



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Estomatología

MAESTRÍA EN ESTOMATOLOGÍA CON TERMINAL EN ENDODONCIA

TESINA

**Respuesta inflamatoria asociada a las perforaciones dentales en furca:
Revisión de la literatura.**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN ESTOMATOLOGÍA CON
OPCIÓN TERMINAL EN ENDODONCIA:

P R E S E N T A:

MARLENY LIZBETH HENNING JUAN (215450000)

DIRECTORA DEL PROYECTO:

BRENDA ERÉNDIDA CASTILLO SILVA (NSS526469)

DIRECTOR METODOLÓGICO:

ROSENDO GERARDO CARRASCO GUTÉRRIZ (100008655)

DIRECTOR DISCIPLINARIO:

ALEJANDRO GERARDO MARTÍNEZ GUERRERO (100526940)

JUNIO 2017



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Estomatología

MAESTRÍA EN ESTOMATOLOGÍA CON TERMINAL EN ENDODONCIA

TESINA

**Respuesta inflamatoria asociada a las perforaciones dentales en furca:
Revisión de la literatura.**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN ESTOMATOLOGÍA CON
OPCIÓN TERMINAL EN ENDODONCIA:

P R E S E N T A:

MARLENY LIZBETH HENNING JUAN (215450000)

DIRECTORA DEL PROYECTO:

BRENDA ERÉNDIDA CASTILLO SILVA (NSS526469)

DIRECTOR METODOLÓGICO:

ROSENDO GERARDO CARRASCO GUTIÉRREZ (100008655)

DIRECTOR DISCIPLINARIO:

ALEJANDRO GERARDO MARTÍNEZ GUERRERO (100526940)

JUNIO 2017



BUAP

L.E. MARLENY LIZBETH HENNING JUAN
MAT. 215450000
ALUMNA DE LA MAESTRÍA EN ESTOMATOLOGÍA
CON OPCIÓN TERMINAL EN ENDODONCIA
DE LA FE-B.U.A.P.
PRESENTE.

El que suscribe, MTRO. ALEJANDRO DIB KANÁN, Secretario de Investigación y Estudios de Posgrado de la F.E.B.U.A.P., por este medio me permito informar que esta Secretaría aprueba la impresión de la Tesina titulada **“RESPUESTA INFLAMATORIA ASOCIADA A LAS PERFORACIONES DENTALES EN FURCA; REVISIÓN DE LA LITERATURA”** misma que presentará para realizar su examen profesional y obtener de grado de Maestra en Estomatología con opción terminal en Endodoncia.

Sin más por el momento, deseándole lo mejor, le reitero mi distinguida consideración.

ATENTAMENTE.
“PENSAR BIEN PARA VIVIR MEJOR”
H. PUEBLA DE ZACATECAS 13 DE JUNIO DE 2017.

M. en C. ALEJANDRO DIB KANÁN



Nota: Este documento tiene validez de 90 días posteriores a la fecha.

C.c.p. Minutario
MCADK*1qa

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA
SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS RECEPCIONAL

Para obtener el Grado de: Maestra en Estomatología con opción terminal en Endodoncia

Registro CIFE: 22 - Mayo - 2017

Fecha:

Título de la Tesis (anexarlo impreso y CD):

Respuesta Inflamatoria asociada a perforaciones dentales en fuca:
Revisión de la literatura.

Nombre del alumno: Marlany Lizbeth Henning Juan Matrícula: 215450000

Domicilio: 9 av 2713 col. Chelavista Tel. (222) 2399626

Fecha de ingreso a la Facultad: 05-Enero-2015 Firma: [Firma]

Director del proyecto: Brenda Fréndida Castillo Silva

Grado académico Doctorado Adscripción: Facultad de Estomatología

ID: N85526469 Tel: (444)2426077 Firma: [Firma]

Director metodológico: Rosendo Gerardo Carrasco Gutiérrez

Grado académico: Maestría Adscripción: Facultad de Estomatología

ID: 100008655 Tel: (222)5053084 Firma: [Firma]

Director disciplinario: Alejandro Gerardo Martínez Guerrero

Grado académico: Especialidad Adscripción: Facultad de Estomatología

ID: 100526940 Tel: (222) 3586344 Firma: [Firma]

Lector: Antonio Andrade Torres

Grado académico: ESPECIALIDAD Adscripción: Facultad de Estomatología

ID: 100203144 Tel: (222) 2380157 Firma: [Firma]

Nombre y firma de aprobación del presidente de la academia/Coordinador de la Maestría en Estomatología
Opción:

La Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado, autoriza la impresión de la Tesis.

M. en C. [Firma] Alejandro Dib Kanán.

Fecha: 13-Jun-17

Sello



AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por brindarme una vida llena de aprendizaje y experiencias maravillosas, por darme salud, fortaleza y la determinación de seguir adelante durante toda mi carrera superando cada uno de los obstáculos y guiándome siempre hacia un mejor camino.

Le doy gracias infinitas a mi madre, quien es mi más claro ejemplo de amor, responsabilidad y valentía, ha sido mi principal apoyo durante toda mi vida y es a quien le debo todo lo que tengo. Gracias por darme la oportunidad de tener una excelente educación, eres quien me motiva a seguir adelante.

A mi hermana Lorena, por ser parte de mi vida, apoyarme y llenarme de alegría con su existencia.

Agradezco a todo el grupo de docentes del posgrado de Endodoncia BUAP por compartir conmigo sus conocimientos y contagiarme la voluntad y las ganas de querer ser cada día una mejor profesionalista.

De igual manera agradezco a mis compañeros y amigos de generación 2015 – 2016 con quienes compartí alegrías, tristezas, preocupaciones, viajes, desvelos y experiencias únicas, gracias por ser parte de mi vida, se han convertido en mi segunda familia.

Muchas gracias al Dr. Ismael Juárez y al Dr. Alfonso Andrade por creer mi y en el proyecto brindándome su apoyo absoluto desde el inicio, a la Dra. Samantha Rivera y al Dr. Alfonso Meléndez, al igual que a mis asesores de tesis, la Dra. Brenda Castillo, Mtro. Rosendo Carrasco, a mi coordinador el Dr. Alejandro Martínez, y a mi lector el Dr. Antonio Andrade, muchas gracias por su apoyo y su disposición.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I : MARCO CONTEXTUAL	2
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	6
CAPÍTULO III: MARCO TEÓRICO	10
EL SISTEMA INMUNE	10
ANTÍGENOS	12
RESPUESTA INFLAMATORIA	14
INFILTRADO CELULAR INFLAMATORIO	15
<i>LEUCOCITOS</i>	15
<i>EOSINÓFILOS</i>	15
<i>NEUTRÓFILOS</i>	16
<i>BASÓFILOS</i>	17
<i>MASTOCITOS</i>	17
<i>MACRÓFAGOS</i>	17
<i>LINFOCITOS</i>	19
MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN	20
<i>HISTAMINA</i>	20
<i>SEROTONINA</i>	20
<i>EICOSANOIDES (METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUÍDONICO)</i>	21
<i>FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (PAF)</i>	21
<i>ÓXIDO NÍTRICO</i>	21
<i>CITOCINAS</i>	21
CICATRIZACIÓN DE TEJIDOS	23
PERFORACIONES DENTALES.....	29
BIOMATERIALES PARA EL SELLADO.....	31
<i>MATERIALES BIOCERÁMICOS</i>	33
<i>CEMENTOS ADHESIVOS</i>	39
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA Y ANÁLISIS	41
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIÓN	45
BIBLIOGRAFÍA	46

RESUMEN

Las perforaciones dentales en furca son generalmente causadas por accidentes que pueden ocurrir durante procedimientos endodónticos y otras veces por situaciones fisiológicas como en los casos de resorción o caries.

Debido a la comunicación provocada desde el sistema de conductos radiculares hacia los tejidos de soporte, se provoca un daño en el periodonto dental en donde se ven involucrados el cemento, hueso alveolar y fibras del ligamento periodontal, esto desencadena una serie de procesos inmunológicos e inflamatorios en el paciente que están directamente relacionados en el proceso de la cicatrización tisular. Las bacterias orales a su vez pueden colonizar los sitios expuestos provocando una reacción inflamatoria excesiva y dificultades importantes en la reparación, ya sea por mantener una mala higiene por parte del paciente o recibir un diagnóstico y/o tratamiento tardío o inadecuado.

Aunque el inicio de la inflamación es una parte necesaria de la curación, la producción excesiva de mediadores inflamatorios puede dificultar el tratamiento, es por ello que los materiales utilizados para el tratamiento de perforaciones dentales en furca deben poseer ciertas propiedades que incluyan una buena biocompatibilidad para disminuir la reacción a cuerpo extraño y los procesos inflamatorios que retrasan la reparación del periodonto en el caso de perforaciones dentales en furca.

El uso del MTA se ha popularizado como material de elección para el sellado de perforaciones dentales debido a sus excelentes propiedades. Pero también existen estudios que respaldan el uso de ionómeros de vidrio modificados con resina para el sellado de perforaciones dentales en furca demostrando que tienen una reacción positiva al estar en contacto con ligamento periodontal y otros tejidos. Sin embargo, recientemente se siguen comercializando materiales nuevos con propiedades similares que compiten con el estándar de oro (MTA), como el caso de Biodentine que es un cemento a base de silicato, y presume de poseer propiedades muy parecidas e incluso mejoradas, aumentando la posibilidad de mantener al diente perforado funcional con una mínima respuesta inflamatoria proporcionando un ambiente favorable para la reparación.

INTRODUCCIÓN

La perforación dental es por lo general una comunicación con los tejidos de soporte: hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento. Dicha comunicación puede ocurrir a través de conductos radiculares a nivel cervical, medio y/o apical o a través de la furca de dientes multirradiculares durante los procedimientos operatorios de Endodoncia y/o de Rehabilitación o a causa de procesos fisiológicos o patológicos como en el caso de resorciones dentales o en casos severos de caries.

Cuando la lesión involucra el periodonto puede provocar dolor, inflamación, destrucción de fibras periodontales, resorción ósea, la formación de tejido granulomatoso que retrasa la cicatrización, y en última instancia el desarrollo de una bolsa periodontal que pueda comprometer la supervivencia del diente en relación a factores como son principalmente la localización, el tamaño y la presencia o ausencia de infección en el sitio de la perforación, ya que esto se traduce en impedimentos o complicaciones tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Por su naturaleza, todas las perforaciones pueden promover la infección e interferir con su reparación.

Una vez realizado el daño a los tejidos, se inicia una serie de eventos inflamatorios e inmunológicos en el huésped como respuesta en donde se involucran principalmente leucocitos derivados de la sangre y mediadores químicos que regulan la respuesta inflamatoria con el fin de evitar o contrarrestar la contaminación bacteriana en el sitio de la lesión y facilitar la curación, sin embargo es importante la regularización del infiltrado celular inflamatorio que se reúne como primera respuesta de defensa ante la lesión, ya que si existe un exceso en la respuesta inflamatoria, esto conlleva a una prolongación en el tiempo esperado para el inicio de una buena reparación.

Es por ello que un diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado mediante la elección de cementos biocompatibles que además proporcionen un buen sellado para evitar la contaminación y la pérdida de la inserción de fibras periodontales debe ser indispensable para disminuir la posibilidad de la pérdida dental. Muchos de estos materiales han sido comparados y estudiados por diversos autores llegando a la conclusión de que el MTA posee propiedades beneficiosas y su uso es bastante recomendado en la literatura. Sin embargo se deben seguir generando estudios que aporten más conocimientos sobre los cementos que posean las propiedades necesarias para permitir un tratamiento eficaz ante las perforaciones dentales en furca y encontrar alternativas al MTA que sustituyan ciertas desventajas, principalmente en el tiempo de fraguado como es el caso de Biodentine.⁽¹⁻³⁾

En esta revisión se reúne información sobre la respuesta inflamatoria en las lesiones a causa de perforaciones accidentales en furca durante los procedimientos odontológicos y los cementos biocompatibles más utilizados para el sellado de dichas perforaciones.

CAPÍTULO I : MARCO CONTEXTUAL

Las perforaciones dentales en furca han sido reportadas en la literatura desde que se realizaron los primeros procedimientos endodónticos y restaurativos, ya que generalmente suceden como accidentes o errores durante dichos procesos operatorios, sin embargo el tratamiento de estas no siempre es exitoso debido a diferentes factores que influyen directamente en el pronóstico, lo que ha representado complicaciones que podrían poner en riesgo la supervivencia del diente en cuestión. Una primera respuesta inflamatoria equilibrada será fundamental para una correcta reparación del daño provocado.

Debido al trauma causado por la perforación y la consiguiente inflamación asociada, la comunicación con los tejidos de soporte en el área perforada con el surco gingival puede convertirse en una lesión periodontal irreversible junto con la destrucción inadvertida de tejido que resulta en defectos periodontales permanentes, además esta exposición se vuelve susceptible a la infección bacteriana fácilmente si no se trata a tiempo. ^(4,5)

En muchas ocasiones estos accidentes son provocados por la falta de habilidad o experiencia por parte del clínico y conlleva a una serie de complicaciones innecesarias en el tratamiento. A lo largo de la historia se han realizado estudios con modelos de experimentación en animales y otros casos más reportados en humanos en donde se concluye que las perforaciones en el tercio cervical de la raíz o en la cámara pulpar (furca) tienen el peor pronóstico comparado con las porciones más apicales. ^(1,6-8)

Weine en 1982 recomendó sellar las perforaciones tan pronto como sea posible, para minimizar la contaminación bacteriana y el daño al ligamento periodontal. ⁽⁴⁾ Se han realizado diversos estudios de manera *in vitro* mediante el cultivo celular y han comparado el grado de biocompatibilidad de cada uno de los materiales disponibles para ir descartando aquellos que no alcancen el grado necesario de biocompatibilidad para favorecer la reparación. ⁽⁵⁾

Se realizó un estudio en 2012 en 15 ratas machos. Se realizaron dos incisiones en la región dorsal de cada animal para la introducción de 4 tubos. Un tubo estaba vacío, 1 se llenó con cemento de óxido de zinc-eugenol, otro se llenó con MTA y el último tubo se llenó con Biodentine. Después de 7, 14 y 30 días, los animales fueron sacrificados, y los especímenes fueron sometidos a preparación histotécnica. Las secciones histológicas se tiñeron con hematoxilina-eosina y se analizaron usando microscopía óptica. Los resultados mostraron mediante el análisis de las secciones histológicas una presencia no significativa o muy leve de reacción inflamatoria en el tejido conjuntivo en contacto con el tubo vacío y el tubo que contenía MTA.

El tejido conectivo estaba moderadamente inflamado a los 7 días cuando estaba en contacto con Biodentine; sin embargo, a los 14 y 30 días, el proceso inflamatorio fue leve o no significativo. Entonces, el material se puede considerar biocompatible si la reacción inflamatoria se reduce a niveles no significativos en un tiempo razonable, como en los 14 días de este estudio. ⁽⁹⁾

El tratamiento para la reparación debe intentarse siempre a través de un enfoque no quirúrgico con materiales biocompatibles que proporcionen un buen sellado para evitar en lo posible la microfiltración bacteriana y permitir la adhesión celular para una reparación favorable y funcional favoreciendo la regeneración de los tejidos dañados. ⁽¹⁾ Esta decisión de tratamiento se respalda en los estudios retrospectivos que muestran tasas de éxito entre 53% y 95% a favor del tratamiento no quirúrgico.

Sin embargo, a pesar de hacer una buena elección en el material siempre se puede esperar una respuesta negativa en el tratamiento, probablemente debido a la persistencia de bacterias y sus subproductos en el sistema de conductos radiculares. Aunque muchos fracasos endodónticos pueden ser tratados con éxito mediante un tratamiento convencional, la cirugía puede ser la única alternativa a la extracción en los casos en que el abordaje no es factible debido a la anatomía, presencia de postes y otras restauraciones permanentes ⁽¹⁰⁾ que por decisión del paciente o del clínico no sea conveniente remover.

