiogénesis representan una sucesión de eventos celulares y humorales.

El tejido conjuntivo en el área de reparación presenta entonces, colágeno tipo I, III, células, vasos y matriz con glucoproteínas y proteoglicanos. El colágeno deriva de fibroblastos atraídos al sitio y de variados factores de crecimiento.

Numerosos estudios en el campo de la biología molecular contribuyen al estudio celular y su comportamiento ante diferentes circunstancias. Esto permite tener un mayor conocimiento por ejemplo, de los factores de crecimiento y su papel en los fenómenos de reparación. Los factores de crecimiento son pequeñas células proteicas que presentan efectos bioactivos sobre la actividad y el comportamiento de determinadas células incluyendo la división celular, diferenciación y migración. Son considerados reguladores de muchos eventos celulares. (Smith *et al.*, 2002). Pueden ser liberados por el tejido injuriado, recolectados por los coágulos sanguíneos o traídos al área por PMN o macrófagos. Sus efectos están altamente relacionados con su concentración y la presencia de otros factores.

Existen proteínas receptoras para estos factores de crecimiento en la superficie celular, las cuales captan una señal extracelular y la convierten en intracelular con el fin de guiar el comportamiento celular. Son considerados moléculas señalizadoras y pueden actuar de forma autócrina o parácrina. En forma autócrina la señal química actúa sobre la misma célula secretora, afectando el mismo tipo celular que la célula que emitió la señal. La forma parácrina es aquella donde la señal química actúa cerca de la zona secretora, en células blanco contiguas, de modo que afecta otro tipo celular diferente al que originó la señal. (Alberts *et al.*, 2002).

Con respecto a la regulación de la angiogénesis, participan diversos factores de crecimiento los cuales pueden tener tanto efecto positivo como negativo. Algunos actúan directamente sobre la función de la célula endotelial y otros, en forma indirecta, regulan la expresión de determinados factores (Yoshioka *et al.*, 2006).

El factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) es considerado el más importante en cuanto a su responsabilidad en el control vascular del organismo. Es producido en grandes cantidades por queratinocitos, macrófagos y, en menor medida por fibroblastos (Grando Mattuella *et al.*, 2007). Este factor es capaz de aumentar la perfusión sanguínea en tejidos isquémicos, lo que implica un gran avance en revascularización (Sun *et al.*, 2005).

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP) es liberado por plaquetas, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos. Posee efectos quimiotácticos para las células que migran hacia la zona de la herida y activa macrófagos para desbridar el área injuriada.

Los factores de crecimiento transformantes como el beta (FCT $\beta$ ) comprenden una gran familia de citoquinas con amplio impacto en la formación y desarrollo de tejidos. Promueven la proliferación de fibroblastos y la producción de matriz extracelular de diferentes tipos celulares incluyendo fibroblastos del ligamento periodontal. Además, participan en la regulación inmune e inflamatoria y al ser depositados en la matriz ósea, estimulan a los osteoblastos. Son secretados por plaquetas y macrófagos.

El factor de crecimiento epidérmico (FCE) es producido por plaquetas, glándulas salivales y glándulas duodenales. Tiene efectos proliferativos en células epiteliales, endoteliales y fibroblastos periósticos. (Grove; Pratt, 1984). Presenta dos funciones importantes, acción quimiotáctica hacia células epiteliales y estimulación de colagenasa por los fibroblastos (Blay; Brown, 1985).

El factor de crecimiento insulinoide (FCI) presenta pocos efectos sobre la curación de heridas.

El factor de crecimiento fibroblástico (FCF) constituye un grupo de polipéptidos producidos por células endoteliales y macrófagos. Está involucrado en la angiogénesis y en la epitelización.

Las proteínas morfogénicas óseas (PMOs) son miembros de la superfamilia de los FCT $\beta$  y su principal función es la de comprometer células pluripotenciales no diferenciadas en formadoras de hueso o cartílago. Son expresadas diferencialmente durante el desarrollo dental y la reparación periodontal. Potencialmente estimulan la regeneración de hueso alveolar alrededor de las piezas dentales y la cementogénesis en la zona de la herida. Las PMOs en la matriz ósea, células periósticas y células mesenquimáticas de la médula ósea son los únicos factores con capacidad osteoinductiva, es decir, poseen la capacidad de formar hueso en sitios fuera del organismo. (Mackintyre *et al.*, 1991).

Con respecto al tejido óseo, en esta etapa proliferativa, las células mesenquimáticas pueden diferenciarse en osteoblastos que producen matriz ósea. En este proceso están involucradas moléculas biológicamente activas como los factores de crecimiento (FCT B, FCI y FCF) y las citoquinas (interleuquinas, monocinas y linfocinas). Estas últimas son reguladoras del crecimiento y encargadas de la diferenciación de células del sistema inmune y hematopoyético.

El macrófago es una de las células defensivas del tejido conjuntivo que ejerce un papel esencial tanto en los procesos inflamatorios pulpares como en los periapicales, así como en los fenómenos reparativos apicales y periapicales. En la pulpa dental inflamada, especialmente cuando ésta es crónica (pulpitis crónica), el macrófago es la célula predominante. La activación de macrófagos también determina la proliferación de fibroblastos, aumento en la síntesis de colágeno y la neovascularización. Liberan el mediador angiogénico sólo ante una baja tensión de oxígeno en el tejido lesionado y liberan lactato estando bien oxigenados. Están considerados dentro del grupo de células presentadoras de antígeno (APC) cuya función es la de ser una mensajera de señales bioquímicas (Bengenholtz, 1991). Lo que ha convertido al macrófago en objeto de innumerables investigaciones en los últimos años, es su actuación como regulador de la respuesta inmune específica, como presentador de antígeno y liberador de interleuquina 1 (IL 1), la cual induce la proliferación y diferenciación de linfocitos.

Por otra parte, el fibroblasto es considerado como una célula de extrema importancia en la fase proliferativa. Su principal función es la de producir colágeno, elastina y proteoglicanos. Puede replicarse por la estimulación de factores como el FCI-1, FCE, FNT alfa y beta, FCDP, FCT $\beta$ . Su inhibidor por excelencia es el interferón b (IFN – B) (Segura Egea *et al.*, 1996).

Posteriormente a la fase proliferativa se inicia el remodelado, en esta fase el tejido de granulación es remodelado y madurado hacia la formación de una cicatriz. Se inicia el proceso de osteogénesis y mineralización. La formación de cristales de hidroxapatita se realiza diez días después del comienzo de la reparación. Hay un aumento del pH y de la enzima fosfatasa alcalina, la cual promueve la precipitación de fosfato de calcio, que inicia la mineralización. La misma está limitada al espacio físico disponible por las fibras de colágeno dispuestas longitudinalmente.

De suma importancia es el suministro sanguíneo, tornándose indispensable para finalizar el proceso reparativo. La reparación de cemento resulta de la diferenciación de cementoblastos a

partir de células indiferenciadas del ligamento periodontal o tejido de granulación. Estas células muestran niveles elevados de fosfatasa enzimática, la cual está íntimamente relacionada con la formación de hueso y cemento (Beertsen, 1991).

La actividad específica del ligamento periodontal, fibroblastos, cementoblastos y osteoblastos logran en conjunto, poco a poco, la total reparación de los tejidos lesionados (Lasala, 1992).

La curación del tejido puede ser afectada por factores intrínsecos y extrínsecos tales como el nivel de evolución biológica (Tanaka, 2003), la respuesta inmune (innata y adaptativa) (Regan; Barbul, 1991), el potencial regenerativo de las células residentes (Mercola *et al.*, 2011), la función de genes específicos en las distintas etapas de la cicatrización y en particular los tipos de las células (Stelnicki *et al.*, 1997), la capacidad del tejido lesionado para promover la diferenciación de las células madres progenitoras (Alvarez - Buylla, 1995), la expresión de factores de crecimiento (Whitby; Ferguson, 1991), la matriz extracelular y la asociación con moléculas de la proteína del colágeno (Bullard *et al.*, 2003), infección o cuerpos extraños (Nair, 2004), la tasa de rotación de los tejidos (Rando, 2006) y la angiogénesis (Tonnesen *et al.*, 2000).

Según el potencial regenerativo de los tejidos y órganos, la cicatrización de los tejidos lesionados en adultos puede restaurar su integridad, pero con sustitución del tejido normal por fibrosis o tejido cicatricial y potencial pérdida de la función biológica (Kumar *et al.*, 2009).

La pulpa dental se compone de células como odontoblastos, fibroblastos, macrófagos, células endoteliales, células dendríticas, linfocitos, células de Schwann y células madres progenitoras (Nanci, 2007). Los fibroblastos, macrófagos, linfocitos y las células de Schwann tienen una vida útil limitada y una capacidad limitada para la división celular llamado límite Hayflick que es el número de veces que una población celular normal puede dividirse antes de que se detenga su división (Hayflick; Morread, 1961). Se relaciona con la longitud de los telómeros en el ADN de la célula. Los telómeros son secuencias de ADN que se repiten, TTAGGG, situado en los extremos del cromosoma lineal. Los telómeros son esenciales para la estabilidad del cromosoma y permiten la completa replicación de los extremos de los cromosomas (Greider, 1996). Cada vez que una célula se divide; la longitud de los telómeros se acorta debido a la pérdida de piezas. Cuando se acorta la longitud de los telómeros a un punto crítico, la célula ya no se puede dividir. Se trata de la llamada esencia replicativa (Blackburn, 1991)

Los odontoblastos son células postmitóticas incapaces de dividirse celularmente. La diferenciación de los odontoblastos primarios durante el desarrollo embrionario del diente requiere diafonía entre las células epiteliales del epitelio interno del esmalte y las células ectomesenquimáticas derivadas de la cresta neural en la papila dental (Tziafas; Kodonas, 2010). Durante la dentinogénesis de la corona, las células ectomesenquimáticas de la papila dental, que se alinean junto al epitelio interno del esmalte, reciben las moléculas de señalización inductivas secuestradas en la membrana basal de las células epiteliales y se diferencian en odontoblastos primarios (Smith *et al.*, 2002). Posteriormente producen dentina coronaria. Cuando se completa la formación de la corona, el epitelio interno del esmalte se desintegra. Similar a la diferenciación del odontoblasto primario en la dentinogénesis de la corona, es la diferenciación del odontoblasto primario en la dentinogénesis radicular donde también requiere de diafonía entre las células epiteliales internas del epitelio de la vaina radicular de Hertwig (células HERS) y las células ectomesenquimáticas de la papila apical (Sonoyama *et al.*, 2008). Cuando los odontoblastos primarios son destruidos por caries, trauma mecánico o citotoxicidad química, las células madres progenitoras de la pulpa dental son capaces de diferenciarse en odontoblastos, gracias a la estimulación de moléculas inductivas de señalización (Gronthos *et al.*, 2000, 2002).