El material ideal para ser utilizado en perforaciones dentales debe ser biocompatible, capaz de otorgar un sellado adecuado, no reabsorbible, radiopaco y de ser posible que tenga propiedades antibacterianas. Varios materiales han sido utilizados a lo largo de la historia para la reparación de perforaciones dentales como el óxido de zinc eugenol, Cavit, amalgama, hidróxido de calcio (Prisma VLC Dycal), IRM, Super-EBA e ionómero de vidrio modificado con resina. ^(1,8)

Debido a la estrecha cercanía de estos materiales con los tejidos adyacentes, se han realizado estudios con distintas metodologías mediante modelos experimentales en animal y por medio de cultivos *in vitro* para estudiar el comportamiento de cada uno de estos materiales al estar en contacto estrecho con tejido periodontal – fibroblastos. Los estudios de citotoxicidad y de unión celular con diversos cultivos celulares muestran mejores resultados con MTA que con amalgama ⁽¹¹⁾, Super EBA, IRM, diversos tipos de Ionómeros de vidrio y gutapercha. ⁽¹²⁾

Por lo tanto, la capacidad de sellado del MTA ha demostrado tener una calidad superior a otros materiales como son la amalgama, IRM y Super-EBA, mediante estudios utilizando métodos de filtración de colorantes y bacterias. Una ventaja importante de este material, es que sus propiedades no se ven afectadas por la contención de la sangre u otros fluidos, lo que permite a este material ser utilizado en zonas de furca donde la humedad es constante y difícil de controlar. ⁽¹³⁾

La amalgama había sido el material de obturación más popular y ampliamente utilizado desde el siglo pasado. Ya que se había considerado como un material fácil de manipular, fácilmente disponible en el mercado, con buena tolerancia en contacto con tejidos blandos aunque cabe destacar que produce una respuesta inflamatoria más severa en comparación con otros materiales, tiene propiedades de radiopacidad, y proporciona inicialmente un sello apical bastante hermético. Sin embargo, sus desventajas son significativas, incluyendo el potencial de liberación de mercurio y otros iones, adaptación lenta, inestabilidad dimensional, corrosión y

manchas en los tejidos blandos que afectan la estética dental. Debido a esto la amalgama así como otros materiales como son la gutapercha e IRM, se han desplazado para dar lugar a nuevas generaciones de cementos con propiedades bioactivas que estimulen y favorezcan la osteogénesis y cementogénesis durante la reparación.⁽¹⁰⁾

El Ionómero de vidrio puede ser utilizado en la actualidad como una alternativa para el sellado de perforaciones, sin embargo, se considera que la generación de cementos biocerámicos proporcionan mejores propiedades físicas y biológicas.⁽¹⁴⁾

Los materiales biocerámicos se introdujeron en la endodoncia en los años 90s. En donde se incluyen el MTA, Biodentine, Endosequence, iRoot FS, entre otros.⁽¹²⁾ Son cerámicas biocompatibles adecuadas para su uso en el cuerpo humano. Desde su introducción a la endodoncia han sido requeridos como materiales de retroobtención y luego se ha ampliado su uso clínico como cementos de reparación de perforaciones radiculares o en furca, selladores de conductos radiculares y revestimientos para conos de gutapercha. A pesar de esta nueva generación y la llegada de nuevos cementos, el MTA ha sido reconocido por Nair (15) et al. como el material estándar de oro desde sus inicios hasta la actualidad en base a una variedad de situaciones y resultados clínicos concluyendo que es quizás lo más cercano al material reparador ideal, posee un excelente comportamiento físico-químico y biológico, si se dejan de lado algunas desventajas en su uso, principalmente por su tiempo tan largo de fraguado en comparación con otros.^(12,15)

La formulación original de MTA se desarrolló en la década de los 90s, y se fabrica por Dentsply International (Dentsply-Tulsa Dental, Johnson City, EE.UU.). Los materiales de MTA son una mezcla de silicatos, aluminato, yeso, aluminoferrita tetracalcica y óxido de bismuto. El MTA se comercializa actualmente en dos formas: gris (GMTA) y blanco (WMTA). MTA blanco se desarrolló unos años más tarde que el original debido al potencial de la decoloración de la dentina que fue reportado en varios estudios porque comprometía la estética dental. Desde entonces las investigaciones han demostrado que existen menores cantidades de hierro, aluminio y magnesio en MTA blanco en comparación con MTA gris, lo que reduce la decoloración dental.^(12,16)

El MTA fue creado en la Universidad de Loma Linda, California, EE.UU, en 1993 por Mahmoud Torabinejad,⁽¹⁾ y desde entonces ha sido aplicado con éxito en obturaciones de ápices radiculares, recubrimientos pulpaes directos, apexificación, reabsorciones radiculares, y en las reparaciones de perforaciones radiculares o de furca. Su buen desempeño puede explicarse a través de su biocompatibilidad que induce una respuesta inflamatoria mínima, insolubilidad y capacidad selladora.^(1,17)

Comercialmente, Biodentine (BDT) se lanzó en el mercado como un material con mejores propiedades fisicoquímicas y biológicas en comparación con MTA. Es considerado una valiosa alternativa por las mejoras en sus propiedades fisicoquímicas,⁽¹⁷⁾ entre otros cementos que surgen día a día. Al final, el éxito

depende de que se logre la regeneración de un aparato funcional de fijación periodontal, incluyendo la del cemento y el hueso alveolar. ⁽¹⁰⁾

Esta revisión abarca información relevante sobre la importancia de conocer los procesos de reacción celular del huésped como respuesta inflamatoria a una lesión tisular provocada por la comunicación accidental realizada entre el sistema de conductos y el periodonto dental a través de la zona de furca, así como la participación de cada una de las células en estos procesos inmunológicos e inflamatorios.

También se reúne información sobre las investigaciones realizadas y propiedades de cementos de nueva generación que compiten hasta el día de hoy con el estándar de oro MTA.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

La respuesta inflamatoria está relacionada directamente con el proceso de reparación del daño.

Schroder describe la migración celular vascular e inflamatoria, la proliferación y la adhesión como la primera etapa de la respuesta celular para controlar y eliminar un irritante. En la segunda etapa, la reparación se produce con la migración, proliferación y adhesión de las células madre mesenquimatosas al material. ⁽¹⁸⁾

Mediante un estudio de prevalencia publicado por Tsesis Igor et. al se evaluó el estado periodontal en dientes perforados en 2,002 pacientes, los resultados concluyeron que tanto la edad del paciente, como la ubicación, el tamaño de la perforación, y el tipo de diente son factores que influyen significativamente en el daño periodontal ocasionado por la comunicación y el pronóstico de sanación. ⁽¹⁹⁾

Relativamente pocos estudios histológicos de perforaciones han sido hechos en modelos animales como en primates, de los cuáles sólo dos tienen periodos de observación igual o mayor a 6 meses. La mayoría de los estudios de perforaciones son en perros y ratas, pero existen algunas complicaciones con el manejo de estos modelos animales. ⁽²⁰⁾ Los dientes molares de la rata, pueden ser vistos anatómicamente, histológicamente, biológicamente y fisiológicamente como dientes molares humanos, por lo tanto las reacciones biológicas esenciales del tejido pulpar y la interacción durante las diferentes etapas de cicatrización de heridas de rata son comparables con las de otros mamíferos. ⁽²¹⁾ También se ha observado que incluso aunque el modelo de rata es barato y fácil de mantener, el tamaño de los dientes molares requiere un cuidado extremo y dificultades en las técnicas. ⁽²⁰⁾

Se debe tener en consideración la importancia que tiene la elección de un material con alto grado de biocompatibilidad al considerar los procesos de adhesión y propagación de células sobre la superficie del material sellador. La poca o nula difusión de células sobre la superficie sugiere que el material utilizado además de provocar una inflamación crónica puede indicar que el material podría ser tóxico. ⁽²²⁾ Confirmado por los estudios de Balto et. al quienes concluyeron que la calidad y la cantidad de adhesión de las células al material podría ser considerado como un criterio más para evaluar la toxicidad del material. ⁽²³⁾ Demostraron que los fibroblastos del ligamento periodontal de humanos tienen buena adhesión a la superficie del MTA en donde a través de microscopia electrónica de barrido se observó que crecían células redondas y aplanadas con superficies lisas, y parecían estar estrechamente adheridas al MTA. ^(1,23)

Existen otro tipo de estudios que comparan las propiedades de actividad antimicrobiana entre los cementos MTA gris, MTA Angelus y Portland demostrando que todos tienen cierta actividad antimicrobiana contra *E. Coli*, *Streptococcus*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Candida albicans*. ⁽²⁴⁾

Holland et al. evaluaron la reacción de tejido conectivo subcutáneo de rata a la implantación de tubos llenos con MTA blanco. Sus resultados fueron muy similares a los reportados con MTA gris, lo que indica que tienen mecanismos de acción bastante similares. Pero la susceptibilidad de *Escherichia faecalis* y *Streptococcus sanguis* a MTA gris es mayor que en el MTA blanco, y concentraciones menores de MTA gris son más efectivas contra *Candida albicans* que el MTA blanco. ^(4,16)

En estudios como los de Sipert et al. en donde se compararon las propiedades antimicrobianas de MTA Angelus, Sealapex, Fill Canal, cemento Portland y EndoRez en varias especies de microorganismos, incluyendo *E. faecalis*, *Escherichia coli*. Los resultados indicaron que tanto el MTA Ángelus como el cemento Portland eran eficaces contra todos los microorganismos excepto para *E. Coli*. ⁽²⁵⁾

Zhang et al. informaron que el contacto con la dentina mejora la actividad antibacteriana del MTA. Heyder et al. indicaron que el comportamiento antibacteriano del MTA sólo se podía detectar cuando recién se mezclaba. ⁽²⁴⁾ Los resultados de todas estas investigaciones provocan ciertos conflictos metodológicos sobre las actividades antibacterianas a ciertas especies de microorganismos, la cantidad y tipo de material que se utiliza. Por otro lado, se sabe que el MTA induce la regeneración y/o reparación del ligamento periodontal mediante la respuesta biológica de las células dentro del periodonto. ⁽²⁶⁾ Los mecanismos para el efecto estimulador de MTA en la proliferación de células del ligamento periodontal no son exactamente conocidos. Sin embargo es posible que la liberación de iones de calcio puedan desempeñar un papel importante en la proliferación celular, esencial para el aumento de la formación de hueso, dentina y cemento durante la reparación de heridas. ⁽¹⁾ Induce y favorece la mineralización y expresiones mRNA de las proteínas mineralizadas del tejido asociado, que desempeñan un papel valioso en la cementogénesis ⁽⁸⁾ ya que es biológicamente activo para los osteoblastos, lo que permite una buena adherencia de células óseas en el material, mientras que también estimula la producción de citocinas. ⁽²⁷⁾ Bonson et al. demostraron que el MTA aumenta la expresión de la fosfatasa alcalina, osteonectina, y genes de osteopontina en los fibroblastos del ligamento periodontal e induce la formación de hueso mediante la estimulación y diferenciación celular osteogénica. Se demostró que MTA aumenta el nivel de la IL-6, IL-8, y la expresión de osteocalcina. La osteocalcina es un marcador específico de hueso que apoya el papel de MTA en la proliferación celular osteogénica. Sin embargo, la IL-6 estimula la formación de osteoclastos, por lo tanto, puede promover el recambio óseo mediante el aumento de la actividad osteoclástica y osteoblástica. ⁽²⁸⁾

Zhu et al. evaluaron la adhesión de osteoblastos humanos observados por medio de microscopía electrónica de barrido a materiales de retroobtención MTA, resina compuesta, IRM, y amalgama. Sembraron osteoblastos humanos en pocillos 1,5 x 10 ⁽⁵⁾ células por pocillo. Después de 24 horas en cultivo sobre la superficie de los materiales de retro obturación se examinaron con un microscopio electrónico de barrido y sus resultados indicaron que la adhesión de los osteoblastos es

favorable en MTA y resina compuesta en comparación con IRM y amalgama, lo que también demuestra una mayor biocompatibilidad en dichos materiales. ⁽²²⁾

En cuanto a la inducción de cementogénesis, existen varios estudios con exámenes histológicos de tejidos perirradiculares después de realizar una retroobtención con MTA en modelos de experimentación animal utilizando perros. Se ha demostrado que no sólo existe un restablecimiento del periodonto normal durante la reparación, si no que hay formación acumulada de cemento sobre el material. En el estudio de Pitt Ford et. al investigaron la respuesta histológica a la perforación intencional en las furcaciones de 28 premolares mandibulares en 7 perros. Se realizaron 30 perforaciones totales. En la mitad de los dientes, las perforaciones se repararon inmediatamente con amalgama o MTA, mientras en el resto las perforaciones se dejaron abiertas a la contaminación salivar antes de la reparación. Todas las perforaciones reparadas se dejaron durante 4 meses antes del examen histológico. Todos los especímenes de amalgama se asociaron con inflamación, mientras que sólo 1 de 6 con MTA. En los 5 especímenes con MTA sin inflamación tenían la formación de cemento sobre la superficie del material. En el grupo con retraso en la reparación fueron todos los especímenes de amalgama los que se asociaron con inflamación; En contraste sólo se inflamaron 4 de 7 sellados con MTA. Lo que demuestra que favorece la reparación con una disminución en la respuesta inflamatoria. ⁽⁸⁾

La falta de efectos adversos tras la extrusión de MTA a través de la furca en casos reportados por Torabinejab et. al en modelos animales de perros y monos ^(6,8) indican una alta biocompatibilidad con los tejidos perirradiculares y tiene la ventaja de no requerir el uso de una matriz interna al sellar perforaciones grandes en furca.

Sluyk et al., demostraron que la presencia de humedad en las perforaciones durante la colocación de MTA aumentó su adaptación a las paredes de perforación ⁽¹³⁾, lo que indica que la humedad en la zona de la perforación no afecta el mecanismo de acción de dicho material. ⁽¹⁾

Arens et al, en un reporte de casos de reparación de perforaciones en furca, se recomendó cubrir el MTA con un sedimento de algodón húmedo y una capa de IRM durante 1 a 3 días para estimular el fraguado. También indicaron que toda la cavidad de acceso podría ser llenada con MTA, pero debido a la lentitud del material, el paciente debe evitar comer durante 4 horas después de la operación. Pitt Ford et al. probaron que la restauración final puede ser colocada de 1 a 7 días después del procedimiento de reparación en perforaciones de furca selladas completamente con MTA usando un modelo experimental en perros. ⁽¹³⁾

Biodentine ha sido recomendado como un sustituto de dentina y como material para la reparación de perforaciones. Esto exige un alto grado de resistencia de unión del material para prevenir su expulsión del sitio que lo aloja. Aggarwal et al. evaluaron la resistencia a la expulsión de Biodentine, ProRoot MTA y MTA Plus, en la reparación de perforaciones en furca y se encontró que después

de 24 h, MTA tenía menos resistencia de fuerza de expulsión que Biodentine. ⁽²⁹⁾ Esto tiene que ver con la adaptabilidad del material a la dentina.

Zhou et al. evaluaron la citotoxicidad de Biodentine y MTA a fibroblastos gingivales humanos, y concluyeron que ambos materiales permitieron viabilidad celular y la proliferación de estas células después de 3-7 días del sellado. ⁽⁹⁾

En cuanto a los reportes relacionados con el uso de Ionómero de vidrio, Alhada & Himel informaron una incidencia del 60% en donde se producía inflamación y una reacción a cuerpo extraño provocada por la extrusión del material hacia los tejidos. ⁽³⁰⁾ Por otro lado, Gomes et. al., estudiaron la respuesta periodontal al Ionómero de vidrio modificado con resina (RMGIC) y la amalgama colocada en ventanas quirúrgicas durante 124 días en un modelo animal con perros, y encontraron una respuesta inflamatoria menos intensa que con la amalgama. En algunos sitios restaurados con Ionómero de vidrio modificado con resina, los autores encontraron evidencia de reparación ósea y un revestimiento de tejido conectivo. ⁽³¹⁾

Al-Sabek et al. evaluaron la adhesión de los fibroblastos gingivales humanos a Geristore (RMGIC) en comparación con IRM y resultó ser menos tóxico, debido a que se observó una mayor propagación sobre su superficie. Sin embargo, hay poca información que evalúe otro tipo de propiedades. ⁽³²⁾

En el estudio clásico de Drago reportó que con la utilización de cementos Ionómero de vidrio modificados con resina puede darse una reinserción del periodonto y prevenirse el daño periodontal. ⁽³³⁾

CAPÍTULO III: MARCO TEÓRICO

EL SISTEMA INMUNE

El cuerpo humano está constituido por todo un sistema que está preparado para responder lo más rápido posible cuando reconoce cualquier amenaza que ponga en riesgo el bienestar o salud del huésped. Todo es mediado en base a una función celular inespecífica o específica para identificar, combatir o reparar cualquier daño o amenaza.

El objetivo del sistema inmune es el de eliminar eficazmente cuerpos extraños que se consideren peligrosos para el bienestar del huésped, esto se logra a través del reconocimiento del antígeno, la reacción a cuerpos extraños y la capacidad de memoria según las experiencias previas de defensa contra ciertos patógenos. ⁽³⁾

Se genera una respuesta de células inmunes para el reconocimiento y matanza de las bacterias, a través de ciertos receptores acoplados a proteínas G (GPCR) son receptores transmembrana que se unen a quimiocinas, mediadores de lípidos [por ejemplo, factor de activación de plaquetas (PAF), prostaglandina E2, leucotrieno B4] o proteínas bacterianas, lo que da como resultado la extravasación de leucocitos y otros mediadores que producen inflamación y la producción de sustancias bactericidas. La unión de lipopolisacárido (LPS) a TLR-4 o ácido lipoteicoico (LTA) a TLR-2 conduce a la inducción de citocinas y regulación positiva de moléculas coestimuladoras de células T (CD86, CD80, CD40) que son moléculas importantes en la inmunidad adaptativa. ⁽³⁴⁾

En general, la inmunidad innata no es específica al antígeno, pero utiliza receptores para reconocer patrones moleculares de los microbios e iniciar la internalización bacteriana y la muerte por medio de fagocitosis. ⁽⁷⁾ La respuesta inmune innata limita la infección y activa a la célula presentadora de antígeno para desencadenar la inmunidad adaptativa, incrementa la especificidad y crea memoria inmunológica. ⁽³⁵⁾

En la mucosa oral, el sistema inmune innato está constituido por barreras epiteliales, células circulantes y proteínas que bloquean la invasión bacteriana y eliminan los antígenos al reconocer microbios o sustancias producidas durante la infección. ⁽⁷⁾

La filtración bacteriana siempre será una posibilidad que pueda afectar directamente el éxito de cualquier tratamiento dental a pesar de que sea realizado correctamente, en la mayoría de los casos la higiene forma un papel importante, pero existen otros factores que pueden intervenir como las propiedades del material utilizado y el desinterés general del paciente. ⁽³⁴⁾ Los patógenos vivos y sus subproductos pueden afectar al periodonto de varias maneras y deben ser eliminados. ⁽¹⁶⁾ Existen otros patógenos no vivos que pueden ser extrínsecos tales como cuerpos extraños (materiales) o intrínsecos incluyendo una variedad de componentes tisulares (restos de Malassez, cristales de colesterol, cristales de Charcot–Leyden y cuerpos de Russell). Una reacción de cuerpo extraño puede ocurrir con cualquier sustancia ajena y la reacción clínica puede ser aguda o

crónica, por lo tanto, clínicamente, estas condiciones pueden ser sintomáticas o asintomáticas.⁽³⁶⁾ Aunque en las patologías endodónticas y periodontales se asocian principalmente con la presencia de microorganismos. Los cuerpos extraños a menudo están asociados con el proceso inflamatorio de los tejidos perirradiculares⁽³⁷⁾ y la inflamación crónica, la cuál se identifica por la presencia de células mononucleares, es decir, monocitos y linfocitos, en el sitio. La inflamación crónica es menos uniforme histológicamente que la inflamación aguda. Cuando existe presencia de linfocitos y células plasmáticas, se considera inflamación crónica.⁽³⁶⁾

Microscópicamente, las lesiones provocadas por patógenos extrínsecos demuestran la presencia de células gigantes multinucleadas que rodean el material extraño en un infiltrado inflamatorio crónico, cuando esto ocurre generalmente la eliminación mecánica o quirúrgica de los cuerpos extraños suele ser el tratamiento de elección.⁽³⁷⁾

Las reacciones del huésped después de la implantación de biomateriales incluyen lesiones, interacciones sangre-material, formación de matriz provisional, inflamación aguda, inflamación crónica, desarrollo de tejido de granulación, reacción de cuerpos extraños y fibrosis / desarrollo de cápsulas fibrosas. Las interacciones sangre / material se producen con la adsorción de proteínas a la superficie del biomaterial y el desarrollo de una matriz provisional transitorio basada en la sangre que se forma sobre y alrededor del biomaterial. La matriz provisional es un trombo / coágulo sanguíneo inicial en la interfase tejido / material.

La lesión del tejido conectivo vascularizado no sólo inicia las respuestas inflamatorias (inmunidad innata), sino que también conduce a la formación de trombos que implican la activación de los sistemas de coagulación extrínseca e intrínseca, el sistema del complemento, el sistema fibrinolítico, el sistema generador de cininas y las plaquetas.

La matriz provisional proporciona componentes estructurales, bioquímicos y celulares a los procesos de cicatrización de heridas y reacción de cuerpo extraño. La presencia de mitógenos, quimioatrayentes, citocinas, factores de crecimiento y otros agentes bioactivos dentro de la matriz provisional proporciona un rico medio de sustancias activadoras e inhibidoras capaces de modular la actividad de los macrófagos, junto con la proliferación y activación de otras poblaciones celulares en las células inflamatorias y respuestas de cicatrización de heridas.

La respuesta inflamatoria aguda con biomateriales generalmente se resuelve rápidamente, usualmente menos de una semana, dependiendo de la extensión de la lesión en el sitio del implante. La persistencia de las respuestas agudas y / o inflamatorias más allá de un período de tres semanas suele indicar una infección.

Después de la inflamación aguda, la inflamación crónica se identifica por la presencia de células mononucleares, es decir, monocitos y linfocitos, en el sitio del implante. La inflamación crónica es menos uniforme histológicamente que la

inflamación aguda y este término se ha utilizado para identificar una amplia gama de respuestas celulares.⁽³⁸⁾ La respuesta inflamatoria crónica a los biomateriales es generalmente de corta duración y se limita localmente al sitio, donde monocitos, macrófagos y células gigantes están presentes en la interfaz del material.⁽³⁶⁾

Se sabe que la degranulación de los mastocitos produce liberación de histamina que es mediadora de las respuestas inflamatorias agudas a los biomateriales implantados y la adsorción de fibrinógeno. La interleucina-4 (IL-4) y la interleuquina-13 (IL-13) también se liberan de los mastocitos en un proceso de degranulación y pueden desempeñar papeles importantes para determinar la extensión y el grado del posterior desarrollo de la reacción de cuerpo extraño involucrando una o dos capas de monocitos, macrófagos y células gigantes de cuerpos extraños.

Tras la resolución de las respuestas inflamatorias agudas y crónicas, se identifica el tejido de granulación identificado por la presencia de macrófagos, la infiltración de fibroblastos y la neovascularización en el nuevo tejido.⁽³⁸⁾

ANTÍGENOS

Son reconocidos como amenazas al huésped debido a su composición química. Algunas áreas en sus superficies determinan la antigenicidad de la molécula. Estas áreas son conocidas como determinantes antigénicos o epítopes. Muchas de ellas poseen diferentes determinantes antigénicos, la mayoría son proteínas: lipopolisacáridos en la superficie de la bacteria, proteínas del suero, alimentos o de plantas como el polen.

Para el reconocimiento existen células consideradas como accesorias al sistema inmune que tienen la función de reconocer al antígeno antes de que éste inicie un ataque. Específicamente capturan moléculas y las convierten en pequeños fragmentos que serán llevados a las células T cooperadoras para su reconocimiento. Dentro de estas células se incluyen las células dendríticas o de Langerhans, macrófagos, células B y células endoteliales o mejor conocidas como células presentadoras de antígenos.⁽³⁾

Las células dendríticas son células especializadas del sistema inmune que se encuentran en tejidos, sobre todo en tejidos linfoides en donde interactúan con un gran número de linfocitos. La primera vez que se observaron células con morfología dendrítica, presentes en la piel fue en 1868, por Paul Langerhans, un estudiante alemán de medicina.

Son conocidas por su papel como células presentadoras de antígenos hacia linfocitos T, lo que permite el establecimiento de una respuesta inmune apropiada. Tienen un papel importante enlazando la inmunidad innata y la adaptativa.^(3,35) Para que tenga lugar este proceso de presentación, es necesaria la presencia de una molécula denominada complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Los receptores de linfocitos T (TCR – Receptor celular T) son incapaces de reconocer antígenos intactos por primera vez (como hacen los linfocitos B), por lo que

necesitan que el antígeno sea procesado por una célula presentadora de antígeno y que ésta lo presente en su superficie como fragmentos unidos al Complejo de inmunohistocompatibilidad (CMH). Existen 3 tipos de moléculas:

- CMH tipo I.
- CMH tipo II. ⁽³⁵⁾
- CMH tipo III. ⁽³⁾

Las células presentadoras de antígenos pueden clasificarse además en "profesionales" (por ejemplo, células dendríticas derivados de la médula ósea), que poseen la capacidad única de activar e inducir la expansión clonal de células T inmaduras y de memoria. Las células presentadoras de antígenos "no profesionales", que incluyen cualquier (P. Ej., Células B, monocitos, macrófagos y células endoteliales) célula capaz de interactuar localmente con células T de memoria. ⁽³⁹⁾ La respuesta de las células T específicas a los antígenos proteicos requiere la participación de las células presentadoras de antígeno, que capturan, procesan y presentan los antígenos.

Durante la etapa de reacción, los linfocitos poseen receptores en la superficie de sus membranas que les brinda la propiedad de reconocer antígenos a los que están dispuestos a atacar, se produce la liberación de anticuerpos (inmunidad humoral), secreción de citocinas y otros mediadores (inmunidad mediada por células). La producción de anticuerpos es generada por células B cuando un antígeno se une a una célula B en reposo, esta se activa y comienza a sintetizar una mayor cantidad de DNA, RNA y proteínas.

Cuando reconocen a un antígeno son inducidas para convertirse en linfoblastos. Las células hijas de los linfoblastos creadas por expansión clonal celular forman dos grupos:

- Células productoras de anticuerpos: El mismo antígeno produce la activación de células T cooperadoras que ayudaran estimulando la división de células B mediante la liberación de citocinas como : IL-1,2,4,5 y 6. La IL-1 induce la producción de IL-2 en células T activadas lo que incrementa la respuesta de las células B para la formación de anticuerpos.
- Células de memoria: Se encuentran en centros germinales de tejidos linfoides, las células B de memoria salen de estos centros y se dirigen a la circulación sanguínea con el resto de linfocitos circulantes en donde pueden entrar a los tejidos con el fin de mantener una inspección en donde se mantienen de esta manera por varios meses para después reincorporarse a la circulación o a nódulos.

Debido a la cantidad de células de memoria, la respuesta secundaria a una infección será mucho más rápida y eficiente en comparación con la respuesta inicial o primaria en donde el antígeno era reconocido por primera vez. ⁽³⁾

RESPUESTA INFLAMATORIA

Todo este proceso de daño tisular que produce la perforación inicia una respuesta vascular, lo que causa una serie de cambios progresivos en el área hasta la sanación lo que convierte a estos eventos vasculares reversibles y varían dependiendo de la severidad del daño causado:

- Vasodilatación : Se genera después de una breve vasoconstricción, las arteriolas se dilatan y esto genera una congestión de sangre en la microvasculatura donde ha ocurrido un daño, posteriormente hay una hiperemia activa (liberación de la congestión). Resulta de la relajación de la microvasculatura (arteriolas y precapilares) del musculo liso afectado resultando en un incremento 10 veces mayor en el flujo sanguíneo, y conforme el flujo se intensifica la dilatación de vénulas es mayor.
- Aumento de la permeabilidad vascular: Las células endoteliales que constituyen la capa interior del endotelio se contraen. Esto provoca que existan ciertos espacios entre las células, por donde el fluido y proteínas del plasma pueden moverse.
- Estasis vascular: Es la salida de fluido de la microvasculatura (sin células), a través de un aumento de la presión hidrostática es como se da la liberación del fluido, seguido de un incremento de la permeabilidad vascular y de la presión osmótica extravascular (Ley de Starling).

A consecuencia de la pérdida de fluido, la concentración de células aumenta y la sangre se hace más viscosa, este proceso se conoce como hemoconcentración. La marginación celular o pavimentación se logra cuando las células blancas de la sangre (leucocitos) comienzan a adherirse a las paredes del endotelio de vénulas produciendo mayor resistencia en el flujo sanguíneo lo que incrementa a su vez la presión hidrostática in vénulas y capilares. Fluido y proteínas del plasma salen de los vasos a través de un proceso conocido como exudación y esta pérdida de fluido también está relacionado a la severidad del daño.

- Respuesta transitoria inmediata (monofásica): Daño leve, dura 10-15min se da por poscapilares medianos, mediado por histamina y se controla con antihistamínicos.
- Respuesta prolongada inmediata (bifásica): Daño severo, capilares y vénulas, dura minutos a horas incluso días, presencia de mediadores químicos (bradiquininas, prostaglandinas, leucotrienos), se controla por medio de glucocorticoides.
- Respuesta prolongada retardada: El daño no genera una respuesta inmediata, se encuentra mediada por prostaglandinas y leucotrienos.
- Respuesta sostenida: Es un daño más severo, involucra una respuesta vascular aumentada con mayor permeabilidad en los vasos. Es mediada principalmente por la liberación de histamina seguido de bradiquininas, prostaglandinas y leucotrienos.

Existen 3 tipos de exudado, estos van a depender de la cantidad de células y proteínas que contengan :

- Exudado seroso: Inflamación moderada, pocas proteínas y muy pocas células (ampolla).
- Exudado fibrinoso: Alto contenido de proteínas, forma fibrina y se da regularmente en la superficie de pulmones.
- Exudado supurativo: Alto contenido de neutrófilos muertos (pus).⁽³⁾

Tras la lesión tisular y la activación innata de células inmunes, la fase inflamatoria temprana está marcada principalmente por la infiltración de neutrófilos⁽⁴⁰⁾ considerados como la primera barrera de defensa, en consecuencia la población de macrófagos dentro de la herida comienza a aumentar. Los macrófagos residentes se activan y su número aumenta a medida que los monocitos circulantes se desplazan al espacio extravascular y se diferencian en macrófagos de tejido maduro. A medida que aumenta la cantidad de leucocitos en el sitio de la lesión, los leucocitos acumulados producen grandes cantidades de citocinas y quimioattractores, amplificando a su vez la respuesta inflamatoria.⁽⁴¹⁾

En cuestión de horas, se puede observar la fase temprana de la inflamación, ya que las células inflamatorias, predominantemente los neutrófilos y los monocitos, se acumulan y dentro de los 3 días, la fase tardía de la inflamación inicia.

En la fase inflamatoria tardía de la reparación de la herida, los linfocitos T aparecen en el sitio de la herida, y pueden apoyar la resolución y remodelación de la herida. Las células T pueden ser atraídas por la interleucina-1 (IL-1), los componentes del complemento y los productos de descomposición de la inmunoglobulina G (IgG).⁽⁴⁰⁾

INFILTRADO CELULAR INFLAMATORIO

LEUCOCITOS

Los leucocitos son células presentes en la sangre conocidas como glóbulos blancos, se encuentran entre 5000 – 10000 mm³.

Pueden dividirse como granulocitos (eosinófilos, neutrófilos y basófilos) o agranulocitos (linfocitos y monocitos).

EOSINÓFILOS

Son leucocitos clasificados dentro de los granulocitos por que contienen gránulos y un núcleo globulado. Estimulan la degranulación y formación de radicales libres de oxígeno para atacar y tienen una vida superior a la de los neutrófilos. Regularmente asociados a infecciones parasitarias e hipersensibilidades. El contenido de sus gránulos es principalmente enzimas lisosomales:

- Proteína básica mayor: Tóxica para parásitos helmínticos, células tumorales, células del huésped.
- Proteína catiónica eosinófila: Tóxica para bacterias, parásitos helmínticos y células del huésped.

- Neurotoxinas derivadas de eosinófilos: Citotóxicos para parásitos y células del huésped)
- Peroxidasas eosinofilas que catalizan la oxidación del ácido hipocloroso: Dañan al patógeno y también pueden dañar a las células del huésped. ⁽³⁾

NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos son un tipo de fagocito que rara vez se puede encontrar en un tejido normal, comienzan a acumularse en una herida en cuestión de minutos y continúan aumentando su número durante algunos días después de la lesión. ⁽⁴⁰⁾

Similar a todas las células inmunes, el reclutamiento de neutrófilos en las heridas está mediado por factores quimiotácticos generados en el sitio y en donde encuentran su blanco por medio de quimiotaxis.

Son los primeros en llegar al sitio de la lesión. Su plan de batalla se rige por una serie de pasos que incluyen:

- Marginación : Todos los leucocitos se mueven a la periferia y entran en contacto con la pared de vasos.
- Adhesión: Adhesión a la superficie endotelial de vasos.
- Emigración o diapédesis: Abandonan la circulación.
- Quimiotaxis: Se mueven hacia el blanco por medio de señales quimiotácticas.
- Oponización: Reconocimiento del blanco y ataque.
- Fagocitosis: Envuelven al blanco, cuando receptores Fc de Inmunoglobulinas y los componentes C3b interactúan con ligandos en la superficie del blanco.
- Muerte: Destrucción del blanco.
- Digestión: Eliminación del blanco.

Su periodo de vida es corto, aproximadamente de 24 horas. ⁽³⁾ Cuando son activados liberan un conjunto de sustancias microbicidas que son esenciales en la lucha contra patógenos invasores. Muchos de estos factores, son: oxígeno reactivo, péptidos catiónicos, eicosanoides y proteasas, que no sólo matan a los microbios sino que también afectan a las células sanas del huésped. ⁽⁴⁰⁾

Se sabe que los neutrófilos producen una variedad de factores de crecimiento que promueven la revascularización y reparación del tejido lesionado, tal como IL-8 y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Sin embargo, en la mayoría de los estudios apoyan un papel negativo para los neutrófilos en cuanto a la reparación ya que producen muchas sustancias bioactivas que pueden acelerar el daño tisular. Los neutrófilos secretan proteasas que pueden convertir ciertas citocinas a una forma activa o inactiva y puede inducir el daño tisular sustancial. Las proteasas de neutrófilos como la elastasa y PR-3 son capaces de dividir la elastina y una variedad de proteínas de la matriz extracelular, incluyendo fibronectina, laminina, vitronectina y colágeno IV. PR3 une a un receptor de superficie específica en las células endoteliales, desencadena activación celular, desprendimiento, apoptosis y citólisis. Por lo tanto, parte de la lesión de células y

tejidos causada por neutrófilos puede tener un complejo molecular subyacente bastante complejo. ⁽³⁶⁾

BASÓFILOS

Son las células menos numerosas que pueden dejar el torrente sanguíneo, entrar a tejidos y participar en reacciones inflamatorias. Sus gránulos contienen principalmente heparina e histamina. Son grandes productores de leucotrienos. Estimulan la agregación plaquetaria activando el factor activador de plaquetas (PAF) y la liberación de serotonina que produce vasoconstricción y aumenta la hemostasia cuando los vasos sanguíneos se encuentran lesionados.