Los tejidos periapicales consisten en cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. Dentro de las células residentes del ligamento periodontal encontramos fibroblastos, macrófagos, células epiteliales, cementoblastos, osteoblastos, células endoteliales, células de Schwann y células mesenquimales indiferenciadas (células madre progenitoras) (Nanci, 2007). Excepto las células madres progenitoras, las otras células residente en el ligamento periodontal tienen una vida útil limitada y una capacidad limitada para la división celular. La diferenciación de cementoblastos primarios requiere diafonía entre células HERS y células ectomesenquimáticas derivadas de la cresta neural en el folículo dental. Estas células reciben las moléculas inductivas de señalización de las células epiteliales de HERS y se diferencian en cementoblastos (D ' Souza, 2002) Por lo tanto, las células de HERS desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la raíz, formación de dentina y de cemento radicular. En dientes maduros, las células HERS se descomponen, y sus restos en el ligamento periodontal se denominan restos epiteliales de Malassez (Sonoyama *et al.*, 2007).



Cuando los cementoblastos primarios son destruidas por trauma o enfermedad periodontal, las células madre progenitoras en el ligamento periodontal son capaces de diferenciarse en cementoblastos, adipocitos y fibroblastos tras la estimulación de moléculas inductivas de señalización (Seo *et al.*, 2004). Las células madre mesenquimales derivadas de médula ósea en el hueso alveolar también son capaces de diferenciarse en osteoblastos, condrocitos y adipocitos tras la estimulación de moléculas inductivas de señalización (Pittenger *et al.*, 1999).

La cicatrización está estrechamente relacionada con el reclutamiento y la diferenciación de células madres progenitoras en células somáticas del tejido lesionado (Stappenbeck; Miyoshi, 2009).

Factores de crecimiento / citoquinas, moléculas bioactivas, matriz extracelular, moléculas de adhesión y señales microambientales juegan un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madres progenitoras en el sitio del tejido lesionado (Kolf *et al.*, 2009). Sin embargo, las señales que controlan las células madres progenitoras durante la cicatrización no está claro, lo más probable es que puedan señalarlas y detener la proliferación y diferenciación por regulación y disminución de factores (Ogawa, 1993).

Las células madre son capaces de autorrenovarse y diferenciarse en múltiples linajes celulares (Morrison *et al.*, 1997). La vida replicativa de las células madre es limitada por la longitud del ADN telomérico y puede ser mantenida por la expresión de un bajo nivel de actividad de la telomerasa. La telomerasa es una ribonucleoproteína transcriptasa inversa, que puede reemplazar los extremos perdidos de ADN telomérico cuando una célula se divide (Greider 1996). Las células madre expresan actividad de la telomerasa, pero las células somáticas no lo hacen (Hiyama; Hiyama, 2007). No todas las células madres se autoregeneran hasta la edad adulta, y no todas las células madre adultas reflejan la renovación de las células fetales.

Las células madre normalmente permanecen en reposo, en un estado estacionario hasta ser estimuladas por señales provocadas por el daño tisular o la remodelación (Morrison *et al.*, 1997). La interacción entre las células madre y su nicho es fundamental para el mantenimiento de las propiedades de estas, que incluyen la capacidad de autorrenovación y la de diferenciación en múltiples linajes celulares. El nicho consiste en células del estroma, moléculas de señalización, de adhesión celular y matriz extracelular (Arai; Suda, 2007). Las células madres están colocadas en un nicho perivascular listo para viajar a través de la

circulación al sitio de destino en la lesión del tejido (Abbott *et al.*, 2004). La diferenciación de las células madre está regulada por las propiedades intrínsecas, extrínsecas y señales microambientales, tales como, células del estroma, matriz extracelular (colágeno, fibrina, fibronectina, laminina, osteopontina y proteoglicanos), factores de crecimiento / citoquinas y moléculas bioactivas, como así también moléculas de adhesión de la superficie celular (integrinas y cadherinas) (Kolf *et al.*, 2009).

La alteración en los mecanismos epigenéticos intrínsecos, tales como, cambios en la metilación de citosina en el ADN, modificaciones de las histonas o una pequeña regulación pre y postranscripcional de ARN no codificante controlada de la expresión génica, parece regular la diferenciación de células madre (Lunyak; Rosenfeld, 2008). Durante la diferenciación celular, algunos genes se encienden, mientras otros genes se encuentran apagados. Una vez que las células madre salen de su nicho se comprometen en la diferenciación (Scadden, 2006). Las células mensajeras de células madre en el sitio de la lesión tisular están dirigidas por factores solubles liberados por células del tejido dañado, tales como células estromales derivadas del factor-1-CXCR4 y ejes de crecimiento de hepatocitos factor de c-Met (Askari *et al.*, 2003).

Las células madre del tejido residente juegan un papel importante en la regeneración de tejidos. Sin embargo, su frecuencia relativamente baja y potencial regenerativo limitado no pueden ser suficiente para la regeneración masiva en la lesión tisular grave, como en una gran lesión inflamatoria periapical (Pajcini *et al.*, 2010).

La funcionalidad de las células madres, tales como la diferenciación potencial, muestra una disminución relacionada con la edad debido a cambio en los factores reguladores intrínsecos (ADN dañado y desregulación epigenética) de las células madre y disminuyen las señales extrínsecas (factores de crecimiento/ citoquinas y moléculas bioactivas) dentro de las señales ambientales locales y sistémicas (Silva; Conboy, 2008). Estos factores modulan la función de envejecimiento de las células madre o sus descendientes. Los factores intrínsecos y señales microambientales de envejecimiento de las células madre pueden afectar su reparación y su potencial regenerativo. Las células madre hematopoyéticas mayores (HSCs) fueron menos capaces de regenerar el sistema sanguíneo que las células jóvenes (Chambers *et al.*, 2007). Con la edad, las células madre adultas pierden la capacidad de diferenciarse en células funcionales de un tejido específico (Conboy *et al.*, 2005). Esto puede ser similar a la situación

que se produce durante los resultado exitosos de la terapia de la pulpa vital, que depende no sólo del suministro de sangre sino también de la edad de los pacientes y de la etapa de desarrollo de la raíz (Mjor, 2002).

Saund, (2010) postuló que cualquier modificación en el interior del conducto dará origen a una respuesta en la zona ápico radicular. Estas reacciones periapicales tan particulares están íntimamente ligadas a la forma anatómica de la zona y al metabolismo allí existente. La evolución exitosa de una endodoncia puede ocasionar un cierre del foramen apical con tejido orgánico cálcico o fibroso. El tejido periapical puede reaccionar favorablemente reparando una lesión periapical y cerrando biológicamente el foramen. Al no existir metabolismo pulpar, y quedar una cavidad foraminal sin conducción de elementos fundamentales para el tejido pulpar, el organismo tiende a obliterarlo o aislarlo.

Posterior al tratamiento endodóntico, se han hallado diferentes tipos de cierres apicales; como ser una obliteración total con cemento radicular y/o tejido fibroso que no llega a calcificar, pudiendo no presentar cambios de tipo neoformativo en su contorno, como también puede ocurrir un estrechamiento donde se presenta una evidente respuesta de neoformación tisular en su contorno, intentando cerrar ~~su~~ la luz, al disminuir su diámetro finalmente se puede encontrar una adhesión de fibras periodontales, lo cual indica una reacción positiva de las estructuras periapicales.

Dentro de los criterios histológicos de reparación podemos encontrar la formación de nuevo cemento depositado en áreas de cemento o dentina que han sido previamente reabsorbidas, en donde raramente ocurre la completa obliteración del foramen apical.

Por otra parte se produce la sustitución de fibras colágenas por trabéculas óseas, formación de nuevo hueso en la periferia del trabeculado existente, por acción de osteoblastos, y una reducción en el ancho del espacio del ligamento periodontal que se encontraba previamente ensanchado.

Actualmente existe controversia con respecto a la longitud de la obturación, muchos estudios han establecido que idealmente debe estar localizada en la constricción cemento dentinaria a 0.5mm del ápice radiográfico. Cuando los conductos radiculares se obturan sin llegar al foramen apical, las reacciones suelen desaparecer al cabo de tres meses y dándose al final una completa reparación, en cambio en los dientes con conductos radiculares sobreobturados se ha

demostrado una reacción inflamatoria crónica persistente, además de una mayor tendencia a la proliferación epitelial y a la formación de quistes.

Para muchos investigadores la constricción apical es considerada como el punto final ideal para la instrumentación y obturación, debido a que más allá de la constricción, el conducto se amplía y desarrolla un mayor flujo vascular. Por lo tanto, desde una perspectiva biológica, la constricción es el punto más importante para finalizar la preparación del conducto ya que la existencia del riego sanguíneo funcional controla el proceso inflamatorio (Seltzer; Bender, 2003).

Cuando existe alguna alteración durante el proceso de obturación, la respuesta del tejido periapical es alterada. Este tipo de fenómenos puede provocar una estimulación de los restos epiteliales de Malassez induciendo la formación de quistes periapicales. Tanto la reparación como la respuesta periapical ante el proceso de obturación, está influenciada por la presencia de un proceso infeccioso previo.

Existen interacciones específicas ya establecidas y la inclusión de un nuevo irritante puede retrasar el proceso de reparación, ocasionar la agudización del fenómeno y perpetuar su respuesta. Además debido a procesos de reabsorción de los tejidos mineralizados incluyendo el cemento y la dentina, existe una modificación de la constricción cemento dentinal. La presencia de bacterias en la porción externa del cemento radicular y la imposibilidad de su remoción afectan el pronóstico de la reparación y podría asociarse a fenómenos de exacerbación (Kvinnslund, 2010).

Según Sasaki (2003) en la inflamación moderada e intensa se produce una degradación de las fibras colágenas del ligamento periodontal (LPD) y una reabsorción del ápice radicular y hueso, lo que determina una expansión del espacio del LPD o una rarefacción perapical. Esta reabsorción se relaciona con el hecho de la permanencia de bacterias y sus toxinas en el canal radicular. El estímulo para la reabsorción parece ser el resultado, por un lado, de la acción de bacterias y toxinas y por el otro, de la actividad osteoclástica en respuesta a cambios inflamatorios.

Si se logra eliminar la infección, el ligamento periodontal tiene la capacidad de regenerarse. La cicatriz del LPD después de una reabsorción radicular inicial se ve influenciada por numerosos factores de orden local como el tamaño de la lesión, estímulos funcionales y generales como la edad del paciente.