La heparina inhibe la coagulación sanguínea al potencializar la activación de antitrombina II. Aumenta la actividad enzimática de elastasa y promueve liberación del activador del plasminógeno de células endoteliales. ⁽³⁾

MASTOCITOS

Incrementan la permeabilidad vascular, son parte de la población inmune innata residente. Se cree que son indispensables para el mantenimiento de la integridad y función de los tejidos. ^(3,40)

Los macrófagos son capaces de producir mediadores inflamatorios dentro de la primera hora después del daño, pero los mastocitos residentes responden aún más rápidamente, estos pueden ser activados por numerosos estímulos, incluyendo el trauma, antígenos, superóxidos, por el sistema de complemento, neuropéptidos y lipoproteínas. Una vez activados, los mastocitos se desgranán de inmediato, liberando mediadores proinflamatorios incluyendo histamina, leucotrienos, prostanoïdes y citocinas. ⁽³⁾

Una disminución de los mastocitos también conduce a una disminución de los neutrófilos en las heridas ya que juegan un papel sorprendentemente importante para atraer neutrófilos. Lo que sucede con los mastocitos en las heridas después de completar su trabajo no se entiende bien. Algunos estudios sugieren que podrían dispersarse en los tejidos circundantes por el drenaje linfático. ⁽⁴⁰⁾

MACRÓFAGOS

Mientras que los neutrófilos pueden perjudicar la cicatrización, los macrófagos son generalmente quienes desempeñan un papel positivo, y se ha demostrado que aceleran la cicatrización de heridas. ⁽³⁶⁾

Los macrófagos pueden ser activados por endotoxinas bacterianas, y mediadores químicos. Liberan muchos factores de crecimiento dentro de las heridas, mismos que son indispensables para la cicatrización como el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α), el factor de crecimiento transformante beta (TGF β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (DPGF), y el factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). ⁽⁴⁰⁾

Cuando un factor de crecimiento se une a un receptor, el receptor se activa y esto provoca la activación de otras proteínas estimuladoras y se producen una variedad

de pequeñas moléculas reguladoras llamadas “segundos mensajeros” quienes llevan la señalización para estimular diferentes células para varias funciones.

Se sabe que el factor de crecimiento transformante alfa (TGFA) tiene funciones biológicas similares al factor de crecimiento endotelial (EGF) que aceleran la regeneración epitelial.

El factor de crecimiento transformante beta puede ser producido por diferentes tipos celulares incluyendo el endotelio, funciona más como un inhibidor de algunos tipos celulares, mientras estimula la fibrogenesis induciendo la quimiotaxis a fibroblastos, incrementa la producción de colágeno y fibronectina e inhibe la degradación de colágeno.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (DPGF) se aloja en los gránulos de las plaquetas y son producidas por macrófagos activados, endotelio, musculo liso y algunas células tumorales. Causa la proliferación de fibroblastos, células de musculo liso y monocitos.

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) influyen en la quimiotaxis y mitogenesis de fibroblastos, células endoteliales y musculo liso. Es secretado por macrófagos activados.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) induce la formación de nuevos vasos sanguíneos, migración de células endoteliales, proliferación, diferenciación y formación del tubo capilar. ⁽³⁾

Las principales funciones de los macrófagos son:

- Remoción de células muertas.
- Debridamiento de tejido dañado.
- Defensa contra partículas inhaladas.
- Remoción de partículas grandes como reacción a un cuerpo extraño (células gigantes).
- Ingestión y procesamiento para presentar a células T. ⁽⁴⁰⁾

Son quimiotácticos para monocitos:

- C5a
- Citocinas
- IL8
- Fibrinopéptidos
- Fragmentos de colágeno
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

Algún tiempo después de que la infiltración de neutrófilos esté muy avanzada, la población de macrófagos dentro de la herida comienza a aumentar. Los macrófagos residentes se activan y su número aumenta a medida que los monocitos circulantes se mueven hacia el espacio extravascular y se diferencian en macrófagos de tejidos maduros. Los macrófagos activados tienen un tamaño

celular y quimiotaxis aumentada, un aumento en sus rugosidades, mayor superficie de adhesión, mayor capacidad para participar en las reacciones inmunes, producir fagocitosis y eliminar microorganismos. Pueden ser inhibidos por INF- γ , producido por las células T CD4. ^(3,40)

Una vez que las bacterias o el material extraño han sido eliminados del sitio de la lesión, los neutrófilos ya no son necesarios y la tarea del huésped se convierte en eliminarlos del sitio de la herida. Sin embargo, la limpieza no debe iniciar una respuesta inflamatoria que altere o dañe el tejido. Entonces se piensa que una de las funciones más importantes de los macrófagos para lograr la cicatrización de heridas es acelerar la regresión de la respuesta inflamatoria mediante la eliminación de neutrófilos. ⁽⁴⁰⁾

LINFOCITOS

Este tipo de células se encuentran en nódulos linfáticos, vasos sanguíneos, placas de Peyer, tejidos y secreciones. Se diferencian en 3 tipos:

- Linfocitos T (células T): Surgen de células madre en la médula ósea, posteriormente dejan la médula ósea para madurar en el timo y durante su etapa final de desarrollo, migran del timo al torrente sanguíneo. Se mantienen en circulación constante y entran a los tejidos. ⁽³⁾ Llegan a la herida después de neutrófilos y macrófagos aproximadamente a los 7 días después de la lesión. Están relacionados con el reclutamiento celular principalmente de PMN y macrófagos y la liberación de citocinas. ⁽⁴⁰⁾
Se subdividen en:
 - CD4 (células cooperadoras) : Secretan factores solubles mejor conocidos como citocinas que influyen en la activación de células T, células B, macrófagos y células NK. Se subdividen en:
 - Th1: Asociados principalmente en las respuestas inmunes dependientes de macrófagos. Sintetizan y secretan IL-2 e INF- γ e inducen memoria inmunológica.
 - Th2: Pueden estimular directamente a las células B. Sintetizan anticuerpos y secretan IL-4 e IL-5.
 - CD8 (células citotóxicas) : Inhiben la respuesta inmune a un antígeno específico o a una célula inmune. Son mediadores importantes en los procesos inflamatorios, por que son involucrados en la liberación de una proteína llamada perforina que provocan la lisis celular por medio del contacto directo con la célula blanco.
- Linfocitos B (células B): Tienen su origen en el Bazo. La proliferación de este tipo celular es principalmente por estimulación o por las citocinas liberadas por las células T cooperadoras. Las células B activadas son células del plasma que liberan anticuerpos y no requieren de células presentadoras de antígeno para el reconocimiento. La principal diferencia entre las células B y las células T radica en que sólo las células T requieren de la ayuda de células presentadoras de antígenos. ⁽³⁾
- Células asesinas naturales (células NK): Representan tan solo el 15% de la población total de linfocitos. Sus gránulos contienen perforina que se inserta

en la membrana dando lugar al complejo de ataque a la membrana (MAC), su forma de matar es mediante el contacto directo. Son las principales protectoras contra infecciones virales y cancerígenas ⁽⁴⁰⁾ mediante el reconocimiento de sitios de glucoproteínas de alto peso molecular sobre la superficie de células infectadas con virus, esto las diferencia de otras células. ⁽³⁾

Su presencia está en su punto más alto durante la fase de proliferación tardía / remodelación temprana.

MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación es controlada por una serie de sustancias llamadas mediadores químicos. Estos mediadores pueden ser:

- Exógenos (bacterias e irritantes químicos).
- Endógenos.

El principal mediador de la inflamación es la histamina, la cual está presente en los tejidos antes de que el daño ocurra. Otros mediadores deben ser producidos en el sitio o por migración de leucocitos atraídos al sitio de el daño. ⁽³⁾

Los mediadores producidos por células inmunitarias innatas residentes desencadenan respuestas vasculares, incluyendo vasodilatación, activación de células endoteliales y aumento de la permeabilidad vascular. Además, los mediadores tempranos de las células inmunes innatas ayudan a reclutar la primera barrera de leucocitos circulantes del torrente sanguíneo hacia el tejido lesionado. Así, las células inmunes innatas residentes disparan el interruptor inflamatorio, iniciando la respuesta inflamatoria celular. ⁽⁴⁰⁾

HISTAMINA

Es liberada por plaquetas, mastocitos y basófilos. Produce vasodilatación, media la respuesta monofásica y aumenta la permeabilidad vascular. Su activación se puede dar por varias situaciones incluyendo:

- Energía radiante.
- Trauma mecánico.
- Radiación ultravioleta.
- Toxinas bacterianas.
- Componentes del sistema del complemento.
- Algunas enzimas proteolíticas liberadas de células.
- Péptidos básicos de neutrófilos.
- Ciertos alérgenos. ⁽³⁾

SEROTONINA

Es una amina vasoactiva importante en la iniciación de las etapas tempranas de la inflamación aguda y al igual que la histamina se encuentra dentro de las plaquetas pero en una menor proporción. Se libera cuando se activa el factor activador de plaquetas (PAF). ⁽³⁾

EICOSANOIDES (METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUÍDONICO)

La fosfolipasa A2 es la molécula precursora del ácido araquidónico, se encuentra sobre la membrana de fosfolípidos. La activación de la fosfolipasa lisosomal de neutrófilos durante la inflamación producen la formación de ácido araquidónico.

El ácido araquidónico es un ácido graso polisaturado de 20 carbonos, se puede localizar de manera abundante en las membranas de todas las células. Se metaboliza en enzimas que en conjunto se conocen como Eicosanoides, pueden ser divididos en dos grupos:

- Prostaglandinas
- Leucotrienos

Ambos son producidos principalmente por neutrófilos y macrófagos. Son importantes en varios procesos fisiológicos pero no son almacenados en los tejidos normales. Son sintetizados en pocos segundos ante una gran variedad de estímulos.

El proceso de metabolismo del ácido araquidónico sucede a través de dos vías diferentes:

- Ciclooxygenasa: Las prostaglandinas son importantes mediadores (PGI₂, PGF_{2a}, PGE₂, PGD₂, tromboxano A₂ que produce vasoconstricción y agregación plaquetaria) que se generan por esta vía.
- Lipooxygenasa: Los Leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄), son producidos por neutrófilos y mastocitos, y se generan por esta vía. ⁽³⁾

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (PAF)

Este es un potente vasodilatador e incrementa la permeabilidad vascular. Su acción en fagocitos esta relacionada con el incremento en el metabolismo del ácido araquidónico. Su función principal está involucrada con la coagulación y aumenta la liberación de serotonina de la plaquetas. ⁽³⁾

ÓXIDO NÍTRICO

Es un radical libre producido por macrófagos, al ser liberado participa en la vasodilatación. ⁽³⁾

CITOCINAS

Las citocinas son polipéptidos solubles producidos por las células en el sistema inmune. Los neutrófilos y los macrófagos son los principales productores de citocinas pro-inflamatorias. Dentro de sus funciones principales se encuentra prevenir la infección, estimular el reclutamiento celular y activar a las células inmunes. Ayudan a regular la capacidad de fibroblastos y células epiteliales para remodelar el tejido dañado e inducen la diferenciación de células T y B. ^(3,40)

Son pequeñas proteínas de adhesión a la heparina que dirigen el movimiento de los leucocitos circulantes a sitios de inflamación o lesión. ⁽⁴⁰⁾ Producidas por el sistema inmune innato (macrófagos tisulares, células dendríticas inmaduras), odontoblastos y fibroblastos, reclutan leucocitos en sitios de infección aumentando

la afinidad de las integrinas leucocitarias y estimulando su migración extravascularmente. Las citocinas no sólo dirigen la migración de neutrófilos y monocitos, sino que también atraen células dendríticas maduras y activan linfocitos efectores y de memoria durante la infección.

Se denominaron originalmente con el nombre de sus funciones, tales como la IL-8 y la proteína quimiotáctica monocítica-1 (MCP-1). Se desarrolló posteriormente una nomenclatura estándar basada en parte en su estructura química, con L (para ligando) y el número del gen respectivo, tal como CXCL8 para IL-8 y CCL2 para MCP-1. Se dividen en cuatro grupos (CC, CXC, C y CX3C) de acuerdo al número y disposición de cisteína conservada. Los receptores se designan según el tipo de a las que se unen (CXC, CC, XC y CX3C), seguidos de "R" (para el receptor) y un número que indica el orden del descubrimiento. Por ejemplo, CCR2 en células inmunes es el receptor de CCL2 / MCP-1, CCL8 / MCP-2, CCL7 / MCP-3 y CCL12 / MCP-4.

Las citocinas secretadas por las células inmunes innatas incluyen TNF- α , IL-1, IL-12, IL-18, IFN- γ , IL-6, IL-10.⁽³⁹⁾ Las interleucinas IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) son las más implicadas en los procesos inflamatorios.

- IL-1 : Es producida por diversos grupos de células: queratinocitos, neutrófilos, monocitos y macrófagos. Es liberada inmediatamente por los queratinocitos, actuando como la señalización inicial del daño y llamando a los neutrófilos al sitio de la lesión, y los neutrófilos a su vez estimulan la respuesta inflamatoria secretando IL-1a e IL-1b. Inducen fiebre en procesos infecciosos e incrementa la resorción ósea.^(3,40) Actúan sobre las células endoteliales vasculares en el sitio de la infección para inducir la expresión de moléculas de adhesión que promueven la extravasación de fagocitos durante la inflamación.⁽³⁹⁾
- IL-6: Tiene un efecto proliferativo sobre los queratinocitos y es quimio-atractiva para los neutrófilos, por lo que es más beneficiosa en las etapas tempranas de curación debido a su efecto quimioatrayente a los neutrófilos y los efectos mitogénicos sobre los queratinocitos del borde de la herida. Inhibe el crecimiento de fibroblastos, estimula el crecimiento de células e induce la maduración de células T y B.^(3,40)
Se han encontrado altos niveles de IL-6 en tejido pulpar inflamado y lesiones periapicales según los estudios de Wisithphrom & Windsor en el año 2006, y Azuma et al. en 2014 mediante procedimientos de inmunohistoquímica.
- IL- 8: Es una citocina inflamatoria y es producida por leucocitos activados y células de tejidos durante la inflamación para atraer neutrófilos. Es un quimioatrayente bastante fuerte para los neutrófilos durante la respuesta inflamatoria. Su función principal es la activación de PMN, células T y osteoclastos.^(39,40)
- TNF- α : Es producida principalmente por macrófagos y monocitos. Imita la acción de la IL-1, es citotóxico para células tumorales.^(3,40) Se produce en

la herida temprana a concentraciones relativamente altas, lo que sugiere que este factor es importante para los resultados de la curación. Sin embargo, cuando el TNF- α se aplica a las heridas, su impacto depende de la concentración y duración de la exposición. A niveles bajos, el TNF- α puede promover la cicatrización de las heridas al estimular indirectamente la inflamación y aumentar los factores de crecimiento producidos por los macrófagos. Sin embargo, a niveles más altos, especialmente durante períodos prolongados de tiempo, el TNF- α tiene un efecto perjudicial sobre la cicatrización. El TNF- α suprime la síntesis de proteínas de la matriz extracelular (ECM) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, mientras aumenta la síntesis de las metaloproteinasas de la matriz. ⁽⁴¹⁾

- TGF- β : Es importante en el proceso de dentinogénesis y reparación, ya que promueve la secreción de metaloproteinasas de matriz y la mineralización de la dentina. ⁽³⁹⁾ Es quimiotáctico para fibroblastos, queratinocitos y células inflamatorias. ⁽⁴¹⁾

En mamíferos, se identifican tres isoformas, TGF- β 1, - β 2 y - β 3. Los estudios han sugerido funciones específicas para cada una de las isoformas de TGF- β en la inflamación, la proliferación y las etapas de remodelación de la cicatrización de heridas.

El TGF- β 1 promueve el reclutamiento de células inflamatorias. Las células inflamatorias reclutadas a la herida producen TGF- β 1 adicional, aumentando la respuesta celular inflamatoria. Es un regulador en el desarrollo de la cicatrización hipertrófica y la formación de queloides, mientras que los niveles aumentados de TGF- β 3 se asocian con una cicatrización mejorada y una reducción de la formación de cicatrices.

Es proinflamatorio durante la fase inicial de la inflamación y recluta células inmunitarias tales como las células dendríticas inmaduras. Durante fases posteriores de la inflamación, exhibe efectos antiinflamatorios a través de la represión de la proliferación de linfocitos, la señalización de TLR y la activación de células dendríticas y macrófagos.

- INF- γ : Activa a los fagocitos y células presentadoras de antígenos, además incrementa la potencia de muchas de las acciones de las células endoteliales que incluyen: la adhesión de células T y extravasación a sitios de infección. Es secretado por células T activadas y tiene un papel importante durante la respuesta inmune adaptativa.