Cuando no puede ser eliminada la infección por completo, se instala un proceso inflamatorio crónico con marcada actividad de tipo osteoclástica.

El LPD presenta un grosor determinado que puede variar de acuerdo a la edad, funcionalidad y en especial a las patologías. Para explicar el fenómeno homeostático del LPD, existen señales moleculares presentes en varios tipos de células como las del LPD, odontoblastos, osteoblastos y cementoblastos.

Algunas células expresan moléculas de señal activa en una membrana unida (LRANK) y una forma soluble (LRANKs). Son los denominados ligandos del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ - $\beta$  y tienen la capacidad de activar células progenitoras de osteoclastos monoclonales con receptores (RANK) adheridos a su superficie.

La reabsorción ósea está relacionada a la respuesta inflamatoria del ligamento periodontal, periapicalmente la reabsorción involucra cemento y hueso alveolar, este proceso es similar en ambas estructuras aunque con algunas diferencias. La célula principal involucrada en la reabsorción del hueso es el osteoclasto. La cual es una célula multinucleada que contiene entre 10 y 20 núcleos. En la actualidad se cree que deriva de la *stem cell* pluripotencial hematopoyética. Los osteoblastos, en cambio, tienen propiedades tanto de osteogénesis como de reabsorción ósea. Son considerados precursores mononucleares fundidos para formar osteoclastos.

El proceso de reabsorción es un proceso complejo que requiere una serie de eventos que comprenden la diferenciación y reclutamiento de precursores de osteoclastos monoclonales a su multinucleación, anclaje a la superficie de tejidos duros y posterior remoción de componentes orgánicos e inorgánicos (Huang *et al.*, 2009).

La matriz orgánica del hueso consiste en colágeno tipo I y componentes no colágenos dados por glicoproteínas estructurales, proteoglicanos y proteínas específicas relacionadas al hueso. Esta matriz contiene además, factores de crecimiento, los cuales le otorgan al hueso la capacidad para regenerarse y reparar.

La remoción de la matriz orgánica está dada por un grupo de enzimas dentro de las cuales están las MPMS, proteinasas serina, cistina y aspártica. Las más importantes en cuanto a la función de digerir las proteínas de la matriz ósea son las MPMS. Los productos de degradación ósea tanto orgánicos como inorgánicos son transportados y liberados al espacio extracelular.

Luego que la reabsorción cesa, los osteoclastos formados por la agregación de células mononucleares, serían retirados por apoptosis.

La regulación de la actividad de reabsorción es, en mayor proporción, a través de receptores de superficie ubicados en los osteoblastos y en menor medida por una acción directa sobre los osteoclastos. El sistema LRANK/RANK/OPG participa en la regulación de los fenómenos de reabsorción.

Este sistema brinda una unión entre las células osteoblásticas/estromales en la médula ósea y las células precursoras de osteoclastos. Al estimularse las células osteoblasto /estromales, se expresa el LRANK en su superficie, un ligando activa el receptor RANK en la superficie de la célula precursora de osteoclasto. Este contacto determina entonces, la diferenciación a osteoclastos. La OPG es un receptor soluble que secretan las células osteoblasto/estromales y puede inhibir la interacción de LRANK con RANK (Yasuda *et al.*, 1998)

La IL-1 y vitamina D3 inhiben la formación y liberación de OPG y estimulan la expresión de LRANK. El estrógeno, la calcitonina, IL-17, FCDP y el calcio disminuyen la producción de LRANK y activan la OPG, determinando un bloqueo en la formación de osteoclastos y logrando una menor supervivencia. Como inhibidor local de la reabsorción está el factor de crecimiento transformante, el cual es un potente estimulador de crecimiento óseo.

Huang *et al.* (2009) señala que las moléculas LRANK pertenecen a la superfamilia del factor de necrosis tumoral, y son primariamente producidas en líneas odontoblásticas, activan células T y estimulan diferenciación de osteoclastos.

Según Kanzaki H *et al.* (2001) al unirse el ligando al receptor, las células progenitoras se diferencian y se unen a otras para formar osteoclastos, los cuales pueden avanzar hacia la superficie radicular o canal radicular. Aparece en escena una tercera molécula en acción y es la osteoprotegerina (OPG), la cual se une y cubre la molécula LRANK, por lo tanto brinda protección a la superficie radicular. La vía de señalización LRANK/RANK/OPG cuando está activa, protege o aumenta la actividad osteoclástica.

Para Yasuda *et al.* (1998) esta vía es considerada la llave regulatoria de la remodelación ósea y está directamente relacionada con diferenciación, activación y supervivencia de osteoclastos maduros y precursores. Es considerado que la presencia de LRANK en lesiones periapicales y granulomas podría ser importante en el desarrollo de lesiones periapicales. Además, participaría en la periodontitis apical induciendo reabsorción.

El análisis histológico, radiográfico y clínico de la zona periapical postratamiento endodóntico resulta indispensable para el entendimiento de la respuesta reparativa del paciente.

Setlzer, (1979) establece que, para la reparación existen normas desde el punto de vista histológico. El neocemento se deposita sobre el cemento y dentina apical que se han reabsorbido, raramente se produce la obliteración completa del foramen apical principal, solo se disminuye su diámetro. Se forma nuevo hueso en la periferia del trabeculado óseo ya existente, disminuyen la densidad de las células inflamatorias y de los brotes capilares, se reubican las nuevas fibras colágenas con el nuevo trabeculado óseo y se reduce el ancho del espacio periodontal previamente ensanchado. De esta manera hay un predominio de procesos reparativos por sobre los inflamatorios. Las fibras colágenas del tejido conjuntivo periapical comienzan a madurar. El infiltrado inflamatorio disminuye y eventualmente desaparece. Se produce aposición de hueso esponjoso fino o grueso. El cemento secundario es depositado sobre la superficie radicular previamente reabsorbida a partir de cementoblastos originados por diferenciación de células mesenquimáticas indiferenciadas del ligamento periodontal.

Posteriormente Gutmann, (1992) cita los siguientes criterios histológicos de reparación apical y periapical. En la reparación completa establece ausencia de inflamación, regeneración de fibras periodontales junto con cemento sano o insertadas en él (fibras de Sharpey), estratificación o reparación cementaria con cemento nuevo hacia o a través del agujero apical, ausencia de reabsorción radicular y las áreas previas de reabsorción muestran depósito de cemento y reparación ósea evidente, junto con los osteoblastos sanos en torno al hueso recién formado.

En la reparación histológica dudosa establece inflamación leve, áreas de cemento reabsorbidas concomitantes con zonas de reparación, aposición neocementaria, falta de organización de las fibras periodontales, reparación ósea mínima acompañada de signos de actividad osteolítica y osteoclástica.

En el fracaso en la reparación histológica establece un infiltrado inflamatorio moderado-intenso, falta de reparación ósea con reabsorción concomitante del hueso contiguo, reabsorción activa del cemento sin signos de reparación, zonas con restos hísticos necróticos o extraños y posible proliferación epitelial.

Pueden existir casos en que la regeneración completa de hueso no ocurra tras la terapia endodóntica, donde se ha encontrado tejido fibroso en lugar de hueso en el área periapical. En

dientes donde el conducto radicular es sobreobturado, generalmente ocurre la encapsulación del material extraño, el cual puede ser responsable de radiolucidez periapical; además, el cemento no se deposita sobre el material de obturación radicular, aunque esta aposición puede ocurrir en ciertas ocasiones (Weine, 2001).

Exámenes histológicos evidencian que las lesiones periapicales persistentes después de la terapia endodóntica no quirúrgica fueron granulomas o quistes. Una de las razones por las que una lesión periapical puede no reparar, es el hecho de que pueden persistir bacterias en túbulos dentinarios expuestos de la superficie radicular, en lagunas del cemento celular o en el foramen apical. Es más, ciertas bacterias de los géneros *actinomyces israeli* y *arachnia* pueden prevenir la reparación normal debido a su capacidad de sobrevivir en los tejidos periapicales (Gómez De Ferraris, 1999).

Clínicamente existen algunos parámetros que nos sugieren que el tratamiento endodóntico no ha resultado exitoso, entre éstos podemos encontrar la sobreobturación hasta 2 mm más allá del foramen apical, dolor persistente causado principalmente por sobre instrumentación, presencia de conductos accesorios, falta de sellado apical (lo cual se produce cuando se emplean puntas de papel o gutapercha mal condensada como material de obturación del conducto o cuando el conducto se obtura a corta distancia del ápice), instrumentación insuficiente, la cual se detecta por una obturación mínima, fácilmente extraíble, y una restauración coronal defectuosa que puede provocar microfiltración y determinar el fracaso de un tratamiento endodóntico realizado bajo estándares de calidad (Weine, 2001).

Por otra parte Nojima *et al.*, (1990) propusieron diferentes formas de reparación que pueden observarse una vez eliminado el proceso infeccioso del área apical y periapical, a partir de una terapia endodóntica correcta y una acción adecuada de defensa del organismo. Los tipos de reparación que pueden apreciarse son *restituto ad integrum*, cicatriz apical o lesión apical, hipercementosis y anquilosis.

En el *restituto ad integrum* tras la eliminación de los agentes irritantes, elementos inflamatorios e inmunológicos, se logra una completa salud del tejido periapical a partir de la formación de tejido óseo histológica y radiológicamente normales, y una regeneración del ligamento periodontal, con su inserción en el cemento y hueso alveolar. En otros casos se produce un tejido cicatrizal en el lugar de formación de hueso. Formado a partir de un tejido



conectivo fibroso, con gruesos haces de colágeno y fibrocitos fusiformes lo que se denomina cicatriz apical o lesión apical.

En todos los casos de inflamación del periápice, hay una nueva formación de cemento, en compensación a la pérdida ósea, se reserva el término de hiper cementosis para los casos de exagerada formación de cemento, de tipo secundario o celular.

La anquilosis, es una respuesta de tipo osteoblástica exagerada con formación ósea aumentada. En estos casos el ligamento periodontal no se regenera y el cemento radicular queda ligeramente unido a la cortical interna alveolar.

La persistencia de la injuria primaria tiene como resultado una inflamación continua con tentativas crónicas de reparación con acumulación de fibrosis. El fracaso en resolver la inflamación, por presencia de microorganismos o por material de obturación sobreobturado de muy lenta eliminación, puede llevar a una persistente falta de reparación de la herida apical con una incontrolable acumulación de matriz, que implica a menudo, una senda aberrante de exceso de citoquinas que llevan a una secuela de fibrosis, conocida como cicatrización.