Además, se sabe que aproximadamente dos tercios de las citocinas conocidas exhiben propiedades antimicrobianas que responden en situaciones de pulpitis temprana. ⁽³⁹⁾

CICATRIZACIÓN DE TEJIDOS

Desde el punto de vista clínico, la cicatrización es un proceso que restaura el suministro de sangre, integridad, resistencia mecánica y función del tejido lesionado. Una de las funciones del proceso inflamatorio es la de inducir la cicatrización de los tejidos lesionados. Durante la cicatrización de la herida existe un acompañamiento activo entre las células inflamatorias y los fibroblastos, ⁽³⁹⁾ la cicatrización puede ocurrir por medio de una reparación o una resolución, la cual

es posible solo si la regeneración se logra. La resolución involucra la remoción de elementos inflamatorios de un tejido u órgano, lo que da como resultado que regrese a la estructura y función normal mediante la regeneración de células tisulares.⁽³⁾

Si los tejidos cicatrizan por regeneración o reparación depende de la disponibilidad de células necesarias y la presencia o ausencia de señales quimiotácticas para reclutar y estimular estas células. En el caso de una lesión a causa de una perforación a nivel de furca que afecta directamente al periodonto dental y en donde se busca la regeneración periodontal como un medio de cicatrización, éste requiere procesos mediante los cuales las fibras de colágeno se forman y se adhieren a una superficie, esta función se origina en un fibrocemento celular o acelular mixto o extrínseco recién formado. La reparación periodontal parece caracterizarse por una encapsulación fibrosa o adherencia de colágeno. Aunque las fibrillas de colágeno pueden tener una unión fisicoquímica por aproximación cercana. La reparación periodontal también puede comprender cemento intrínseco o cemento de reparación y resorción radicular o anquilosis que reemplaza la estructura dental con tejido conectivo y / o hueso.⁽⁴¹⁾

Mientras que el espesor, la estructura y la composición de la piel varían, la mucosa oral también difiere en estos aspectos en diferentes áreas, incluyendo la mucosa de revestimiento no queratinizado que contiene tejido conjuntivo y mucosa queratinizada y compuesta de un tejido conectivo denso unido al hueso subyacente. Ciertas áreas anatómicas de la cavidad oral también contienen células y tejidos especializados, incluyendo mucosa gustativa de la lengua y tejidos periodontales. Por lo tanto, la cicatrización de heridas en estos diferentes lugares puede tener características especiales que dependen de la anatomía y de las células específicas y los componentes tisulares que están implicados.

Otro factor a considerar, es que la mucosa oral también está bañada por saliva que tiene una composición molecular, microflora y humedad única que pueden promover el proceso de cicatrización de la herida, mientras que en la cicatrización de la piel ocurre en un ambiente seco y microbiológicamente distinto, y la superficie de la herida se cubre con una costra protectora.⁽⁴²⁾

A pesar de ciertas diferencias entre los tejidos de la piel y la mucosa oral, los principios generales y los eventos celulares y moleculares observados en sitios extraorales también se aplican a la cicatrización de heridas en tejidos orales.⁽⁴¹⁾

La cicatrización de las heridas de la mucosa bucal y dérmica procede de las mismas etapas, incluyendo hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación de la matriz de colágeno. Sin embargo, la cicatrización de heridas en la mucosa oral se distingue clínicamente de la cicatrización dérmica en términos de rapidez y falta de formación de cicatrices, es decir que las heridas orales cicatrizan mucho más rápido que en la piel. La producción de citocinas también disminuye en las heridas orales, incluyendo la disminución de la producción de IL-6 y TNFα.^(40,43)

Las citocinas pro-inflamatorias juegan un papel importante durante la cicatrización

de heridas. Desempeñan un papel importante en la proliferación de queratinocitos y células endoteliales, activación de neutrófilos, células NK, células T, células B y macrófagos en el sitio de la herida. El TNF-a se produce en las etapas iniciales de la lesión a concentraciones relativamente altas, estas concentraciones son importantes para los resultados de la curación. Sin embargo su rol depende de la concentración y duración de la exposición en el sitio de la lesión. A niveles bajos, el TNF-a estimula indirectamente la inflamación aumentando la producción de factores de crecimiento producidos por los macrófagos que ayudarán a la cicatrización. Sin embargo, a niveles más elevados, y con períodos de exposición prolongados de tiempo tiene un efecto perjudicial sobre la cicatrización. ⁽⁴⁰⁾

En el estudio de Szpaderska et. al se observaron niveles significativamente más bajos en el reclutamiento de macrófagos, neutrófilos y células T en las heridas orales frente a las cutáneas. El análisis por RT-PCR de la producción de citocinas inflamatorias demostró que las heridas orales contenían significativamente menos IL-6 que las heridas en la piel. Del mismo modo, el nivel de la citocina pro-fibrótica TGF-b1 fue menor en la mucosa que en las heridas de la piel. ⁽⁴³⁾

En heridas bucales y dérmicas excisionales de tamaño equivalente de tejidos modelo murino, los niveles reducidos de TGF-b1 se asocian con la mínima cicatrización de la mucosa oral. Schrementi et al. sugieren que los niveles alterados de TGF-b1 y -b3 juegan un papel clave en la curación privilegiada de la mucosa oral. En conjunto, estos estudios contribuyen a la conclusión de que la inflamación en las heridas de la mucosa oral es mucho menor que en las heridas dérmicas. ⁽⁴¹⁾

Los factores de crecimiento y citocinas secretadas por los macrófagos están implicados en la proliferación y migración de fibroblastos, células endoteliales y células de músculo liso en el área de la herida. La reducción de los macrófagos en las heridas de la mucosa oral sugiere la posibilidad de que el papel de los macrófagos es diferente en la piel del adulto y las heridas de la mucosa. Una posibilidad es que la saliva dentro de la cavidad oral, proporciona muchos factores de crecimiento necesarios, haciendo que la función de los macrófagos sea menos importante.

La cicatrización rápida y la ausencia de cicatrices en la mucosa oral están más directamente relacionadas con las características intrínsecas del tejido y no con factores ambientales como la temperatura, el flujo salival, la ausencia de un coágulo hemostático o la microflora. ⁽⁴³⁾

Por otro lado, el rol de los linfocitos T en las heridas no se conoce del todo, se ha demostrado que un nivel reducido de células T perjudica los resultados de la cicatrización. Las células CD4 + (células T auxiliares) han sido sugeridas para acelerar la cicatrización de la herida, mientras que las células CD8 + inhiben la cicatrización de heridas. Aunque la función de los linfocitos T en las heridas no se conoce bien, se ha demostrado que un nivel reducido de células T perjudica los resultados de la cicatrización. Se ha demostrado en estudios en modelos

experimentales con ratones deficientes en células T y B y han resultado en la formación disminuida de cicatrices cuando hay ausencia de linfocitos. ^(40,41)

El daño al tejido también altera el flujo sanguíneo normal, lo que resulta en isquemia. Las células de los tejidos son sensibles a los cambios en los niveles de oxígeno, y la disminución o aumento de la tensión de oxígeno en comparación con el estado normal provoca cambios fundamentales en las principales vías de señalización que regulan la proliferación celular. La hipoxia aguda a corto plazo tiene efectos beneficiosos en los primeros eventos de cicatrización de heridas. En particular, promueve la angiogénesis y activa las células del tejido conectivo, incluidas las células madre y los fibroblastos procedentes del tejido mesenquimal y adiposo, e induce su proliferación y matriz extracelular y la producción de factores de crecimiento. La isquemia crónica también causa aumento de la acumulación de colágeno y fibrosis, pero debido a la reducción de la estabilidad del colágeno y el aumento de la expresión de la proteasa, el tejido conectivo de la herida se vuelve mecánicamente débil y susceptible de ulceración. Por lo tanto, la condición hipóxica a corto plazo es uno de los mecanismos que promueven la proliferación celular y la formación temprana de tejidos de granulación, pero la tensión de oxígeno necesita ser restaurada al nivel normal rápidamente para permitir que sucesos posteriores de curación avancen apropiadamente.

En general, los fibroblastos son células ubicuas que se encuentran en prácticamente todos los tejidos, y se definen como células adherentes que tienen una capacidad para sintetizar y remodelar la matriz extracelular rica en colágeno. Su importancia en la cicatrización de heridas ha sido bien reconocida ya que invaden la matriz provisional de la herida, modulan la inflamación, la reepitelización y la revascularización y sirven como los principales productores y organizadores de tejido conectivo en la matriz extracelular importante para la reparación tisular.

En el tejido conectivo normal no lesionado, los fibroblastos encuentran pocas señales de su entorno y, por lo tanto, residen en un estado relativamente inactivo sin poder proliferar. En este estado, los fibroblastos están firmemente unidos a su matriz extracelular pericelular (nicho) y sintetizan, degradan y organizan lentamente la matriz extracelular para mantener la estructura tisular. Los fibroblastos pueden percibir cambios en la magnitud o dirección de la tensión mecánica en el tejido a través de adhesiones celulares-Matriz extracelular específicas mediadas por miembros de la familia de integrinas. Este mecanismo mecanosensor y permite a los fibroblastos modular la matriz extracelular para satisfacer las demandas funcionales cambiantes. Los fibroblastos activados pueden secretar prostaglandinas, que a su vez modulan la respuesta inflamatoria.

Tras la lesión, los fibroblastos cercanos a la herida entran en contacto con microbios que ahora tienen acceso al tejido y pueden interactuar directa o indirectamente con fibroblastos y regular sus funciones. En la cavidad oral, las moléculas presentes en la saliva también pueden tener acceso a los tejidos y a los fibroblastos.

- 1) Los fibroblastos se exponen a las células sanguíneas y los factores que llegan a la zona de los vasos sanguíneos dañados.
- 2) Los fibroblastos experimentan cambios en la tensión de oxígeno, ya que el suministro sanguíneo normal se altera.
- 3) El contacto célula-célula entre los fibroblastos se pierde rompiendo la señalización célula a célula.
- 4) El daño expone y libera moléculas de la matriz extracelular.
- 5) La lesión interrumpe la integridad mecánica del tejido y los fibroblastos detectan el cambio resultante en la tensión mecánica de la matriz extracelular.
- 6) Otras células del área de la lesión, incluyendo las células inflamatorias, epiteliales, vasculares, adiposas y neuronales, se activan para secretar o liberar factores que modulan las funciones de los fibroblastos, como las citocinas.
- 7) Los fibroblastos se exponen a nuevas proteínas como la fibrina y fibronectina ricas coágulo de sangre sustituye a la regular de colágeno rico en la matriz extracelular. ⁽³⁹⁾

Los fibroblastos activados pueden producir a su vez factores que promueven la reepitelización, incluyendo el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF o FGF7), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento / factor de dispersión de hepatocitos (HGF) y el factor de crecimiento transformante -b (TGF-b) el cuál puede desempeñar un papel en la modulación de la reparación, proporcionando un sistema de retroalimentación donde la epitelización controla la cicatrización del tejido conectivo y viceversa. En las heridas crónicas que no logran cicatrizar o durante la formación de cicatrices, este sistema de retroalimentación se ve alterado. ⁽⁴²⁾

El papel de los neutrófilos es importante para la descontaminación de la herida. Sin embargo, en ausencia de infección estos no son esenciales para la correcta cicatrización de heridas en la piel, incluso pueden llegar a ser perjudiciales ya que se ha demostrado que la disminución de los neutrófilos acelera el cierre de la herida en ratones normales y diabéticos. No tienen efecto significativo sobre la deposición de colágeno, la resistencia a la disrupción de la herida o la infiltración de macrófagos en las heridas de ratones neutropénicos en comparación con los grupos control según los estudios de Simpson & Ross. ^(40,44) Los neutrófilos activados liberan radicales de oxígeno, péptidos catiónicos, eicosanoides y proteasas que no sólo matan a los microbios sino que también pueden afectar a las células sanas del huésped. En general, una vez que las bacterias y/o el material extraño ha sido eliminado, los neutrófilos ya no son necesarios por lo que el huésped debe ser capaz de eliminarlos del sitio de la lesión, sin embargo, la remoción de los neutrófilos de la herida no debe iniciar una respuesta inflamatoria ni dañar el tejido sano. Por el contrario, los macrófagos son considerados como indispensables para una cicatrización adecuada, ya que estimulan la angiogénesis y la fibrogénesis mediante la producción de factores de crecimiento durante el proceso y son los encargados de la eliminación de los neutrófilos para la disminución de la respuesta inflamatoria inicial. El balance entre

los neutrófilos y los macrófagos es importante para alcanzar una cicatrización exitosa, ya que si el proceso inflamatorio se llegara a alterar el reclutamiento excesivo de neutrófilos y por lo tanto una cantidad similar o mayor de macrófagos produciendo más procesos inflamatorios debido al daño tisular local y la hipoxia resultando en un retraso importante en el proceso de cicatrización. ^(3,40)

Para iniciar rápidamente la reparación de la lesión del tejido conectivo mediante la formación de un tejido de granulación, las señales múltiples mencionadas anteriormente que ocurren al herir necesitan activar apropiadamente diversas funciones de fibroblastos. Este es un proceso muy complejo, y la regulación de la especificidad de las respuestas celulares a estas múltiples señales sigue siendo poco comprendida, pero probablemente depende de la concentración o abundancia de las señales de activación, la interacción entre múltiples señales simultáneas y el contexto celular, es decir, el tipo de célula y la etapa de diferenciación. ⁽⁶⁾

El tejido de granulación rico en células pasa después por una etapa de maduración y remodelación. Los fibroblastos responsables de la sustitución de la matriz extracelular provisional producen una nueva matriz rica en colágeno. ⁽⁴¹⁾

Las señales de activación necesitan iniciar la proliferación de fibroblastos, inducir a las células a modular sus adherencias a matriz extracelular y proporcionar indicaciones direccionales para permitir la migración celular al sitio de lesión lleno con el coágulo sanguíneo (también denominado matriz de herida provisional). Una vez que las células han emigrado en la matriz provisional de la herida, necesitan proliferar más y producir rápidamente nueva matriz extracelular de tejido de granulación para iniciar el proceso de reparación.

El tejido de granulación hiper celular primitivo de formación rápida sirve como almacén para la subsiguiente cicatrización del tejido conectivo. Los fibroblastos de tejido de granulación también participan en la regulación de otros procesos importantes para la cicatrización de heridas, incluyendo inflamación, re-epitelización e angiogénesis. El tejido de granulación finalmente se convierte en un tejido conectivo maduro por un proceso lento llamado remodelación de tejido que finalmente restaura la estructura y función del tejido conectivo. Este proceso también implica la diferenciación de los fibroblastos o sus progenitores en miofibroblastos productores de matriz extracelular y miofibroblastos contráctiles.

El nuevo tejido conectivo comienza a formarse aproximadamente 2-4 días después de la herida, y se le llama tejido de granulación debido a su aspecto granular cuando se examina visualmente. Se compone principalmente de componentes del coágulo sanguíneo, fibroblastos y sus células progenitoras que se han alojado en el área, nueva matriz extracelular de tejido conjuntivo producido por fibroblastos en las heridas, formadores de vasos sanguíneos nuevos y células inflamatorias.

Aproximadamente 7-10 días después de la lesión, la fase de tejido de granulación

se desplaza gradualmente hacia la fase de reorganización y remodelación de la cicatrización de heridas de tejido conjuntivo. ⁽⁴²⁾

La epitelización de las heridas se inicia unas horas después de la lesión. Las células epiteliales de la capa basal proliferan y migran a través del coágulo de fibrina y finalmente se sella la ruptura en el epitelio. Las células epiteliales de los tejidos gingivales normales usan receptores superficiales conocidos como integrinas para unirse a la laminina en la lámina basal. Para iniciar la migración, los queratinocitos expresan integrinas adecuadas para el entorno de la herida. La maduración del tejido de granulación conducirá a la regeneración o reparación (formación de cicatrices) de tejidos lesionados. ⁽⁴¹⁾

La angiogénesis está regulada en parte por fibroblastos que segregan factores proangiogénicos, incluyendo factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF o FGF-2) y TGF- β , y producen proteínas matriz extracelular, incluyendo fibronectina, colágeno y tenascina-C, para la migración de células endoteliales y la angiogénesis. ⁽⁴²⁾

PERFORACIONES DENTALES

La Asociación Americana de Endodoncistas (AAE) en el Glosario de Términos Endodónticos define a las perforaciones como comunicaciones mecánicas o patológicas entre el sistema de conductos radiculares y la superficie externa del diente. Pueden ser de origen patológico como en los procesos de resorción y/o caries, o puede ocurrir de manera accidental durante los procedimientos dentales.

De acuerdo con Kvinnsland et al, el 53% de las perforaciones dentales se producen durante la colocación de endopostes, es decir, tratamientos restaurativos después del tratamiento de conductos; mientras el 47% restante son inducidos durante el tratamiento endodóntico de rutina. En el 73% de todos los casos, las complicaciones se presentan en el maxilar superior y el 27% en el maxilar inferior. ⁽¹⁾

Los errores de procedimiento en donde se pueden incluir las perforaciones dentales, son los principales agentes causantes de dolor postoperatorio o lesiones perirradiculares persistentes. ⁽⁴⁵⁾ Se sabe que cerca del 7 - 12% de los retratamientos endodónticos presentan una perforación previa. Sin embargo se ha reportado el 56% de éxito en un tratamiento primario para las perforaciones diagnosticadas correctamente. ⁽⁴⁾

En un estudio clásico de cohorte prospectivo y observacional con tiempos de observación de 4 a 6 años (Fases 1 y 2 del Estudio de Toronto), el resultado en los dientes con perforación preoperatoria fue significativamente peor que sin perforación. La cicatrización ocurrió en sólo el 42% de los dientes con perforaciones, sin embargo debido a las condiciones del estudio es probable que los estadísticas sean mayores por ser una escuela de enseñanza. ⁽⁴⁶⁾

En los casos donde se han reportado perforaciones en furca, éstas son causadas por errores de procedimiento ⁽²⁾ que se pueden derivar como resultado de la falta

de conocimientos que conducen al uso incorrecto de fresas a alta velocidad durante la preparación del acceso endodóntico y/o durante la localización de conductos radiculares, incluso con la utilización del instrumental adecuado éstas se pueden producir teniendo un alto índice en cámaras pulpares calcificadas afectando mayormente a la población adulta.

Fuss & Trope realizaron una clasificación que puede ayudar al clínico a identificar y seleccionar una estrategia de tratamiento:

- Perforación recién realizada: Es tratada inmediatamente o poco después de la aparición en condiciones asépticas, tiene buen pronóstico.
- Perforación antigua: No ha sido previamente tratada con probable infección bacteriana, pronóstico reservado.
- Perforación pequeña (menor a una lima K # 20) - El daño mecánico al tejido es mínimo con una buena calidad de sellado, tiene buen pronóstico.
- Perforación grande – Tiene un daño significativo del tejido y dificultad obvia para poder proporcionar un sellado adecuado por contaminación con saliva o filtración coronal a lo largo de la restauración temporal, pronóstico reservado.
- Perforación coronaria – En dirección coronal al nivel del hueso crestral y unión epitelial con daño mínimo a los tejidos de soporte y fácil acceso, tiene buen pronóstico.
- Perforación de la cresta - En el nivel de la inserción epitelial en el hueso crestral, tiene un pronóstico reservado.
- Perforación apical - apical al hueso crestral y la unión epitelial, buen pronóstico.
- En los dientes multirradiculares con perforación en furca, el pronóstico difiere de acuerdo con varios factores.

Las perforaciones dentales se identifican principalmente por un sangrado profuso debido a la comunicación con el ligamento periodontal y dolor súbito en el momento en que se provoca, aunque pueden haber excepciones, por lo que se deben considerar todos los métodos y herramientas de diagnóstico clínico disponibles cuando se tiene la sospecha de la presencia de una perforación; por ejemplo: radiografías con angulaciones diferentes e instrumentos radiopacos para identificar la dirección de la comunicación, aditamentos con magnificación como el microscopio o lupas para una mejor visualización, y en el caso de perforaciones radiculares, el localizador de ápices parece ser una herramienta bastante confiable e incluso el uso de Tomografía computarizada de haz cónico puede ser útil en casos donde se interpongan estructuras que impidan la fácil visualización. ⁽¹⁾ El dolor está relacionado con la intensidad del daño tisular, el resultado del tratamiento depende más de la persistencia de la fuente de lesión, por ello la importancia de un diagnóstico oportuno. ⁽⁴⁵⁾

El principal paso para iniciar el tratamiento es controlar la hemorragia para obtener mejor visibilidad durante la preparación y colocación del material que sellará la comunicación de forma permanente. Para conseguir la hemostasia se recomienda

la presión constante o el uso de hemostáticos de colágeno, sulfato de calcio, o la aplicación de hidróxido de calcio.

En general, se requiere de las habilidades del clínico para obtener un buen manejo y control del material que se utilizará durante el tratamiento evitando en lo posible su extrusión y así obtener una reparación más rápida. ⁽¹⁾ El grado de destrucción del hueso y el defecto resultante que rodea a la perforación son factores que determinarán la elección del tratamiento. ⁽²⁾ Las perforaciones de mayor tamaño, hacen que el control del material sea más dificultoso y con un mayor riesgo de extrusión a los tejidos periodontales. Cabe mencionar que el tratamiento quirúrgico se debe evitar en lo posible, ya que puede provocar una mayor pérdida de inserción periodontal, inflamación crónica, y la formación de bolsas periodontales en la zona de furca.

Las perforaciones en la furca de dientes multirradiculares son generalmente de forma redonda, mientras que en porciones radiculares son ovoides y se producen comúnmente durante los procedimientos de instrumentación de conductos. ⁽¹⁾ Las perforaciones radiculares a niveles más apicales tendrán un mejor pronóstico comparado con las porciones cervicales, ya que muchos de estos pierden la posibilidad de ser restaurados como consecuencia de la destrucción de la inserción periodontal o son susceptibles a una infección bacteriana ⁽⁸⁾ provocando inflamación crónica y/o dolor.

Existen factores que son importantes para definir el pronóstico del diente perforado, entre ellos: El lapso de tiempo entre la realización de la perforación y un tratamiento adecuado, el tamaño de la perforación, su localización en relación con el surco gingival además de la severidad del daño inicial en los tejidos periodontales. La relación entre el tiempo de la realización de una perforación, su diagnóstico y el tratamiento será el factor más importante para el pronóstico dental, por lo que es importante reconocer signos o síntomas que puedan indicar la presencia de una perforación ya existente o de reciente creación. ^(1,8)

BIOMATERIALES PARA EL SELLADO

El resultado del tratamiento de perforaciones depende en gran parte del material de elección para el sellado. ⁽⁴⁷⁾

Los materiales para el tratamiento y/o reparación de perforaciones que más han sido utilizados a lo largo de la historia han sido la amalgama, cemento a base de óxido de zinc-eugenol, hidróxido de calcio, gutapercha, Ionómero de vidrio modificado con resina, IRM, resina compuesta, SuperEBA & MTA. ^(1,8)

Un biomaterial ideal utilizado en endodoncia debe estimular y modular el proceso de biomineralización para sellar adecuadamente el margen de un defecto dental, de modo que la recién formada barrera de tejido mineralizado que puede proteger de las bacterias y sus toxinas. ⁽¹²⁾ Cualquier material que entre en contacto con los tejidos vivos tendrá una reacción y este va a poder clasificarse en 4 tipos basándose en sus respuestas tisulares: casi inerte (provoca una interacción mínima en tejidos circundantes), poroso, reabsorbible o bioactivo. ⁽⁴⁸⁾

Hench et. al. definen a un material bioactivo como aquel que provoca una respuesta biológica específica resultando en la formación de un enlace de unión con los tejidos vivos.⁽⁴⁷⁾ Si se elige la implantación de un material casi inerte en el cuerpo, la superficie del material se recubre inmediatamente con proteínas derivadas de la sangre y de los líquidos intersticiales. Es a través de esta capa de proteínas adsorbidas que las células detectan superficies extrañas, lo que provoca la activación del mecanismo de defensa del huésped que tratará de encapsular el material con el fin de aislarlo de los tejidos circundantes. Lo que ocurre contrariamente con los materiales bioactivos, estos crean un ambiente favorable para la osteogénesis y la adhesión de células vivas al material.⁽⁴⁸⁾

Los materiales biológicamente activos, promueven la regeneración tisular por adhesión a tejidos blandos y duros del cuerpo humano, poseen propiedades de señalización celular y de instrucción molecular por medio de ligandos funcionalizados o incorporando factores de crecimiento para regular la proliferación, migración, diferenciación de célula, expresión de proteínas y procesos de mineralización.⁽⁴⁷⁾

La creación de un ambiente favorable para la reparación^(49,50) será proporcionado según las propiedades fisicoquímicas del material utilizado, por ejemplo:

- Buen sellado.
- No reabsorbible / Insoluble en contacto con fluidos, es decir, que permanezca al estar en contacto con humedad o fluidos no cambie sus propiedades ni su sellado o adaptabilidad.
- Buena estabilidad dimensional para evitar su extrusión.
- Inducir la osteogénesis y cementogénesis.
- No cancerígeno-tóxico.
- Que se pueda adquirir fácilmente.
- Bajo costo.

Los dos factores parecen ser los más importantes en relación con la reparación de la perforación clínica son: la selección del material apropiado y el uso de una matriz.⁽¹⁾

Desde 1979 Bergenholtz et al. describían una respuesta desfavorable a materiales de sellado extruidos a través de los defectos de la perforación.⁽⁴⁾ Una de las funciones principales sobre la elección de usar una matriz interna durante el tratamiento es evitar en lo posible la extrusión del material a los tejidos circundantes, ya que esto complica la reparación causando más lesión al ligamento periodontal. Sin embargo se sabe que el MTA es biocompatible y no afecta la cementogénesis ni la regeneración a pesar de su extrusión en los tejidos perirradiculares.^(6,8)

Existe una variedad de barreras reabsorbibles (por ejemplo, colágeno, aloinjerto de hueso desmineralizado liofilizado, hidroxiapatita, Gelfoam (Pfizer, New York, NY, EE.UU.) o sulfato de calcio, es bioreabsorbible en aproximadamente 4

semanas, dependiendo de la densidad del material, el cual debe ser depositado en el defecto. Cuando se requiere el uso de una matriz interna los materiales de colágeno y sulfato de calcio se emplean mejor debido a la facilidad de manejo, la investigación y los resultados clínicos observados. ⁽¹⁾

- El colágeno, como Collacote (Sulzer Dental, Carlsbad, CA, EUA), es biocompatible, fácil de manejar, proporciona una hemostasia rápida (2-5 min) y es reabsorbible en 10 a 14 días. El material se corta en pedazos pequeños y se coloca uno tras otro en la cripta ósea hasta que alcanza el ligamento periodontal. Como el material será absorbido, el colágeno debe permanecer dentro de los límites del hueso. El uso junto con la odontología adhesiva no es recomendable ya que adsorbe la humedad y contamina la interfaz restauradora. ⁽³⁰⁾
- El hueso liofilizado descalcificado, biocompatible, relativamente no tóxico, fácil de obtener y usar, relativamente barato, es completamente degradado durante el proceso de reparación y una excelente barrera para retener el material de sellado, pero como todos los demás materiales que han sido estudiados para reparar defectos de perforación, cumple algunos pero no todos los criterios para un material de reparación ideal. ⁽²⁰⁾
- El sulfato de calcio es biocompatible, tiene un efecto hemostático. Después de fijar el material, es importante limpiar con puntas ultrasónicas las paredes dentinarias. A medida que se endurece, se puede limpiar y utilizar para procedimientos de unión de dentina, mejorando el sellado. ⁽¹⁾ Se ha utilizado también como sustituto óseo en defectos. Según Bahn, actúa como un relleno de espacio, y la ventaja más importante de su uso es su tasa natural de reabsorción, que se compara estrechamente con la tasa de crecimiento de hueso nuevo en un defecto. Por lo tanto, su uso como matriz interna bajo el material reparado de perforación contaminada defectuosa podría mejorar la curación del tejido dañado. ⁽³⁰⁾

MATERIALES BIOCERÁMICOS

MTA

Una característica que ha diferenciado al MTA (Agregado de Trióxido Mineral) de otros materiales, es que tiene un gran potencial para facilitar la cicatrización de los tejidos, promover la adhesión celular, la proliferación de células del ligamento periodontal y la regeneración del cemento gracias a que permite la fijación de cementoblastos, el crecimiento y la producción de una matriz mineralizada además de la expresión de proteínas, por lo que es considerado como un material cementoconductor / cementoinductor ⁽²⁶⁾ obteniendo así la popularidad merecida por encima de otros materiales gracias a sus propiedades en donde radica principalmente promover la cementogénesis, proceso similar a la osteogénesis, en donde se requiere de la acción regulada de células especializadas cementoblastos, osteoblastos y fibroblastos indispensables para la reparación. ⁽⁵¹⁾

La patente original de MTA registrada en 1995 declaró que el MTA consiste en 50-75% de peso de óxido de calcio y 15-25% de dióxido de silicio. Estos dos componentes comprenden entre 70 y 95% del cemento. Cuando se mezclan estas

materias primas, producen silicato tricálcico, silicato dicálcico, aluminato tricálcico y aluminoferrita tetracálcica. ⁽⁴⁸⁾ El Silicato es su compuesto principal, aluminato tricálcico, sulfato de calcio, silicato tricálcico óxido de mineral y óxido de bismuto. Mientras que el líquido se compone únicamente de agua destilada. Inicialmente se introdujo como material de retro obturación en cirugía periapical, ^(27,52) hoy en día es indicado en muchos contextos clínicos, que incluyen principalmente: Reparación de perforaciones dentales, incluyendo casos de reabsorción (interna / externa), tratamiento de ápices inmaduros (Apexogénesis / Apexificación), como tapón apical etc. Sus beneficios han sido demostrados anteriormente en varios modelos animales, incluyendo monos Rhesus, perros, ratas y/o ratones, posteriormente Nair et al. confirmaron estos beneficios con modelos humanos y destacó que en base a los resultados el MTA debería ser considerado como el nuevo estándar de oro en el tratamiento para el recubrimiento pulpar y perforaciones dentales gracias a su buen sellado y biocompatibilidad. Sin embargo, sigue manteniendo algunas desventajas como la dificultad de manipulación, tiempo de fraguado y el costo. ^(15,29)

La presentación comercial consta de un polvo y un líquido (agua estéril). Las partículas hidrófilas del polvo se mezclan con el agua estéril según las indicaciones del fabricante (3:1). La hidratación del polvo conduce a la formación de una mezcla de consistencia arenosa que se solidifica gradualmente en un lapso aproximadamente de 4 a 6 horas mientras el pH se eleva de 10.2 a 12.5 después de la mezcla, permaneciendo sin cambios posteriores. Las características del agregado dependen del tamaño de las partículas, la proporción polvo-líquido, la temperatura de ajuste, la presencia de agua durante el ajuste, y la presencia de aire atrapado. Las velocidades de nucleación (etapa 5) pueden ser diferentes debido a la complejidad de los componentes, y algunas partes pueden formar productos de hidratación más rápidamente que otras. ⁽²⁷⁾ La humedad extiende el tiempo de fraguado inicial de 2 h a 45 min, y se ha demostrado que la resistencia a la compresión aumenta en presencia de humedad hasta 21 días. ⁽¹³⁾

También se han estudiado los efectos del pH sobre la configuración del MTA, ya que se sabe que la Inflamación pulpar y periapical generalmente disminuye el pH del tejido a aproximadamente a 5.5, entonces las propiedades de cristalización difieren cuando MTA entra en contacto con tejidos inflamatorios (pH bajo), tal como sucedería en caso de una perforación dental. Por medio de pruebas de microdureza en muestras tomadas a un pH de 5 se ha comprobado que la mezcla tiene una dureza significativamente más baja que en muestras a pH más altos o alcalinos. ⁽²⁴⁾ Los cambios en el pH del medio que lo rodea podrían afectar el sellado y las propiedades fisicoquímicas de MTA. Un pH inferior a 5,4 (ambiente ácido) afecta negativamente a la resistencia de unión entre MTA y la dentina, se reduce la dureza superficial del MTA, la compresión y resistencia diametral, mientras que por el contrario un pH de 8,4 (ambiente alcalino) registra la mayor resistencia de unión. ⁽⁵³⁾

BIODENTINE

Biodentine es un cemento a base de silicatos de calcio con propiedades mecánicas similares a la dentina que ha sido considerado una excelente alternativa, por poseer propiedades similares al MTA mejorando incluso algunas de ellas. Tiene un efecto positivo sobre las células vitales de la pulpa (es un material bioactivo) y promueve la formación de dentina reparadora.

La presentación comercial disponible consiste en un polvo y líquido.

- El polvo contiene: silicato tricálcico (3CaO), óxido de circonio (SiO_2), Silicato dicálcico (2CaO), así como Carbonato de calcio (CaCO_3), adicionado el óxido de circonio (ZrO_2) que sirve como medio de contraste.
- El líquido se compone principalmente de agua con la adición de cloruro de calcio (CaCl_2), que se utiliza como un acelerador de fraguado y un polímero hidrosoluble, sulfato de calcio hidratado ($2\text{H}_2\text{O}$).^(6,52)

Para realizar la mezcla, el líquido se deja caer en una cápsula desechable que contiene polvo y luego se mezcla con un amalgamador durante 30 segundos.⁽²⁸⁾

La reacción del polvo con el líquido conduce al endurecimiento del cemento durante la hidratación del silicato que conduce a la formación de un gel de silicato de calcio hidratado (gel CSH) e hidróxido de calcio. Tiene un tiempo de fraguado que va de 10 a 12 minutos gracias al cloruro de calcio añadido y posee una alta resistencia debido a la baja cantidad de agua en el cemento, debido a la adición de un polímero soluble que tienen la función de actuar como un agente reductor de agua ofreciendo así un producto homogéneo, denso, y con una resistencia maximizada comparado con el MTA.^(29,51) También posee ciertas propiedades para la inhibición del crecimiento de microorganismos y la desinfección de la dentina, probablemente por la liberación de iones de hidróxido de calcio y el aumento del pH a 12.5 durante el fraguado.

Este material es utilizado como sustituto de dentina, es útil como material de recubrimiento pulpar directo o indirecto, en casos de tratamiento de dientes inmaduros (apexificación/apexogénesis), tapón apical, como material de retro obturación en cirugía periapical y también está indicado para la reparación de perforaciones dentales. En este último punto, la calidad y la durabilidad de la interfaz es un factor clave para la supervivencia de un material en condiciones clínicas. Gunesser et al. demostraron que es un buen material de reparación, incluso después de haber sido expuesto al NaOCl, clorhexidina y solución salina, ya que la adherencia mecánica de Biodentine parece ser por un proceso físico del crecimiento de cristales dentro de túbulos dentinarios que funcionan como un anclaje micromecánico. Posiblemente por intercambios de iones entre el cemento y los tejidos dentales, se sabe que aumenta la secreción de TGF- β 1 (factor de crecimiento) a partir de células de la pulpa, causa angiogénesis, el reclutamiento de células progenitoras, la diferenciación celular y la mineralización.⁽²⁹⁾

Biodentine causa una reacción inflamatoria moderada inicial en los tejidos. Sin embargo, esta reacción se reemplaza gradualmente por tejido capsular que

contiene haces de fibra de colágeno grueso y fibroblastos, esenciales para la reparación.

En cuanto al mecanismo de acción de estos materiales bioactivos, las etapas de reacción 1-5 conducen a la liberación rápida de especies iónicas solubles y formación de un gel de sílice hidratado poroso y una bicapa de apatita carbonatada policristalina sobre la superficie de vidrio.