Si las bacterias persisten como consecuencia de acciones frustradas o ineficientes de los sistemas de defensa, la destrucción de los tejidos persiste o continúa, aumentando la reabsorción de los tejidos duros.

Si son neutralizados los microorganismos y sus productos, aparecen provenientes de la matriz extracelular ósea preexistente y lesionada, factores de crecimiento pertenecientes a la superfamilia de los factores de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 y TGF- $\beta$ 3), representado por las proteínas morfogenéticas (BMP). Los osteoblastos aprovechan la trama colágena formada previamente por los fibroblastos, para enmascararlas con productos de secreción de naturaleza proteica. Este mecanismo de homogeneización de la matriz colágena y la estructura que determinan se denomina osteoide, sobre la cual el osteoblasto deposita sales minerales produciendo la aparición de las primeras laminillas óseas, donde quedan atrapados los osteoblastos transformándose en osteocitos.

Estas laminillas de tejido óseo inmaduro o reticular tardan aproximadamente 42 días en formarse. A partir de la sexta semana, se suceden una serie de cambios histológicos en el hueso inmaduro que se caracteriza por tener menor número de células, organización de la trama colágena desorganizada y aumento en el grado de calcificación. Durante este proceso de remodelado suelen convivir sectores de hueso inmaduro rodeado de hueso maduro hasta

completar la maduración del conjunto alrededor de los 120 días. Esta dinámica ósea, se visualiza claramente con la gammagrafía o centellografía ósea, como lo observado en un estudio de casos clínicos con fístula cutánea (Fernández; Maresca, 1992).

Este mecanismo es lo que nos permite denominar constructiva-transformante a esta etapa de la reparación post endodóntica, aunque radiográficamente aparezca como una zona radiolúcida. El tejido de granulación defensivo - destructivo con predominio de expresión de citoquinas pro inflamatorias del tipo de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL18, IL-23 e IL-27, se ha transformado en un tejido defensivo - constructivo con predominio del FGT- $\beta$  e IL-10 (Fainboin; Geffner, 2005).

Los controles radiográficos post operatorios del tratamiento endodóntico nos permiten interpretar clínica y radiográficamente las distintas etapas de la dinámica del proceso de reparación ápicoperiapical, desaparición de la sobreobtusión, lo que indica el aumento de la actividad macrofágica y microbicida; permanencia o aumento de una zona radiolúcida, lo que indica la presencia de osteoide con metabolismo óseo normal; presencia del material de obtusión en el límite ideal y restitución del espacio periodontal, visualización de la cortical ósea y remodelación de la superficie apical, lo que indica la restitución del sistema de inserción, llegando así a la homeostasis o equilibrio biológico de la zona periradicular que nos preocupa.

El objetivo del presente estudio es describir cada una de las fases de la reparación, como así también los sistemas celulares pertenecientes a los tejidos involucrados en el proceso reparativo postendodoncia.

## CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino de 27 años de edad asistió a la consulta por presentar fractura coronaria del elemento 12 restaurado anteriormente con resina compuesta. No se percibió movilidad ni presencia de fístula. A la palpación y percusión respondió asintóticamente. Al examen periodontal no se observaron alteraciones. Radiográficamente se observó radiolucidez apical en el elemento dentario compatible con una periodontitis apical crónica. Se realizó la endodoncia en una sesión, se procedió a realizar el aislamiento del campo con goma dique y la apertura cameral garantizando acceso directo al conducto radicular, se procedió a la limpieza y conformación del conducto radicular utilizando una técnica corono apical con sistema de instrumentación PROTAPER (Progressive Taper) (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Switzerland), sistema de instrumentación mecanizada por rotación horaria continua de níquel-titanio, la desinfección del conducto se realizó irrigando con hipoclorito de sodio al 5,25 % (Clorox. Pe) y se obturó en la misma sesión con conos de gutapercha taper 0.6 punta ISO - 025 de 25 mm de longitud (Meta) utilizando una técnica de condensación lateral y cemento sellador pasta-pasta SEALAPEX (Sybron / Kerr) a base de hidróxido de calcio, accidentalmente se depositó material de obturación en el periápice del elemento dentario el cual fue visible al tomar la radiografía posoperatoria (Fig. 1).

Al año y ocho meses se realizó una radiografía control donde se observó la reabsorción del material radiopaco en el periápice y la reparación apical del elemento 12 (Fig. 2).



**Figura 1.** Radiografía posoperatoria. En donde se observa extravasación de cemento sellador.



**Figura 2.** Radiografía control a 1 año y 8 meses, en donde se observa reabsorción del material sobreobturado y reparación apical.

## DISCUSION

Según Ingle, (1995) el conocimiento de lesiones apicales basado en la clínica y la anatomía patológica, aunque limitado a su estructura y desconociendo la dinámica de su función, parece suficiente para una endodoncia mecanicista. En ella los materiales de obturación de conductos tienen la indicación precisa, de permanecer en forma inerte en el interior del endodonto accesible, sin invadir los tejidos periapicales. Por tal razón, acepta la “cicatrización” post endodóntica como una respuesta clínicamente exitosa.

Por el contrario para Maresca, (2005) el desarrollo de la biología molecular y los nuevos recursos tecnológicos para administración de drogas, posibilitan al endodoncista, modular la respuesta del organismo a las injurias producidas en la zona periapical y alcanzar la *restituto ad integrum* del sistema de inserción, a través de la regeneración post endodóntica.

Los avances en la regeneración de tejidos surgen a partir de una nueva concepción, la ingeniería tisular. La primera definición fue dada por Langer y Vacanti, (1993) y dice que es un campo interdisciplinario, donde se aplican los principios de ingeniería y ciencia de la salud para el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren la función tisular.

Por otra parte, MacArthur; Oreffo, (2005) expresaron que era el entendimiento de los principios del crecimiento de tejidos y su aplicación para producir reemplazo funcional, para su uso clínico y que a partir de estos conceptos, se pueden aplicar los principios de la medicina regenerativa a la ingeniería tisular endodóntica. Esta se basa en la manipulación y desarrollo de moléculas, células, tejidos y órganos con el fin de reemplazar o soportar las funciones de diferentes partes del cuerpo que son lesionadas o presentan algún defecto.

Para Murray, (2007) la endodoncia regenerativa es la creación de tejidos para reemplazar enfermedad, pérdida o pulpa traumatizada.

Según Lovschall *et al.*, (2010) dentro de este nuevo campo de estudio encontramos la aplicación de terapias con *stem cell*, biomoléculas y biomateriales. La *stem cell* es una célula presente tanto en el embrión como el organismo adulto que presenta la propiedad, en determinadas circunstancias, de reproducirse a sí misma. A partir de divisiones celulares producen células progenitoras/precursoras capaces de reemplazar a las células lesionadas o muertas y reparar así la lesión. Después de la diferenciación terminal, las células conservan su integridad y función, así logran la regeneración tisular. En el adulto se localizan en la pulpa

dental, periodonto, médula ósea, sangre, córnea y retina del ojo, músculo esquelético, el hígado, piel, recubrimiento de tracto gastrointestinal y páncreas. Los biomateriales como andamios biodegradables o no degradables pueden ser utilizados como matrices de relleno para el desarrollo de tejidos en abordajes conductivos. También pueden incluir matriz y vehículo para la adhesión celular y la distribución de moléculas bioactivas para el abordaje inductivo. Dentro de las biomoléculas tenemos a varios factores de crecimiento, proteínas derivadas de la matriz adamantina.

En la región apical la injuria microbiana o el trauma del tratamiento, pone en marcha un cuadro inflamatorio que trata de neutralizar al agente infeccioso o la injuria eliminando el agente causal. En la fase vascular los cambios en la microcirculación de la zona, vasodilatación de los capilares y arteriolas con mayor aporte sanguíneo, producen una disminución de la velocidad sanguínea, un aumento de la permeabilidad vascular y un pasaje de agua y proteínas al medio extracelular con el consiguiente aumento de la presión del fluido intersticial y de la presión coloidosmótica. El aumento de volumen se acompaña con una red de fibrina, calor, rubor y dolor por la liberación de mediadores químicos.

Fernández Monjes *et al.*, (1992) registraron la presión de fluido intersticial de la zona periapical en humanos, obteniendo valores iniciales inmediatamente posterior a las biopulpectomías no superiores a 4 mm Hg, que ascendieron a valores por encima de 10 mm Hg a los 10 minutos de realizada la extirpación pulpar vital. En los casos de necrosis pulpar con sintomatología clínica se obtuvo valores hasta 15,4 mm Hg. En base a esto destacó que la presencia de mediadores químicos y el aumento de la presión hidrodinámica del fluido intersticial en la prolongación de la fase aguda como resultante de la acción terapéutica, se puede manifestar clínicamente con dolor postoperatorio, que generalmente alcanza su pico máximo alrededor de las 48 hs.

Torabinejad, (1988) partiendo de una concepción mecanicista de la endodoncia, observó que existe una relación altamente significativa entre la presencia de complicaciones preoperatorias y la incidencia de emergencias postoperatorias. Los pacientes con sintomatología aguda preoperatoria fueron altamente susceptibles a las emergencias post operatorias. En cambio los pacientes sin complicaciones preoperatorias fueron menos susceptibles a las mismas. Con un mayor estímulo terapéutico es lógico y hasta esperado que la manifestación clínica post operatoria, que confirma el aumento de la acción fagocítica de los polimorfonucleares en esta

etapa defensiva - destructiva inducida por la acción terapéutica y el inminente inicio de la etapa defensiva - constructiva de la reparación.

Seltzer, (1966) expresó que la instrumentación dentro de los confines del sistema de conductos radiculares, produce un mínimo de irritación en los tejidos. Sin embargo el procedimiento que produce la mayor reacción inflamatoria dentro de límites aceptables, genera aparentemente la resolución más profunda del problema total, siempre que no se haga más daño mediante medicamentos o materiales de obturación con baja biocompatibilidad. Por tal razón, durante mucho tiempo se mantuvo el postulado de no sobreobturar, como un mito de la endodoncia, por no contar con materiales de obturación biocompatibles, capaces de ser alojados en el sitio de la lesión.

Torabinejad, (1988) agregó que la inflamación periapical aguda pretratamiento, puede ser celular y humoralmente aguda, pero clínicamente puede pasar inadvertida para el paciente; aun así, magnifica y potencializa la respuesta postratamiento.

La literatura describe estructuras anatomopatológicas que corresponden a signos y síntomas clínico - radiográficos de lesiones estáticas típicas como el granuloma, quiste, absceso crónico, que no son más que momentos evolutivos de la respuesta dinámica inmune. Para Duncan, (1985) esto explicaría la presencia en diferentes proporciones de elementos celulares que los caracterizan y que adquieren protagonismo de acuerdo con los factores efectores o inhibidores de dicha respuesta.

Según Fainbion, (2005) luego de disparado el mecanismo de defensa inmune, el organismo cuenta con reguladores de dicha respuesta, que mantienen la destrucción de los tejidos dentro de un nivel de homeostasis necesario para neutralizar la injuria y permitir la posterior reconstrucción de la zona dañada.

Maresca, (2005) sugiere que los complejos mecanismos de respuesta del organismo varían según la microbiota, productos del metabolismo bacteriano, factores condicionantes traumático-mecánicos o alteraciones moleculares o celulares que modulan las características clínicas y evolutivas de cada individuo, por lo que no hay una respuesta determinada.

Fainboin, (2005) expresa que la enorme expansión clonal producida frente a una infección bacteriana debe ser sumamente controlada y a los pocos días de eliminados los microorganismos, las células específicas, retornan a niveles basales. De las citoquinas con un

claro perfil inmunosupresor, el TGF-  $\alpha$  es la que presenta efectos más amplios en la homeostasis.

Para Ghosh, (2001) del equilibrio resultante entre la virulencia microbiana y la respuesta proinflamatoria y reguladora de la misma, surgen las características radiográficas de lesiones circunscriptas o difusas, así como la sintomatología de las mismas. La acción terapéutica puede y debe destruir la ecología bacteriana dentro del conducto, privándola de su fuente nutricional y fuera del mismo por acción directa bactericida y/o bacteriostática, estimulando además la acción destructiva y macrofágica de las células de defensa.

Siqueira, (2004) describe que la microflora endodóntica es abundante con diferentes tipos de microorganismos inclusive diferenciados en el tercio apical del conducto radicular y asociados a lesiones perirradiculares, cuya presencia sugiere que podrían ser la causa de las mismas. La persistencia de la infección es la causa principal del fracaso de conductos obturados pues los microorganismos pueden permanecer dentro de los túbulos dentinarios, en lagunas del cemento radicular, en las foraminas apicales y en las lesiones periapicales. Sunde, (2002) agrega que incluso en muchas lesiones patológicas periapicales un gran número de microorganismos persisten a pesar de haber recibido medicación intraconducto.

Lin, (1992) relata que existe una correlación entre la persistencia de la infección microbiana en el conducto radicular y la presencia de una rarefacción perirradicular preoperatoria en los fracasos endodónticos. La mayoría de los cambios que se producen en el tejido pulpar y periapical son de origen microbiano y deben ser tratados como lesiones infecciosas. El clínico debe priorizar su esfuerzo en la eliminación de los microorganismos mediante la instrumentación, la irrigación y la medicación intraconducto. También plantea la existencia de una controversia entre terminar el tratamiento en una o varias citas. Sin embargo, la flora microbiana localizada en áreas inaccesibles del sistema de conductos no puede ser removida eficazmente mediante los sistemas de instrumentación e irrigación actuales, lo que demuestra la importancia de la medicación intraconducto con la finalidad de reducir la microbiota intrarradicular.

Buck, (2001) expresó que la presencia de microorganismos en del sistema de conductos y en los tejidos periapicales implica productos metabólicos de desecho y elementos no vitales de células microbianas como los lipopolisacáridos comúnmente llamados endotoxinas. La fagocitosis de las bacterias por los macrófagos libera estas endotoxinas, que poseen una gran



toxicidad, induciendo a la activación de elementos inflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, complemento 3<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> e interleucina I. Esto causa un incremento en la permeabilidad vascular, marginación de neutrófilos, quimiotaxis de neutrófilos, liberación de colagenasa, activación de linfocitos, producción de proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$  y muchos otros efectos biológicos en los que se incluye la reabsorción ósea y formación de lesiones periapicales.

Ko y Lim, (2002) destacaron que debido a sus efectos, es imprescindible detoxificar los lipopolisacáridos presentes en los conductos radiculares y tejidos periapicales por medio de su degradación. Las soluciones alcalinas, así como la clorhexidina y el hipoclorito de sodio contribuyen a este efecto.

Por ello Buck, (2001) planteó la necesidad de una buena irrigación hasta el tercio apical con alguna de estas sustancias y la medicación intraconducto con pastas alcalinas a base de hidróxido de calcio para lograr evitar los efectos nocivos de las endotoxinas.

Miletiç, (2005) expresó que todos los materiales de obturación, presentes en los tejidos periapicales, son reconocidos como un cuerpo extraño para el organismo y generan una primera reacción orgánica al tratar de fagocitar ese material, a lo que Perassi, (2004) afirmó agregando que incluso algunos pueden provocar genotoxicidad por daño al ADN y que durante la fagocitosis, los macrófagos liberan mediadores celulares, esenciales para la comunicación intercelular como son las citosinas, favoreciendo el proceso inflamatorio. Muchas veces estos materiales permanecen años en los tejidos periapicales manteniendo un proceso de descombro o simplemente son encapsulados.

Por el contrario Maresca, (2002) describió la acción terapéutica en el sitio de la lesión periradicular, obtenida a partir de una sobreobtención intencional de los materiales de obturación endodóntica que permitan administrar y controlar la liberación inteligente de ciertas drogas utilizadas, mediante el empleo de nuevos recursos tecnológicos para promover la decontaminación y reparación de la zona.

Sabaté *et al.*, (2004) determinaron que la respuesta defensiva - destructiva, una vez neutralizada la noxa, se transforma en una respuesta constructiva - reparativa. La acción terapéutica debe estimular y guiar la reparación postendodancia. El calcio colocado en forma terapéutica en la lesión, crea un ambiente hostil para el desarrollo bacteriano, influyendo sobre el fluido intersticial además de modular la remodelación ósea.

Los tejidos abandonados a su propia suerte, tratan de limitar el daño e iniciar la reparación, pero la mayoría de las veces no logran el *restituto ad integrum* del sistema de inserción.

Para alcanzar la reparación, es requisito indispensable la neutralización de la noxa. El endodoncista con su intervención directa en el sitio de la lesión puede contribuir a la eliminación del agente agresor y limita la respuesta defensiva - destructiva para guiar o modular la reparación

Brown y MacLeod, (2001) describieron que con la eliminación en la lesión apical de elementos extraños y/o de agentes infecciosos, se estimula la apoptosis de células involucradas en la primera etapa destructiva y se promueve la respuesta reparativa sobre los acontecimientos implicados en el tejido de granulación y la angiogénesis para restaurar la integridad funcional de la región apical.

Boyle *et al.*, (2003) expresó que el ion calcio se constituye en esta etapa en el protagonista principal junto con los factores osteoprotegerina (OPG), receptor del factor nuclear kappa B (RANK), RANK ligando (RANK-L) y con la superfamilia del factor transformante de crecimiento.

Brown y MacLeo, (2001) demostraron que la acción del calcio en el microambiente de la zona periapical. Numerosos tipos de células, aparentemente no involucradas en la homeostasis sistémica del  $Ca^2$  (Ej. células de la microglía, neuronas, células epiteliales) igualmente expresan receptores de calcio (CaR), lo que les permite reconocer y responder a las señales en gran parte independientes de los procesos de homeostasis, para el mantenimiento de los niveles de  $Ca^2$  en sangre.

En algunos casos estas células pueden formar parte en la regulación “local” de la homeostasis del  $Ca^2$ , reconociendo los cambios de concentración dentro de su microambiente y ajustando la traslocación de estos iones (Ej. cationes bivalentes) o la cantidad de agua, para regular la composición iónica a niveles fisiológicamente adecuados. El líquido tubular del riñón puede significar un buen ejemplo de un mecanismo homeostático local. En otros casos las células pueden utilizar los indicios iónicos extracelulares característicos de un microambiente específico, para controlar funciones celulares, sin estar relacionadas con la homeostasis local o sistémica del  $Ca^2$ .

Es decir que los cambios locales de  $Ca^2$  debidos a modificaciones en la actividad celular, transporte de iones u otros procesos pueden producir respuestas celulares por expresión del

CaR, una vía de comunicación análoga a la secreción paracrina o autocrina clásica de hormonas o citoquinas. En algunos casos, la activación del CaR inducida por  $\text{Ca}^{2+}$ , puede servir para restaurar la homeostasis iónica local como en el líquido del túbulo colector de la médula interna (IMCD) del riñón. En otros el reconocimiento y respuesta de las células a concentraciones elevadas de  $\text{Ca}^{2+}$  a nivel local, induce el quimiotactismo de los osteoblastos y sus precursores y puede ser así un componente importante del mecanismo de curación con la formación de hueso nuevo en la lesión ósea producida por osteoclastos en el microambiente local. El grado de formación ósea depende del número de osteoblastos funcionalmente activos, por lo tanto es de suma importancia la identificación de los factores extracelulares que regulan la proliferación de osteoblastos en el hueso.

Blaser, (2001) agrega que es probable que no sólo el  $\text{Ca}^{2+}$ , sino también otros activadores endógenos moduladores del CaR contribuyan a regular la actividad de éste receptor en el microambiente local y determinen el impacto funcional del receptor en una célula dada.

Por ello, Brown y MacLeo, (2001) plantearon que este mecanismo posibilita inducir, modular o guiar la respuesta reparativa y/o regenerativa postendodóntica, mediante el uso de una terapéutica basada en la liberación controlada de estos iones o moléculas, en el caso de los osteoblastos y sus precursores, la respuesta quimotáctica a altos niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  puede proporcionar una señal que los dirige a sitios de reabsorción progresiva de tejido óseo, donde se requiere el reemplazo del hueso perdido durante la fase de reabsorción osteoclástica de la remodelación (*turn over*) ósea. Las células mononucleares con apariencia de monocitos / macrófagos emigran a sitios de reabsorción de hueso durante la fase de reversión del remodelado, entre las fases de reabsorción y neoformación.

Boyle *et al.*, (2003) demostraron, que el tratamiento de monocitos con elevados niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  producen la liberación de factores que estimulan la expresión de fosfatasa alcalina (un marcador de la diferenciación o maduración osteoblástica) en células MC3T3-E1, inhibiendo dicho medio *in vitro*, la formación de células multinucleadas (supuestos osteoclastos).

Lorget *et al.*; (2000) plantearon que no sólo osteoclastos y osteoblastos, sino también los osteocitos son sensibles a cambios en los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$ . Los osteoblastos que han quedado encerrados dentro de la matriz ósea donde extienden procesos en estrechos canalículos, pueden tomar parte en la homeostasis de iones minerales, reconociendo las fuerzas mecánicas en el hueso.