- Etapa 1 - Hidrólisis e intercambio iónico: El intercambio iónico se produce después de la hidratación de las partículas de silicato cálcico, con intercambio de iones de calcio (Ca^{2+}) + iones hidrogeno (H^+) + o hidronio (H_3O^+) + iones de la solución acuosa de la mezcla, para formar una interfaz sólido-líquido. La reacción de iones de calcio (Ca^{2+}) + con iones hidroxilo (OH^-) derivados del agua da como resultado la formación de Hidróxido de Calcio, lo que produce un ambiente altamente alcalino. Esto se produce inmediatamente después de la hidratación del cemento y hay una liberación continua de iones de Calcio y tetrayoduro de Azufre (Si^{4-}) y cantidades menores de iones de Aluminio (Al^{3-}) + Hierro (Fe^{3-}) + Sulfato (SiO_4), dependiendo del material.
- Etapa 2 - Formación de silicato cálcico hidratado: El intercambio de cationes aumenta la concentración de iones hidroxilo de la solución. La disolución de iones de Hidrogeno (OH^-) da como resultado la hidrólisis del grupo Sulfato (SiO_4^-) en el medio alcalino y como consecuencia una fase amorfa de hidrato de silicato de calcio sobre una superficie de partículas minerales.
- Etapa 3 - Unión de silicato de calcio hidratado con iones de calcio.
- Etapa 4 - Precipitación de fosfato de calcio amorfo (Re-mineralización).
- Etapa 5 - Nucleación y transformación del fosfato cálcico amorfo en apatita carbonatada.

Se aumentan la adsorción de proteínas y factores de crecimiento (etapa 6), lo que implica la llegada de macrófagos para limpiar el sitio, iniciar la reparación del tejido (etapa 7) y promover la adhesión (etapa 8), la proliferación y la diferenciación de osteoblastos de células madre mesenquimales pluripotenciales (etapa 9). La deposición de una matriz de colágeno extracelular (etapa 10) y subsiguiente mineralización de la matriz de colágeno depositada por los osteoblastos (etapa 11) sigue, dando como resultado finalmente osteocitos maduros encerrados en una matriz de apatita colágeno-carbonatada. El mecanismo exacto no está claro, pero puede deberse a la adsorción selectiva de proteínas séricas en la superficie de los materiales bioactivos. ⁽⁴⁸⁾

Holland et al. han propuesto que el óxido de calcio en MTA reacciona con fluidos de tejido para formar Hidróxido de calcio, que a su vez puede fomentar la deposición de tejido duro. Este estudio se realizó para observar la reacción de los tejidos apicales de los dientes de los perros tras el relleno del conducto radicular con gutapercha y triglicérido mineral (MTA) o un ionómero de vidrio (Ketac-Endo) como sellador. Los resultados no mostraron reacción inflamatoria del tejido apical

y cierre total del foramen apical de todos los dientes sellados con MTA. Los dientes sellados con Ketac-Endo mostraron dos casos de cierre parcial y diferentes grados de reacción inflamatoria crónica. En conclusión, el MTA exhibió mejores propiedades biológicas que Ketac-Endo (Ionómero de vidrio).⁽⁵⁴⁾

Se siguen comercializando nuevos cementos biocerámicos que prometen ser potentes alternativas al MTA, entre ellos:

BIOAGGREGATE

Es considerado como una versión modificada del MTA. Es un material a base de silicato cálcico libre de aluminato, con niveles muy bajos de contaminación. Consta de una presentación en polvo que contiene Silicato tricálcico (Ca_3SiO_5), silicato dicálcico (Ca_2SiO_4), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10} [\text{PO}_4]_6 [\text{OH}]_2$), óxido de silicato de calcio ($\text{Ca}_3 [\text{SiO}_4] \text{O}$), óxido de tantalio (Ta_2O_5), silicato de fosfato cálcico ($\text{Ca}_2\text{SiO}_4 \cdot 0.5\text{Ca}_3 [\text{PO}_4]_2$) y el líquido que contiene agua destilada.

El fabricante afirma que Bioaggregate se produjo bajo condiciones controladas para crear un biomaterial cerámico sin contaminación y libre de aluminio. El polvo se mezcla con agua desionizada se forma una red nanocompuesta de gel de hidrato de silicato de calcio y $\text{Ca} (\text{OH})_2$. El gel de hidrato de silicato de calcio con la hidroxiapatita forma un sellado hermético a los fluidos en el sitio de aplicación, durante 2-5 min antes de la aplicación, lo que da un tiempo aproximado de trabajo. Finalmente, el Bioaggregate crea precipitados que se asemejan a la hidroxiapatita.

El fraguado completo dura aproximadamente 4 h (relación polvo / líquido = 1 g / 0,38 mL); Por lo tanto, se recomienda colocar la restauración permanente después. La capacidad de sellado de Bioaggregate es comparable a la MTA y superior a la amalgama de plata. Tiene un fuerte efecto antibacteriano y propiedades antifúngicas (contra *Enterococcus faecalis* y *Candida albicans*, respectivamente), además de la capacidad de formación de tejidos duros como MTA.⁽⁵⁵⁾

ENDOSEQUENCE ROOT REPAIR

Es un cemento premezclado que se ha producido como una pasta lista para usar con una aplicación y manejo más fácil en comparación con MTA. La presentación comercial es una pasta lista para usar compuesta de silicatos de calcio (Ca_2SiO_4), fosfato de calcio monobásico ($\text{Ca} [\text{H}_2\text{PO}_4]_2$), óxido de zirconio, óxido de tantalio (Ta_2O_5), entre otros agentes espesantes.⁽⁵⁵⁾ Según el fabricante, tiene un tiempo de trabajo de más de 30 minutos y aproximadamente un tiempo de fraguado de 4 horas.⁽¹²⁾

La humedad ambiental aumenta el tiempo de fraguado y reduce la microdureza.⁽⁵⁵⁾ Sin embargo, presencia de humedad es necesaria para que el material se

endurezca. Tiene un pH aproximado de 12.4, ⁽¹²⁾que es probablemente el factor responsable de sus propiedades antibacterianas durante la reacción de fraguado, pero en un ambiente ácido pueden resultar en microestructuras más porosas y menos cristalinas afectando la adaptabilidad y el sellado.

La expresión de osteoblastos humanos (MG63) en el material Endosequence Root Repair (ERRM) comprueba que la citotoxicidad y las expresiones de citocinas en respuesta al material son similares a los de MTA. Sin embargo, en algunos estudios se demuestra que ERRM reduce la viabilidad y la actividad de fosfatasa alcalina del osteoblasto humano, indispensable para la inducción y formación de hueso. Las propiedades antibacterianas del ERRM frente a *Enterococcus faecalis* son similares a las del MTA, atribuidas a un pH alto durante el establecimiento del material.

Wang et. al realizaron un estudio *in vivo* comparando el efecto de reparación después de una cirugía radicular, obturada con MTA y ERRM en un modelo animal usando CBCT y micro CT. Los resultados mostraron que ERRM logró una mejor respuesta de cicatrización del tejido adyacente a la superficie de la raíz reseca histológicamente y una tendencia de cicatrización superior en comparación con MTA, cuando se detectó por CBCT y micro-CT. ⁽⁵⁶⁾Esto puede deberse a que ERRM tiene mejores propiedades minerales de inducción y conducción de tejidos, acelerando así la deposición de tejido similar al cemento en la superficie de la raíz, acompañado por un tejido similar al ligamento periodontal y hueso. Sin embargo, no se pudo detectar ningún efecto de curación superior sobre el MTA cuando se usaron radiografías periapicales. Se necesitan más estudios para apoyar estos resultados. ⁽⁵⁵⁾

iROOT FS

Es uno de los materiales biocerámicos de la serie iRoot desarrollados para la reparación permanente del conducto radicular. IRoot FS ha mejorado las propiedades de manejo y los tiempos de ajuste más cortos (Brasseler USA, Savannah, GA). IRoot FS se solidifica completamente en 1 hora a 37 ° C en 100% de humedad. Tiene una biocompatibilidad similar con iRoot BP Plus y ProRoot MTA. ⁽¹²⁾

THERACAL

Promovido como un cemento de recubrimiento pulpar con una capacidad para estimular precipitados de tipo apatita y puente dentinario. Es considerado como un cemento radiopaco de curado modificado con resina. Su contenido es a base de cemento Portland tipo III, vidrio de estroncio, sílice ahumada, sulfato de bario (BaSO₄), circonato de bario (BaZrO₃) y Bis- GMA y PEGDMA que contienen resina.

Comercialmente disponible como cemento fluido listo para el uso. El cemento se aplica directamente en el sitio operativo y se cura por luz durante 20 s hasta 1 mm de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La hidratación de la fase de silicato de calcio en TheraCal es más lenta que Biodentine, por la absorción de humedad ambiental, lo que idealmente debería usarse en un ambiente seco. La contracción del material a base de resina y la posterior falla del enlace podría ser otro problema con el uso de este material. ⁽⁵⁵⁾

CEMENTOS ADHESIVOS

Los sistemas adhesivos son un grupo de biomateriales que constituyen uno de los puntos más exigentes dentro de los protocolos clínicos de restauraciones estéticas.

Los sistemas adhesivos actuales pueden clasificarse fácilmente en:

- Un solo paso: Como su nombre lo indica son de una sola aplicación en donde se aplica un adhesivo ácido auto-grabante.
- A dos pasos:
 - No autograbables: grabado ácido y adhesivo.
 - Autograbantes:
 - Primer ácido autograbables y bonding.
 - Compuesto acuoso y sistema adhesivo para el grabado del adhesivo.
- A tres pasos: grabado, primer y bonding.

Los cementos de Ionómero de vidrio fueron desarrollados a finales de los años 60s y han sido utilizados para reparar perforaciones y cavidades hechas debido a resorciones radiculares. Se ha comprobado su grado de biocompatibilidad con los tejidos periodontales en casos reportados con defectos en furca y cultivos con fibroblastos humanos. ⁽⁵⁷⁾

Las propiedades del cemento de Ionómero de vidrio son adecuadas para la reparación de las lesiones subgingivales: es biocompatible, se adhiere a la dentina y al cemento, libera fluoruro y tiene un coeficiente de expansión térmica bajo. Sin embargo, la cantidad de humedad en la superficie dentinaria puede ser una dificultad para conseguir la adhesión del material y sellar correctamente la comunicación. También se debe considerar que una superficie de dentina desecada provoca el colapso de las fibras de colágeno, reduce la penetración de la resina y crea poros debajo del material de restauración. ^(14,57)

- Componentes de la Base: polvo de vidrio sílice calcio, flúor, aluminio.
- La solución acuosa con ácido: policarboxílico (40-45%).

Los Ionómeros modificados con resinas aparecieron a fines de los 80's.

- Fotopolimerizables.
- Autopolimerizables. ⁽³³⁾

Los Ionómeros de vidrio modificados con resina, tales como Geristore (DenMat, Santa María, CA, USA), pueden usarse para la reparación de perforaciones, específicamente cuando hay comunicación entre el sitio de perforación y la cavidad oral. Geristore es un Ionómero de resina para la reparación de caries radicular y erosiones cervicales, perforaciones y defectos de reabsorción. Varios estudios de casos clínicos usando Geristore en sitios de perforación han reportado resultados prometedores. ⁽¹⁾

Las ventajas del Ionómero a base de resina es que poseen insolubilidad a fluidos orales, mayor adherencia, alta resistencia, contracción de bajo curado, baja expansión térmica y liberación prolongada de flúor. Se ha demostrado la formación de una adherencia del tejido epitelial y del tejido conectivo al Ionómero de resina, esto se traduce a un avance significativo en la capacidad del sellado para la reparación de perforaciones dentales en furca. ^(33,58)

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA Y ANÁLISIS

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se recurrió a la búsqueda de literatura digital por medio de un motor de búsqueda SMD Journals, abarcando las revistas científicas más importantes en el área de Endodoncia como son : JOE, IEJ, OOO, Endodontic topics, entre otros.

Se buscó información en literatura impresa en libros relacionados a los conceptos básicos de inflamación y el rol de las células inmunes en las respuestas celulares que se desencadenan por un daño tisular provocado por un trauma mecánico, en éste caso, causado por una perforación que afecta el periodonto dental.

Por lo tanto, en esta revisión se incluye información sobre las estadísticas y pronósticos de las perforaciones dentales en furca y cómo el diagnóstico y el tratamiento mediante la elección de ciertos materiales utilizados para su sellado puede influir en el rol inflamatorio e inmunológico para la reparación de los tejidos dañados.

DISCUSIÓN

Los neutrófilos son las células más importantes dentro de la respuesta inmune inmediata, son reconocidos por ser la primera línea de defensa del cuerpo ante una lesión para prevenir la infección y promover la descontaminación de la lesión. Pero debe existir un balance entre neutrófilos y macrófagos para la obtención de buenos resultados de cicatrización de heridas. Si el proceso inflamatorio se altera de tal manera que el reclutamiento de neutrófilos se incrementa, esto puede estimular un mayor reclutamiento de macrófagos para eliminar el exceso de neutrófilos. El resultado final de la inflamación excesiva es daño local del tejido, la hipoxia, y finalmente, la curación retrasada. ^(3,43)

Estos hallazgos demuestran que el papel de los neutrófilos en heridas sin infección no tienen mucha importancia si no que contrariamente pueden llegar a ser perjudiciales debido al reclutamiento celular excesivo y la muerte rápida provocando exudado y aumento en la inflamación. ⁽⁵⁹⁾ Simpson y Ross concluyeron que no hay diferencias discernibles del contenido de fibrina o su distribución en las heridas de ratas neutropénicas y de control, esto confirma la poca participación que tienen en la reparación de heridas no infectadas. ⁽⁴⁴⁾

La disminución de la inflamación es clave en la reparación de tejido. Por ejemplo, la cicatrización de heridas en los diabéticos muestran una mayor reacción inflamatoria, un desequilibrio de proteasas y una angiogénesis retrasada o deficiente. Las heridas de las personas diabéticas contienen una abundancia de neutrófilos, pero presentan un deterioro significativo en la descontaminación bacteriana. La respuesta inflamatoria exagerada pero ineficaz crea una destrucción adicional del tejido, y la resolución de la reparación se retrasa. Junto con el aumento del contenido de células inflamatorias, las citocinas y quimiocinas son abundantes en las heridas de las personas diabéticas. Estos mediadores inflamatorios crean una circunstancia de excesiva apoptosis celular. ^(43,59)

Estos resultados sugieren que los neutrófilos demoran el cierre normal de la herida y puede contribuir al deterioro de la cicatrización en individuos diabéticos.

La progresión y el tipo de infiltrado inflamatorio está directamente asociado con el grado de respuesta del huésped a las sustancias liberadas por los materiales. Las células inmunitarias producen y liberan varias citocinas y factores de crecimiento, que ejercen un papel activo en la cascada compleja y coordinada de eventos celulares y moleculares implicados. ⁽¹⁷⁾

La perforación en furca de dientes multiradiculares da lugar a una reacción inflamatoria del periodonto que puede conducir a la pérdida irreversible de la inserción de fibras en el ligamento periodontal, dicha exposición puede aumentar la susceptibilidad a la infección bacteriana que es una complicación latente que puede reducir drásticamente el pronóstico, de igual manera ocurre si la perforación no está correctamente sellada con un cemento biocompatible.