La reabsorción de hueso puede producir un aumento local de  $\text{Ca}^2$  bajo la reabsorción osteoclástica y pueden alcanzar niveles tan altos como 8 a 40 mM. Proporciona por lo tanto a los macrófagos mononucleares y a los preosteoblastos en el microambiente local una señal que modula sus respuestas subsiguientes, tales como la migración y proliferación.

Tomio *et al.*, (2001) relataron que la concentración de es verdaderamente un factor extracelular que estimula la proliferación en humanos de células precursoras de osteoblastos y la clonación de líneas odontoblásticas a través de varias especies. La sensibilidad al  $\text{Ca}^2$  está presente en el osteoblasto maduro humano a través del estímulo de mecanismos moleculares y celulares jugando un importante papel en el proceso de remodelado óseo. Sus efectos mitógenos están mediados a través de la activación específica prolongada de señales extracelulares reguladoras de las quinasas.

Toru *et al.*, (2001) agregó que altos niveles de  $\text{Ca}^2$  también estimulan la liberación de citoquinas y otros factores (en monocitos de sangre periférica estimulan la liberación de IL-6) que podrían potencialmente integrar un mecanismo capaz de inhibir la formación de nuevos osteoclastos, al mismo tiempo que estimular la diferenciación de osteoblastos en sitios de reciente reabsorción ósea.

Dvorak y Riccardi, (2004) plantearon que utilizando el calcio como factor anabólico o antireabsorción en el sistema RANK / RANKL / OPG, podemos influir en el sistema osteoblasto-osteoclasto y modular la respuesta de reparación en la zona periapical cuando ha sido dañado el sistema de inserción del diente, constituido por el cemento dental, el periodonto de inserción y la cortical alveolar.

Boyle *et al.*, (2003) expresa que el éxito en la remodelación ósea requiere de un balance entre la reabsorción y la neoformación, mantenida por el sistema osteoclasto - osteoblasto, el cual es controlado por tres simples señales de la familia de factor de necrosis tumoral (tumoral necrosis factor–TNF) RANK, receptor del factor nuclear  $\kappa\beta$ , situado en la membrana celular del osteoclasto, RANK ligando (RANK-L), un receptor proteico de membrana unido sobre el osteoblasto y una osteoprotegerina (OPG) que es una proteína soluble secretada por el osteoblasto.

Cuando el receptor RANK-L se une al receptor RANK de la membrana celular del osteoclasto se produce una estimulación osteoclástica. Por otra parte, si la (OPG) se une primero al

RANK-L, se bloquea la interacción célula - célula y se previene la actividad osteoclástica permitiendo que el hueso continúe agregando material óseo.

Sun-ichi y Gideon, (2003) afirman que adquiere singular importancia el conocimiento de factores anabólicos y catabólicos que modulan y regulan el sistema osteoclasto - osteoblasto para influir sobre el mismo y regular terapéuticamente la remodelación ósea.

Para poder realizar el importante paso biológico de la diferenciación en osteoblasto, se necesita que los materiales terapéuticos sean biocompatibles y la no contaminación del medio con antígenos bacterianos. Si se reúnen estas condiciones el fibroblasto formará fibras colágenas mineralizables y se diferenciarán los osteoblastos. Sin embargo de nada servirá la biocompatibilidad de los materiales, si el tejido óseo no fue tratado adecuadamente durante los procedimientos operatorios. A nivel molecular no debe existir desnaturalización de proteínas que conduzcan a una fibrosis. Si persiste la presencia de antígenos bacterianos, se impide una correcta formación de tejido óseo, pues se desvía el organismo hacia el ataque de éstas moléculas oportunistas, poniendo en marcha el sistema inmunológico y sus habituales conductas de ataque celular y humoral.

La adhesión de los osteoclastos se produce por la degradación del osteoide de la superficie, por acción de la enzima colagenasa, enzima que forma parte de una familia de endopeptidasas dependiente de zinc denominada metaloproteinasas (MPM). Estas regulan la degradación de matriz extracelular incluyendo colágeno y proteoglicanos (Kessiri; 2006).

Wanderley Garcia *et al.*, (2010) estudiaron la expresión de estas MPM en periodontitis apical y durante el tratamiento endodóntico. Concluyeron que aquellas piezas a las que se le realizó una protección con hidróxido de calcio, exhibieron un bajo porcentaje de contaminación bacteriana, una baja concentración de MPM y una mejor organización de matriz extracelular. Esto sugiere que el hidróxido de calcio puede ser beneficioso en los fenómenos reparativos de los tejidos. Este autor también observó elevados niveles de algunas MPM en pulpa inflamada y lesiones periapicales.

Estudios realizados por Lim *et al.*, (1994) utilizando el método de ELISA, determinaron la concentración de varias citoquinas en lesiones periapicales humanas sintomáticas o no y en exudado de conductos radiculares infectados, encontrando altos niveles de IL-1  $\alpha$  y  $\beta$ .

Posteriormente Hamachi *et al.*, (1995) mediante técnicas de hibridación in situ, han detectado el ARN de la IL-1  $\beta$  en macrófagos presentes en lesiones periapicales de rata.

En la actualidad, según estudios realizados por Kessiri *et al.*, (2006) sostienen que la IL -1  $\alpha$  puede inducir la destrucción pulpar por su papel en la regulación de la expresión de las MPM en varios tipos de células incluyendo osteoblastos, fibroblastos y células pulpares.

La IL -1 es un importante mediador inflamatorio segregado tanto por células inflamatorias como por células no inflamatorias. Junto con otras interleuquinas como la IL-1  $\beta$ , IL-6, IL8, IL-10; el FNT  $\alpha$  y factor de crecimiento transformador constituyen en su conjunto a las citoquinas. La IL-1 es la que más se ha estudiado por sus efectos en la reabsorción ósea e inhibición de la formación ósea.

La IL-1  $\beta$  es la forma principal secretada por los monocitos humanos. Estimula el crecimiento de células precursoras de osteoclastos, la diferenciación de precursores específicos para osteoclastos y la actividad de osteoclastos maduros. A posteriori, Kessiri y Windsor, (2006) estudiaron los efectos de FNT  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 y FCT  $\beta$  sobre la degradación del colágeno mediada por fibroblastos. Los resultados sugieren que estas citoquinas afectan la destrucción pulpar en parte, por la regulación de las MPM.

Para Bertolini *et al.*, (1986) la IL-1  $\beta$  es la más activa de las citoquinas en la estimulación de la reabsorción ósea. Estudios que realizó Barkhordar, (1999) detectaron altos niveles de IL-6 en pacientes con pulpitis y lesiones inflamatorias crónicas. Por lo tanto concluye que la IL-1 y el FNT 1 y 2 al estimular la inflamación, llevan al reclutamiento de osteoclastos y a la reabsorción ósea.

Los osteoclastos degradan el mineral óseo y el colágeno, por lo que la fase inorgánica es removida antes de que ocurra la colagenogénesis.

Huang *et al.* (2009) han realizado estudios acerca de la citotoxicidad de agentes selladores y su relación con la presencia de moléculas LRANK. A partir de estudios in vivo, sugieren que el mecanismo patogénico de las lesiones destructivas periapicales sería por la producción de LRANK a partir de células residentes en respuesta a cementos selladores. In vitro, demostraron que determinados cementos fueron capaces de estimular LRANK en osteoblastos.

Yasuda, (1998) también sugirió que la expresión de la molécula LRANK puede ser regulada por la presencia de interleuquina 6 (IL 6) y prostaglandina E (PG E).

En un estudio realizado por Huang et al. (2007) se demostró que existen cementos selladores que aumentan la concentración de IL-6 y PG E, y por lo tanto favorecen a la reabsorción.

Los neuropéptidos parecen estar también relacionados con fenómenos de reabsorción ósea. Son proteínas generadas luego de una lesión tisular, como por ejemplo el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que se localiza en las fibras nerviosas sensitivas y tiene un efecto inhibitorio sobre la reabsorción ósea.

Según Olgart *et al.*, (1977) la sustancia P fue el primer neuropéptido en ser identificado en el tejido pulpa. Es secretado por nervios y células inflamatorias como macrófagos, eosinófilos, linfocitos y células dendríticas.

Estudios realizados por Huang, (2007) adjudican un papel fundamental a la sustancia P en los procesos inflamatorios, aumentando la expresión de IL-8 en células pulpares y células endoteliales, lo que actúa como atrayente de neutrófilos a la zona y estimula la reabsorción de osteoclastos.

Jontell, (1987) concluyó que el sistema defensivo de la pulpa dental involucra a ambos tipos de inmunidad.

Para Marton, (2000) las citoquinas son proteínas intracelulares regulatorias que median numerosas funciones biológicas inmunológicas y es claro su papel en el desarrollo de las lesiones periapicales.

Robb, (1985) afirmaba que la IL-2 está involucrada en la patogénesis o progresión de la enfermedad inflamatoria y que resulta ser un potente inmunoestimulador producido y secretado por linfocitos T, estimulando su expansión clonal.

Las investigaciones de Rauschenberger, (1997) detectaron la presencia de IL-2 tanto en la pulpa inflamada como en el tejido de granulación periapical.

Según Yamasaki *et al.*, (2006) la IL-2 además activaría otras citoquinas que orquestan la inmunidad mediada por células en respuesta a una lesión perirradicular. Estos autores han realizado estudios donde se produjo una inmunosupresión a partir de la inyección de un agente inmunosupresor como el tacrolimus en ratas y se observó que al reducirse los niveles de IL-2, las lesiones perirradiculares fueron de mayor tamaño con respecto al grupo donde no fue aplicado, debido a la disminución en el número de linfocitos T Helper que no pudo limitar la acción bacteriana o de sus productos.

Mutoh *et al.*, (2009) investigaron acerca de la presencia de receptores *tool - like* (TLRs) en células presentadoras de antígeno, macrófagos y PMN. Los TLRs son importantes receptores que median la respuesta inmunológica innata.

Jontell *et al.*, (1998) afirmaron que la consecuencia de la activación de estos TLRs produce la liberación de citoquinas que median la respuesta inmunológica innata regulando la fagocitosis. Trowbridge, (1990) aplicó el concepto de reparación frustrada, sosteniendo que al igual que el tejido de granulación, esencial en los procesos reparativos, el tejido inflamatorio crónico granulomatoso del periápice es muy vascularizado, y por lo tanto contiene todos los elementos celulares necesarios para la reparación. Sin embargo, ésta se mantendrá frustrada en tanto y en cuanto sus agentes causantes no sean eliminados, pero una vez suprimidos el tejido inflamatorio crónico se transformará en tejido de granulación y la reparación se abrirá paso. Estos aportes nos permiten comprender su relación con la patogénesis de lesiones periapicales y con los fenómenos inflamatorios y reparativos. Cualquier alteración tanto en la inmunidad innata como en la adquirida determinará que no se desarrolle normalmente el proceso inflamatorio y por consiguiente la reparación de los tejidos.



## CONCLUSIÓN

Para el endodoncista es una premisa fundamental realizar un diagnóstico acertado, para planificar una terapéutica individualizada para cada situación clínica, para arribar de esta manera un pronóstico favorable.

Teniendo en cuenta la capacidad biológica reparativa de cada paciente, se comprende que no todos poseen la misma respuesta defensiva ante algún daño o lesión. Aun así, se puede encontrar en un mismo paciente diferentes respuestas ante determinadas circunstancias.

Al conocer íntimamente estos mecanismos, se logrará analizar la variabilidad de respuesta del organismo para poder así predecir las posibilidades de éxito o fracaso en la terapia endodóntica. A partir de criterios histológicos, radiológicos y clínicos se podrá evaluar la respuesta biológica de cada paciente.

Para la valoración de cada caso resulta indispensable realizar un correcto seguimiento a distancia.

## BIBLIOGRAFÍA:

- Abbott JD, Huang Y, Liu D et al. (2004). Stromal cell-derived factor 1a plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. *Circulation* 110, 3300–5.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Cell communication. In: Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, eds (2002). *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York: Garland Science, 831-906.
- Alvarez-Buylla A, Lois C (1995). Neuronal stem cells in the brain of adult vertebrates. *Stem Cell* 13, 263–72.
- Andreasen JO y Lovschall H (2010). Respuesta de los Tejidos orales al trauma. Texto y atlas a color de lesiones traumáticas a las estructuras dentarias. Ed Amolca, Tomo I, capítulo 2: 62-96.
- Arai F, Suda T (2007). Role of stem cell niche in the maintenance of hematopoietic cells. *Inflammation and Regeneration* 27, 117–23.
- Ashcroft GS (1999). Bidirectional regulation of macrophage function by TGF-beta. *Microbes Infect*; 1(15):1275-82. Review.
- Askari AT, Unzek S, Popovic ZB et al. (2003). Effect of stromal cell-derived factor 1 on stem cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* 362, 697–703.
- Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ (1999). Detection of interleukin 6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumat*; 15:26-7.
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS et al. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration* 16, 585–601.
- Beertsen W, Van den Bos T (1991). Alkaline phosphatase induces the deposition of calcified layers in relation to dentin: an in vitro study to mimic the formation of a fibrillar acellular cementum. *J Dent Res*; 70:176-181.
- Bengenholtz G, Nagaoka S, Jontell M (1991). Class II antigen expressing cells in experimentally induced pulpitis. *Int Endodon J*; 24: 8-14.
- Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR (1986). Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature*; 319:516-18.

- Blackburn EH (1991). Structure and function of telomeres. *Nature* 350, 569–73.
- Blay J, Brown KD (1985). Epidermal growth factor promotes the chemotactic migration of cultured rat intestinal cells. *J Cell Physiol*; 124:107-12.
- Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL (2003). Osteoclast differentiation and activation. *NATURE*; Vol 423:15.
- Brown Edward M. and MacLeod R. John (2001). Extracellular Calcium Sensing and Extracellular Calcium Signaling. *Physiological Reviews*, Vol. 81, No. 1, pp. 239-297,
- Buck A y cols (2001). Detoxification of Endotoxin by Endodontic Irrigants and Calcium Hydroxide. *J Endodon*;27:325-327.
- Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP (2003). Fetal wound healing: current biology. *World Journal of Surgery* 27, 54–61.
- CA, Blaser K (2001). Mechanisms of interleukin-10-mediated immune suppression. *Immunology*; 103(2):131-6. Review.
- Cadaval R., Villa A. (2001), *Biología de la pulpa y de los tejidos periapicales*. En Canalda C., Brau E. *Endodoncia Técnicas Clínicas y bases científicas*. 4ª Edic. Edit. Masson. 4-29.
- Chambers SM, Shae CA, Gatz C et al. (2007). Aging hematopoietic stem cells decline in function and exhibit epigenetic dysregulation. *PLoS Biology*, 5, e201, doi: 10.1371/journal.pbio.0050201.
- Cohen, S. (2002). *Vías De La Pulpa*. 8ª edición, Editorial Mosby.
- Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ et al. (2005). Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 433, 760–4.
- D'Souza R (2002). Development of the pulpodentin complex. In: Hargreaves KM, Goodis HE, ed. *Dental Pulp*. Chicago, MI: Quiniessencem, pp. 13–40.
- Duncan MR, Berman B (1985). Gamma interferon is the lymphokine and beta interferon the monokine responsible for inhibition of fibroblast collagen production and late but not early fibroblast proliferation. *J Exp Med*. 1;162(2):516-27.
- Fabricius L, Dahlen G, Sundquist G, Happonen R-P, Moller AJR (2006). Influence of residual bacteria on perapical tissue healing after chemomechanical treatment and root filling of experimentally infected monkey teeth. *Eur J Oral Sci*;114:278-85..

- Fainboin L, Geffner J (2005). *Introducción a la Inmunología Humana*. Ed. Panamericana, Bs.As. 5ta Ed.
- Fernández Monjes J, Maresca B, Sierra L (1992). Determinación de presión del fluido intersticial ápicoperiapical en humanos. *Rev. Asociac. Odontol. Argent.* 60(4); 235-240.
- Ghosh AK, Yan W, Mori Y, Chen SJ, Varga J (2001). Antagonistic regulation of type I collagen gene expression by interferon-gamma and transforming growth factor-beta. Integration at the level of p300/CBP transcriptional coactivators. *J Biol Chem.* 6;276(14):11041-8.
- Gómez De Ferraris, Campos Muñoz (1999). *Histología y embriología bucodental*. Editorial Médica Panamericana.
- Gottrup F (1992). *Advances in the biology of the wound healing in: Harding KG, Leaper DL, Turner TD. eds. Advances in wound management. London Mc Millan Magazines, 7-11.*
- Gottrup F, Storgard Jensen S y Andreassen J O (2010). Cicatrización de heridas subsecuente a la lesión. *Texto y atlas a color de lesiones traumáticas a las estructuras dentales. Ed Amolca, tomo I, capítulo I, pag 5.*
- Grando Mattuella L, Westphalen Bento L, Poli de Figueiredo JA, Nor JE, Borba de Araujo F and Medeiros Fossati AC (2007). Vascular endothelial growth factor and its relationship with the dental pulp. *J Endod, volume 33;5:524-530.*
- Greider CW (1996). Telomere length regulation. *Annual Review of Biochemistry* 63, 337–65.
- Gronthos S, Mankani M, Brahimi J et al. (2000). Postnatal human dental stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 97, 13625 – 30.
- Gronthos S, Brahimi J, Li W et al. (2002). Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *Journal of Dental Research* 81, 531–5.
- Grove RI, Pratt RM (1984). Influence of epidermal growth factor and cyclic AMP on growth and differentiation of palatal epithelial cells in culture. *Dev Biol*; 106:427-37.
- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y et al. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature* 453, 314–21.

- Guyton A (1989). Tratado de Fisiología Médica. 7ª Edición. Edit. Interamericana. Capit. 33 Págs. 477-487 y capit.34 Págs. 489-501.
- Hamachi T, Anan H, Akamine A, Fujise O, Maeda K (1995). Detection of interleukin-1 beta mRNA in rat periapical lesions. *J Endodon*; 21:118-121.
- Hayflick L, Moorhead PS (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research* 25, 585–621.
- Hiyama E, Hiyama E (2007). Telomere and telomerase in stem cells. *British Journal of Cancer* 96, 1020–4.
- Huang FM, Lee SS, Yang SF y Chang YC (2009). Up regulation of receptor activator nuclear factor-kappa b ligand expression by root canal sealers in human osteoblastic cells. *J Endodon*, volumen 35; 3:363-366.
- Ingle J (1995). *Endodontics*. 4ta Ed. Williams & Wilkins.
- Jontell M, Gunral MN, Bengenholtz G (1987). Immunocompetent cells in the normal dental pulp. *J Den Res*; 66:1149-53
- Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H (2001). Dual regulation of osteoclast differensation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition. *J Dent Res*; 80:887-91.
- Kessiri W, Murray P y Windsor J (2006). Interleukin-1 alfa .Alters the expression of matrix metalloproteinases and collagen degradation by pulp fibriblast. *J Endod*, volumen 32; 3: 186-192.
- Kessiri W, Windsor J (2006). The effects of tumor Necrosis Factor – alfa, Interleukin-1 beta, Interleukin- 6, and transforming Growth Factor- beta 1 on pulp fibroblast mediated collagen degradation. *J Endod*, volumen 32; 9: 853-861.
- Ko H, Lim S (2002). Production of Macrophage Inflammatory Protein (MIP)- 1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$  by Human Polymorphonuclear Neutrophils Stimulated with *Porphyromonas endodontalis* Lipopolysaccharide. *J Endodon*; 28:754-757.
- Kolf CM, Cho E, Tuan RS (2009). Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Research and Therapy* 9, 204 (doi: 10.1186/ar2116).
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N et al. (2009). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 8th edn. Philadelphia, PA: Saunders.

- Kvinnsland S. R (2010). Apexogenesis after initial root canal treatment of an immature maxillary incisor: A case-report. *Inter. Endodontic Journal*, 43, 76-83.
- Langer N, Vacanti Jp (1993). Tissue engineering. *Science*; 260:920 -6.
- Lasala A (1992). Reparación, restauración y pronóstico en endodoncia. 4 ed. Caracas: Ed. Científicas y técnicas, 607-630.
- Leonardo y Cols. E.M (2002). Evaluation of bacterial biofilm and microorganism in the apical external root surface of human teeth. *J. Endod.*; 28, 815-818.
- Liekens S, De Clercq E, Neyts J (2001). Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol.* Feb 1;61(3):253-70. Review.
- Lim GC, Torabinejad M, Kettering J, Linkhardt TA, Finkelman RD (1994). Interleukin - 1 beta in symptomatic and asymptomatic periradicular lesions. *J Endodon*; 2:225-227.
- Lin L, Skribner J, Gaengler P (1992). Factors Associated With Endodontic Treatment Failures. *J Endodon*; 18:625-7.
- Lorget F, Kamel S, Mentaverri R, Wattel A, Naassila M, Maamer M, Brazier M (2000). High Extracellular Calcium Concentrations Directly Stimulate Osteoclast Apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* Vol 269(3);899-903.
- Lovschall H, Giannobile WV, Somerman MJ, Jin Q, Andreasen JO (2010). Células Stem y Regeneración del Tejido Dental Dañado. Texto y atlas a color de lesiones traumáticas a las estructuras dentarias. Ed Amolca, Tomo I, capítulo 3:114-129.
- Lunyak VV, Rosenfeld MG (2008). Epigenetic regulation of stem cell fate. *Human Molecular Genetics* 17, R28–36.
- MacArthur BD, Oreffo ROC (2005). Bridging the gap. *Nature*; 433:19.
- Mackintyre I, Zandi M, Towbido L, Alan AS, Duetta HK, Moonga BS, Lidbury PS, Hecker M, Vane JM (1991). Osteoclast inhibition: an action of nitric not mediated by C GPM. *Proc Nat Acad Scie USA*; 88:2936-40.
- Majno G, Joris I (2004). *Cells, Tissues, and Disease*, 2nd edn. Oxford, London, UK: Oxford University Press.
- Maresca BM, Fernández Monjes J, Taddei E (2002). Acción terapéutica en endodoncia, para la resolución de diferentes casos clínicos. *EJER. Electronic Journal of Endodontics Rosario.* Año 1. Vol.2.