Se han utilizado muchos materiales diferentes para reparar estos defectos, pero ninguno cumple los criterios de un material de reparación ideal que incluya un excelente sellado con buena adaptación, biocompatibilidad y una excelente

capacidad de inducir la regeneración selectiva del tejido lesionado, sin embargo las nuevas generaciones de materiales biocerámicos ⁽⁴³⁾ como Biodentine (Septodont, Saint Maur des Fosses, France), Bioaggregate (Innovative Bioceramics, Vancouver, Canada), Endosequence root repair material (Brasseler USA, Savannah, GA, USA), calcium-enriched mixture cement (BioniqueDent, Tehran, Iran), y TheraCal (Bisco, Schamburg, IL, USA) proporcionan mejoras en las propiedades para lograr obtener una reparación deseable en la zona de perforación comparando con materiales utilizados en el siglo pasado. ⁽⁵⁵⁾

El uso de una matriz interna para la reparación de perforaciones de gran tamaño resulta una buena opción para evitar la extrusión de los materiales utilizados para el sellado ya que puede impedir el éxito independientemente del material seleccionado por reacción a un material extraño. ⁽⁴⁾La respuesta inflamatoria prolongada provoca la liberación excesiva de una serie de mediadores inflamatorios que exacerban la respuesta y promueven la destrucción del mismo tejido para retrasar la reparación. Algunos estudios han demostrado que MTA no requiere del uso de una matriz ya que tiene una excelente tolerancia en contacto con tejidos e induce la formación de tejido mineralizado. ^(6,8,30)

La elección del material reparador se basa en el acceso técnico al defecto, la capacidad de controlar la humedad y las consideraciones estéticas. Como se discutió anteriormente, en la mayoría de los casos el MTA es el material restaurador de elección. En algunas indicaciones específicas, MTA tiene desventajas y debe darse preferencia a otros materiales. La principal desventaja del MTA, es su tiempo de fraguado de aproximadamente 3 a 4 horas, comprometiendo su aplicación en casos supracrestales. ⁽¹⁾ Biodentine mejora el tiempo de fraguado y lo convierte en una poderosa alternativa al MTA en ciertos casos, sin embargo también tiene pequeñas desventajas como el costo y el equipamiento. El MTA ha sido investigado en una serie de pruebas y ha demostrado algunas de las propiedades ideales. Cuando se utilizó MTA para reparar perforaciones en estudios de Nair, Torabinejad y Pitt Ford ^(8,13,15,27) utilizando diferentes modelos animales, observaron que se presentaba una mínima o nula inflamación y producía reparación de cemento en la interfase del material y el tejido, lo que indica una buena biocompatibilidad y que puede ser un buen material para la elección del sellado de perforaciones grandes sin temor a la extrusión. ⁽⁶⁾

Comercialmente, Biodentine se lanzó en el mercado como un material con mejores propiedades fisicoquímicas y biológicas en comparación con MTA. Se ha demostrado que el óxido de zirconio añadido al cemento a base de silicato de calcio que proporciona propiedades fisicoquímicas adecuadas y una mejor respuesta biológica en comparación con óxido de bismuto. ⁽¹⁷⁾ El tiempo reducido de fraguado que tiene Biodentine es una ventaja clínica en comparación con otros: ⁽⁵⁵⁾

En el estudio de Da Fonseca et. al compara la reacción del tejido en contacto con Biodentine y MTA respectivamente, colocando el material (Biodentine o MTA) en

un tubo de polietileno en la subcutánea dorsal de 40 ratas machos. Los resultados demostraron que el número de células inflamatorias fue significativamente mayor en el grupo de Biodentine en comparación con el MTA y los grupos de control en los períodos iniciales; sin embargo, el análisis morfológico mostró claramente que la reacción inflamatoria fue moderada a los 7 días, mientras que a los 15 y 30 días se observó una reacción inflamatoria leve. A los 60 días, exhibían numerosos fibroblastos y haces de fibras de colágeno. Además, el número de IL-6 no fue significativamente diferente entre Biodentine, MTA y los grupos de control. Una de las posibles explicaciones de la reacción inflamatoria producida inicialmente por Biodentine es debido a sus componentes sin embargo en cierto tiempo hay una disminución de la inflamación y promoción de osteogénesis y cementogénesis. ⁽¹⁷⁾

Sluyk et al., demostraron que la presencia de humedad en las perforaciones durante la colocación de MTA no afectaba directamente la adaptabilidad del material al defecto, lo que no ocurre con los cementos adhesivos. Sin embargo, la aplicación de materiales adhesivos puede proporcionar un sellado adecuado y un tiempo de fraguado más rápido, además de que demuestran biocompatibilidad similar al MTA y superior a cementos como IRM según los estudios de Zhu et. al. Pero el manejo de este tipo de materiales requieren de un ambiente completamente seco lo cual es difícil conseguir en perforaciones donde la furca ha sido expuesta en comunicación con el periodonto y la sangre, saliva o líquido crevicular se encuentran constantemente en la zona. ⁽¹⁾

A pesar de esa desventaja, Dragoo demostró la formación de una adherencia del tejido epitelial y del tejido conectivo al Ionómero de vidrio modificado con resina, esto se traduce a un avance significativo en la capacidad del sellado para la reparación de perforaciones dentales en furca. ⁽³³⁾

Los cementos basados en silicatos de calcio, como Biodentine y MTA, son ricos en compuestos de calcio y el aumento en la liberación de Ca^{2+} estimula la formación de tejido duro, lo que es deseable para lograr la formación de un tejido mineralizado en la zona de perforación que proporcione una reparación a la comunicación expuesta por la perforación. La saliva cumple un papel importante durante la cicatrización de mucosa oral, ya que promueve la liberación de ciertos factores de crecimiento que ayudan a la reparación, pero también puede contener ciertos microorganismos que podrían colonizar e infectar la lesión atrasando la cicatrización, además de que crea ciertas desventajas para la utilización de ciertos cementos a base de resina que proporcionan un excelente sellado siempre y cuando sean aplicados en un ambiente totalmente seco, difícil de conseguir en una perforación dental.

CONCLUSIÓN

Se concluye en base a los resultados de los diferentes estudios descritos en esta revisión bibliográfica que la respuesta inflamatoria, está relacionada directamente al proceso de reparación de una lesión tisular. Un aumento o disminución de células inflamatorias puede retrasar o comprometer el proceso normal de cicatrización, por lo tanto, un balance entre el número de neutrófilos y macrófagos es indispensable para lograr el éxito en la reparación.

Existen diferentes situaciones que pueden romper el balance de la respuesta inflamatoria ideal para la reparación:

1. Presencia de microorganismos bacterianos.
2. Presencia de cuerpo extraño.
3. Reclutamiento excesivo de neutrófilos en una herida descontaminada.
4. Factos sistémicos como diabetes y neutropenia.

Un mejor conocimiento de la prevalencia de las perforaciones y su respuesta celular puede ayudar al clínico en la prevención y el tratamiento de las perforaciones dentales en furca, tomando en consideración los términos generales para entender la importancia de seleccionar materiales adecuados que no pongan en riesgo la supervivencia dental.

Una buena visibilidad del sitio dañado siempre será primordial para lograr los objetivos del tratamiento y la correcta manipulación del material conociendo los medios adecuados en que se deben aplicar para no afectar las propiedades del material ni comprometer el sellado de la comunicación. Se debe considerar siempre el uso de herramientas de magnificación como el microscopio o lupas de aumento para facilitar las técnicas tan meticulosas que se requieren y así mejorar el tratamiento, siempre y cuando sea diagnosticado adecuadamente y en tiempo. El pronóstico para la reparación siempre estará relacionado con ciertos factores como son : la ubicación y tamaño de la perforación, las características físicas y biológicas del material seleccionado para su sellado y si existe contaminación bacteriana en el sitio lesionado, pero sobre todo por la habilidad y los conocimientos que tenga el operador ante estas situaciones para poder diagnosticar y tratar a tiempo.

El MTA y Biodentine son los cementos más utilizados para la reparación de perforaciones dentales en la actualidad, sin embargo se siguen comercializando más cementos que podrían reemplazar en cualquier momento a estos materiales debido a sus mejoras en las propiedades físicoquímicas y biológicas, sin embargo faltan mas estudios que apoyen el uso de estos materiales. Al final, la decisión de utilizar un cemento de reparación endodóntico se debe basar siempre en las investigaciones y los resultados clínicos. Por ello cabe resaltar la importancia de seguir generando estudios con el fin de apoyar el uso, y las ventajas o desventajas de cada material que es comercializado ya que de no tener biocompatibilidad adecuada puede provocar el incremento de respuesta celular inflamatoria y el retraso de la reparación o incluso que nunca llegue a reparar y finalice en la pérdida dental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clauder, Thomas, Shin S-J. Repair of perforations with MTA: clinical applications and mechanisms of action. *Endod Top.* 2006;15(1):32–55.
2. Fuss Z, Trope M. Root perforations: classification and treatment choices based on prognostic factors. *Endod Dent Traumatol.* 1996;12:255–64.
3. Trowbridge O Henry ECR. Inflammation: A review of process. 1997. 41-166 p.
4. Kvinnsland, I. Oswald, R.J halse A. A clinical and roentgenological study of 55 cases of root perforation. *Int Endod J.* 1989;22(2):75–84.
5. Salman M a, Quinn F, Dermody J, Hussey D, Claffey N. Histological evaluation of repair using a bioresorbable membrane beneath a resin-modified glass ionomer after mechanical furcation perforation in dogs' teeth. *J Endod.* 1999;25(3):181–6.
6. Arens DE, Torabinejad M. Repair of furcal perforations with mineral trioxide aggregate. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1996;82:84–8.
7. Main, C Mirzayan NS, Torabinejad. Repair of Root Perforations Using Mineral Trioxide Aggregate: A Long-term Study. *J Endod.* 2004;30(2):80–3.
8. Pitt Ford TR, Torabinejad M, McKendry DJ, Hong CU, Kariyawasam SP. Use of mineral trioxide aggregate for repair of furcal perforations. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1995;79(6):756–63.
9. Mori GG, Teixeira LM oraes, de Oliveira DL ouzada, Jacomini LM enegucci, da Silva SR. Biocompatibility evaluation of biodentine in subcutaneous tissue of rats. *J Endod.* 2014;40(9):1485–8.
10. Shahi S, Rahimi S, Lotfi M, Yavari H, Gaderian A. A Comparative Study of the Biocompatibility of Three Root-end Filling Materials in Rat Connective Tissue. *J Endod.* 2006;32(8):776–80.
11. Osorio RM, Hefti A, Vertucci FJ, Shawley AL. Cytotoxicity of endodontic materials. *J Endod.* 1998;24(2):91–6.
12. Wang Z. Bioceramic materials in endodontics. *Endod Top.* 2015;3–30.
13. Sluyk SR, Moon PC, Hartwell GR. Evaluation of setting properties and retention characteristics of mineral trioxide aggregate when used as a furcation perforation repair material. *J Endod.* 1998;24(11):768–71.
14. Dotto RF, Dotto SR, Hermes CR. Sealing of root perforation with glass ionomer cement : a case report. 2014;20:35–46.
15. Zanini M, Sautier JM, Berdal A, Simon S. Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. *J Endod.* 2012;38(9):1220–6.
16. Vosoughhosseini S, Lotfi M, Shahi S, Baloo H, Mesgariabbasi M, Saghiri MA, et al. Influence of White versus Gray Mineral Trioxide Aggregate on Inflammatory Cells. *J Endod.* 2008;34(6):715–7.
17. da Fonseca TS, da Silva GF, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E, Guerreiro-Tanomaru JM, Cerri PS. In vivo evaluation of the inflammatory response and IL-6 immunoexpression promoted by Biodentine and MTA Angelus. *Int Endod J.* 2016;49(2):145–53.

18. Luo Z, Dongmei L, Kohli M, Yu Q, Kim S, He W. Effect of Biodentine on the proliferation, migration and adhesion of human dental pulp stem cells. *J Dent.* 2014;42:490–7.
19. Tsesis I, Rosenberg E, Faivishevsky V, Kfir A, Katz M, Rosen E. Prevalence and Associated Periodontal Status of Teeth with Root Perforation: A Retrospective Study of 2,002 Patients' Medical Records. *J Endod.* 2010;36(5):797–800.
20. Hartwell GR, England MC. Healing of furcation perforations in primate teeth after repair with decalcified freeze-dried bone: A longitudinal study. *J Endod.* 1993;19(7):357–61.
21. T D. Review Article Research Directions in. 2000;19(2):251–4.
22. Zhu Q, Haglund R, Safavi KE, Spangberg LS. Adhesion of human osteoblasts on root-end filling materials. *J Endod.* 2000;26(7):404–6.
23. Balto H. Attachment and Morphological Behavior of Human Periodontal Ligament Fibroblasts to Mineral Trioxide Aggregate: A Scanning Electron Microscope Study. *J Endod* [Internet]. 2004;30(1):25–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099239905602786>
24. Lee YL, Lee BS, Lin FH, Yun Lin A, Lan WH, Lin CP. Effects of physiological environments on the hydration behavior of mineral trioxide aggregate. *Biomaterials.* 2004;25(5):787–93.
25. Sipert CR, Hussne RP, Nishiyama CK, Torres SA. In vitro antimicrobial activity of Fill Canal, Sealapex, Mineral Trioxide Aggregate, Portland cement and EndoRez. *Int Endod J.* 2005;38(8):539–43.
26. Hakki SS, Bozkurt SB, Ozcopur B, Purali N, Belli S. Periodontal ligament fibroblast response to root perforations restored with different materials - a laboratory study. *Int Endod J.* 2012;45(3):240–8.
27. Chong, Busan Ford TP. Root-end filling materials: rationale and tissue response. *Endod Top.* 2005;(11):114–30.
28. Bedoya-Soria AE, García-Rupaya CR. 4.Efecto del mineral trióxido agregado, cemento portland e hidróxido de calcio en el proceso de reparación de perforaciones radiculares en dientes de *Canis familiaris*. *Rev Estomatológica Hered.* 2014;19(2):103.
29. Mandeep Kaur HS. Biodentine: A Promising Dentin substitute. *JBR J Interdiscip Med Dent Sci.* 2014;2(5).
30. Al-Daafas A, Al-Nazhan S. Histological evaluation of contaminated furcal perforation in dogs' teeth repaired by MTA with or without internal matrix. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007;103(3):92–9.
31. Gomes SC, Miranda LA, Soares I, Oppermann RV. Clinical and histologic evaluation of the periodontal response to restorative procedures in the dog. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2005;25(1):39–47.
32. Alsabek F, Shostad S, Kirkwood K. Preferential Attachment of Human Gingival Fibroblasts to the Resin Ionomer Geristore. *J Endod.* 2005;31(3):205–8.
33. Dragoo MR. Resin-ionomer and hybrid-ionomer cements: part II, human clinical and histologic wound healing responses in specific periodontal lesions. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997;17(1):75–87.

34. McDonald B, Kubes P. Innate Immune Cell Trafficking and Function During Sterile Inflammation of the Liver. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1087–95.
35. Olina M. Funciones Y Clasificación De Las Células Dendríticas. *Real Acad Ciencias Vet Andalucía Orient*. 2011;24(1):167–91.
36. Dovi J V., Szpaderska AM, DiPietro LA. Neutrophil function in the healing wound: Adding insult to injury? *Thromb Haemost*. 2004;92(2):275–80.
37. Rotstein, Ilan Simon JH. The endo-perio lesion: a critical appraisal of the disease condition. *Endod Top [Internet]*. 2006;13(1):34–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-1546.2006.00211.x>
38. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008;20(2):86–100.
39. Hahn C-L, Liewehr FR. Innate Immune Responses of the Dental Pulp to Caries. *J Endod*. 2007;33(6):643–51.
40. A, Turabelidze LD. Inflammation and Wound Healing. 2014;26–38.
41. Wikesjö ULFME, Susin C, Lee J, Dickinson DP, Polimeni G. Periodontal regeneration : experimental observations — clinical consequences. 2013;4–17.
42. Häkkinen L, Larjava H, Koivisto L. Granulation tissue formation and remodeling. *Endod Top*. 2011;24(1):94–129.
43. Dipietro L a. in *Oral Mucosal and Cutaneous Wounds*. 2003;621–6.
44. Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair a study with antineutrophil serum. *J Clin Invest*. 1972;51(8):2009–23.
45. Siqueira JFJ. Reaction of periradicular tissues to root canal treatment: benefits and drawbacks. *Endod Top*. 2005;10(1):123–47.
46. Wang N, Knight K, Dao T, Friedman S. Treatment Outcome in Endodontics—The Toronto Study. Phases I and II: Apical Surgery. *J Endod*. 2004;30(11):751–61.
47. Niu LN, Jiao K, Wang T Da, Zhang W, Camilleri J, Bergeron BE, et al. A review of the bioactivity of hydraulic calcium silicate cements. *J Dent*. 2014;42(5):517–33.
48. Camilleri J. *Mineral Trioxide Aggregate in Dentistry: From Preparation to Application*. 2014. 43 p.
49. Da Silva GF, Guerreiro-Tanomaru JM, Sasso-Cerri E, Tanomaru-Filho M, Cerri PS. Histological and histomorphometrical evaluation of furcation perforations filled with MTA, CPM and ZOE. *Int Endod J*. 2011;44(2):100–10.
50. Chen I, Salhab I, Setzer FC, Kim S, Nah HD. A new calcium silicate-based bioceramic material promotes human osteo- and odontogenic stem cell proliferation and survival via the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway. *J Endod*. 2016;42(3):480–6.
51. Bonson S, Jeansonne BG, Lallier TE. Root-end filling materials alter fibroblast differentiation. *J Dent Res*. 2004;83(5):408–13.
52. Grech L, Mallia B, Camilleri J. Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dent Mater*. 2013;29(2):e20–8.
53. Hashem AAR, Wanees Amin SA. The effect of acidity on dislodgment resistance of mineral trioxide aggregate and bioaggregate in furcation perforations: An in vitro comparative study. *J Endod*. 2012;38(2):245–9.

54. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Otoboni Filho JA, Bernabé PFE, Dezan E. Reaction of dogs' teeth to root canal filling with mineral trioxide aggregate or a glass ionomer sealer. *J Endod.* 1999;25(11):728–30.
55. Dawood AE, Parashos P, Wong RHK, Reynolds EC, Manton DJ. Calcium silicate-based cements: composition, properties, and clinical applications. *J Investig Clin Dent.* 2015;n/a-n/a.
56. Chen I, Karabucak B, Wang C, Wang HG, Koyama E, Kohli MR, et al. Healing after root-end microsurgery by using mineral trioxide aggregate and a new calcium silicate-based bioceramic material as root-end filling materials in dogs. *J Endod.* 2015;41(3):389–99.
57. Proaño de Casalino D, López Pinedo M. Los cementos ionómeros de vidrio y el mineral trióxido agregado como materiales biocompatibles usados en la proximidad del periodonto. *Rev Estomatológica Hered.* 2006;16(1):59–63.
58. Breault LG, Fowler EB, Primack PD. Endodontic perforation repair with resin-ionomer: A case report. *J Contemp Dent Pract.* 2000;1(4):40–6.
59. Acosta JB, Garcia Del Barco D, Cibrian Vera D, Savigne W, Lopez-Saura P, Guillen Nieto G, et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J.* 2008;5(4):530–9.