- Maresca BM, Fernández Monjes J, Fernández Monjes E, Taddei EM (2005). La biología molecular como instrumento de una terapia endodóntica. R.A.A.O;Vol. XLIV. N° 2.
- Martin P, Parkhurst SM (2004). Parallels between tissue repair and embryo morphogenesis. *Development* 131, 3021–34.
- Marton IJ, Kiss C (2000). Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbial Immunol*; 15:139-50.
- Melita M. Dvorak and Daniela Riccardi (2004). Ca<sup>2+</sup> as an extracellular signal in bone. *Cell Calcium*. Vol 35(3);249-255.
- Mercola M, Ruiz-Lozano P, Schneider MD (2011). Cardiac muscle regeneration: lessons from development. *Genes & Development* 25, 299–309.
- Miletic I y cols (2005). The Cytotoxicity of RoekoSeal and AH Plus Compared during Different Setting Periods. *J Endod*; 31:307-9.
- Mjor IA (2002). Pulp-dentin biology in restorative dentistry. 7. The exposed pulp. *Quintessence International*. 33, 113–35.
- Morrison SJ, Shan NM, Anderson DJ (1997). Regulatory mechanisms in stem cell biology. *Cell* 88, 287–98.
- Murray P, Garcia-Godoy F y Hargreaves KM (2007). Regenerative endodontics: A review of current status and a call for action. *J Endod*, volumen 33, 4; 377-390.
- Mutoh N, Watabe H, Chieda K y Tani-Ishii N (2009). Expression of Toll-Like Receptor 2 and 4 in inflamed pulp in severe combined immunodeficiency mice. *J Endodon*, volumen 35;7:975-980.
- Nair PNR (2004). Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 15, 348–81.
- Nanci A (2007). *Ten Cate's Oral Biology*, 7th edn. St. Louis, MO, USA: Mosby.
- Nojima N, Kobayashi M, Shionome N, Takahashi N, Suda T, Hsegaw (1990). Fibroblastic cells derived from bovine periodontal ligaments have the phenotypes of osteoblast. *J Periodontal Res*;25:179- 185.
- Ogawa M (1993). Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 81, 2844–53.

- Olgart L, Gazelius B, Bodin E, Nilsson G (1977). Release of substance P like immunoreactivity from the dental pulp. *Acta Physiol Scand*; 101:510-2.
- Pajcini KV, Corbel SY, Sage J et al. (2010). Transient inactivation of Rb and ARF yields regenerative cells from postmitotic mammalian muscle. *Cell Stem Cell* 7, 198–213.
- Perassi F y cols (2004). Secretion of Tumor Necrosis Factor-alpha by Mouse Peritoneal Macrophages in the Presence of Dental Sealers, sealapex and Endomethasone. *J Endodon*; 30:534-537.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284, 143–7.
- Rauschenberger CR, Baily JC, Cootauco CJ (1997). Detection of human IL-2 in normal and inflamed dental pulps. *J Endod*; 23:336-70.
- Regan MC, Barbul A (1991). The role of the immune system in the regulation of wound repair. *Clinical Materials* 8, 197–201.
- Robb RJ (1985). Human Interleukin-2. *Methods Enzymol*; 116:493-525.
- Robbins S (1995). *Patología estructural y funcional*, 5ª Edición, Edit. Mcgraw-Hill Interamericana De España; Págs. 57-118.
- Sabaté R, Sánchez G, Rodríguez Llimós AC, Fernández Monjes J, Bregni C, Alonso G, Maresca B (2004). Liberación de calcio de un sistema matricial para terapia endodóntica. Estudio piloto. *EJER. Electronic Journal of Endodontics Rosario*. Año 3. Vol.1.
- Sasaki T (2003). Differentiation and function of osteoclast and odontoclast in mineralized tissue resorption. *Micros Res Tech*; 61-483-95.
- Saund D., Kotecha S., Rout J., Dietrich T (2010). Non-Resolving Periapical Inflammation: A Malignant Deception. *Inter. Endodontic Journal*, 43, 84-90.
- Scadden DT (2006). The Stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 441, 1075 –9.
- Segura Egea Juan José, Gimenez Rubio-Manzanares Alicia, Jimenez Planas Amparo, Abalos Labruzzi Camilo y Llamas Cadaval Rafael (1996). Histopatología de la reparación apical y periapical- *Revista Quintessence*, volumen9; 6: 367 – 375.
- Seltzer S, Soltanoff W, Bender IB and Zionitz M (1966). Biologic aspects of endodontics. *Oral Surge. Oral Med. Oral Path* 22; 375+385.



- Seltzer S (1979). Endodoncia. Consideraciones Biológicas en los procedimientos endodónticos. Buenos Aires:Ed Mundi; 345-380.
- Seltzer S. Bender (2003). Cognitive Dissonance in Endodontics. Journal Of Endodontics; 29, 714-19.
- Seo B-M, Mirura M, Gronthos S et al. (2004). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. The Lancet 364, 149–55.
- Silva H, Conboy IM (2008). Aging and stem cell renewal. StemBook (Internet). Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute. Bookshelf ID: NBK27025PMD: 20614587. pp. 1–13.
- Siqueira (2004). Selected Endodontic Pathogens in the Apical Third of Infected Root Canals: A Molecular Investigation. J Endodon;30:648-643
- Smith AJ, Murray PE, Lumley PJ (2002). Preserving the vital pulp in operative dentistry: a biological approach. Dentistry Update 29, 64–9.
- Sonoyama W, Seo B-M, Yamaza T et al. (2007). Human Hertwig’s epithelial root sheath cells play crucial roles in cementum formation. Journal of Dental Research 86, 594–9.
- Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T et al. (2008). Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. Journal of Endodontics 34, 166–71.
- Stappenbeck TS, Miyoshi H (2009). The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair. Science 324, 1666–9.
- Stelnicki EJ, Holmes D, Largman C et al. (1997). The human homeobox genes MSX-1, MSX-2, MOX-1 are differentially expressed in the dermis and epidermis of fetal and adult skin. Differentiation 62, 33–41.
- Sun Q, Shen Y, Chen RR, Money DJ, Rajagopalan S, Grossman PM (2005). Sustained vascular endothelial growth factor delivery enhances angiogenesis and perfusion in ischemic hind limb.Pharm Res;22:1110-6.
- Sunde P y cols (2002). Microbiota of Periapical Lesions Refractory to Endodontic Therapy. J Endodon; 28:304-306.
- Sun-ichi Harada & Gideon A. Rodan (2003). Control of osteoblast function and regulation fo bone mass. Nature Vol. 423(25); 349-355.

- Tanaka EM (2003). Regeneration: if they can do it, why can't we? *Cell* 113, 559–62.
- Tomiyo Kon, Tae-joon Cho, Toshimi Aizawa, Masashi Yamazaki, Nasser Nooh, Dana Graves, Louis C. Gerstenfeld, Thomas a Einhorn (2001). Expression of Osteoprotegerin, receptor Activator of NF-kB Ligand (Osteoprotegerin Ligand) and Related Proinflammatory Cytokines During Fracture Healing. *JBMR*, Vol. 16(6); 1004.
- Torabinejad M, Kettering JD, McGraw JC, Cummings RR, Dwyer TG, Tobias TS (1988). Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. *J Endod*;14(5):261-6. May.
- Torabinejad M, Borasmy U, Kettering J (1990). In vitro Bacterial Penetration of Coronally Unsealed Endodontically Treated Teeth. *J Endod*; 16:556-9.
- Toru Yamaguchi, Naibedya Chattopadhyay, Olga Kifor, Chianping Ye, Peter M (2001). Vassilev, Jennifer L. Sanders, and Edward M. Brown Expression of extracellular calcium-sensing receptor in human osteoblastic MG-63 cell line *Am J Physiol Cell Physiol* Vol. 280; Issue 2: C382-C393.
- Trowbridge HO, Emling CR (1996). *Imflamacao. Uma revisao do processo.* 4 ed. Quintessence books.
- Tziafas D, Kodonas K (2010). Differentiation potential of dental papilla, dental pulp, and apical papilla progenitor cells. *Journal of Endodontics* 36, 781–9.
- Wanderley Garcia Paula F, Beserra da Silva L, Kapila IL (2010). Matrix Metalloproteinase expression in teeth with apical periodontitis is differentially modulated by the modality of root canal treatment. *J Endodon*, volumen 36; 2:231-237.
- Weine, F (2001). *Terapéutica en endodoncia.* 2ª Edición, Editorial Salvat.
- Werner S, Gross R (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiology Review* 83, 835– 70.
- Whitby DJ, Ferguson MWJ (1991). Immunohistochemical localization of growth factors in fetal wound healing. *Developmental Biology* 147, 207–215.
- Williams S (1996). Periradicular healing in response to diaket root-end filling material with and whitout tricalcium phospate. *Inter. Endodontic Journal*, 29, 84-92.

- Xiaojing Wan, Dds. y Col (2010). Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after revitalization/ revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. J. Endod.; 36: 56-63.
- Yamasaki M, Morimoto T, Tsuji M, Akihiro I, Maekawa Y y Nakamura H (2006). Role of IL-2 and Helper T Lymphocytes in limiting periapical pathosis. J Endodon, volumen 32:24-29.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al (1998). Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA; 95:3597-60.
- Yoshioka M, Yuasa S, Matsunura K (2006). Chondromodulin-I maintains cardiac valvular function by preventing angiogenesis. Nat Med; 12:1 151-9.