



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ETAPAS DE LA REGENERACIÓN PERIAPICAL
POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE CONDUCTOS.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

OMAR DAVID GARCÍA RIVERA

TUTOR: Mtro. JUAN CARLOS CUEVAS GONZÁLEZ

MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A mis padres ya que sin ellos nada de esto fuera posible, gracias por darme las armas para enfrentar la vida con fuerza, humildad, valor y astucia.

A mis queridos abuelos Juan y en especial a mi Trinita, gracias siempre por el apoyo en todos los aspectos de mi vida, por ayudarme siempre y en todo.

En general a la familia Jarcia León por siempre estar ahí para mi, en especial a un motor en todo, a Leonardo, gracias por ser un ejemplo y una motivación siempre.

A todos mis primos, ojala puedan darse cuenta que no es tan difícil, que solo es cuestión de echarle ganas.

A mi querido amigo Carlos Alcántara, que mas que amigo, eres mi familia, me es muy grato compartir un logro más contigo, esta amistad es para siempre. Gracias por las experiencias y momentos únicos.

A mis chavos los "Yonis", Juan, Memo y Ángel. Este camino se hizo muy ligero gracias a su compañía, risas y vivencias. Un honor conocer personas tan exitosas. A mi amigo "Macer", por todos esos consejos tanto profesionales y personales.

A mi cómplice y compañera de vida en estos momentos, gracias Selene por siempre estar ahí, por aprender cosas nuevas y crecer juntos de forma profesional y personal. Deseo que todos nuestros proyectos de vida se lleven a cabo, individualmente y como equipo!



A todos los doctores que fueron parte de mi formación profesional, en especial al doctor Juan Carlos Cuevas por ser el guía de este trabajo, al doctor Héctor Flores por el apoyo y la confianza siempre.

Agradezco a la casa de estudios, a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología, por brindarme los conocimientos y pertenecer a la mejor universidad del país.

Por último dedico este trabajo a lo más importante que tengo en la vida, a mi Hermano Diego, gracias por motivarme, por ser la razón por la cual quiero superarme y mi más grande motor en la vida. Te quiero muchísimo y estoy muy orgulloso de ti, soy muy afortunado por tenerte como hermano y sobra decir que siempre estaré contigo y para ti.



INDICE.

INTRODUCCION.

CAPÍTULO I. INFLAMACIÓN.

1.1	Definición y características de la inflamación.- - - - -	9
1.2	Inflamación Aguda.- - - - -	13
1.3	Inflamación Crónica.- - - - -	14
1.4	Inflamación granulomatosa.- - - - -	15

CAPÍTULO II REPARACIÓN Y REGENERACIÓN.

2.1	Regeneración.- - - - -	17
2.2	Regulación del crecimiento celular normal. - - - - -	18
2.3	Ciclo celular y potencial de proliferación. - - - - -	19
2.4	Matriz extracelular. - - - - -	21
2.5	Reparación por tejido conjuntivo. - - - - -	21



2.6	Angiogénesis. - - - - -	22
2.7	Remodelación tisular. - - - - -	23
2.8	Regeneración ósea. - - - - -	24

CAPÍTULO III LESIONES PERIAPICALES.

3.1	Periodontitis apical. - - - - -	27
3.2	Periodontitis apical sintomática. - - - - -	28
3.3	Periodontitis apical asintomática: granuloma apical y periodontitis apical crónica. - - - - -	30
3.4	Periodontitis apical asintomática con formación de quiste: quiste radicular, periodontitis apical crónica con formación de quiste. - - - - -	32
3.5	Periodontitis apical asintomática con formación de hueso reactivo: osteítis condensante u osteomielitis crónica esclerosante focal.- - - - -	35



CAPITULO IV REPARACIÓN Y REGENERACIÓN PERIAPICAL.

4.1 Procesos generales de reparación periapical. - - - - - 36

4.2 Cicatrización de la lesión periapical después del
tratamiento endodóntico quirúrgico. - - - - - 38

4.3 Factores que influyen en la cicatrización periapical. - - - 40

CONCLUSIONES. - - - - - 41

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. - - - - - 43



INTRODUCCION.

La regeneración apical se define como la reparación o cicatrización de los tejidos que circundan al ápice después de una lesión a dichas zonas y una vez realizado un adecuado tratamiento de conductos, debe considerarse como una etapa dentro de un tratamiento endodóntico. El éxito o fracaso debe evaluarse hasta que los tejidos circundantes al ápice de los órganos dentarios se encuentren reparados en su totalidad (si es que presentaban lesión previa) aunado a ausencia de síntomas postratamiento.

Es necesario recordar que el objetivo de un tratamiento de endodoncia es la remoción bacteriana del sistema de conductos de un órgano dentario, el sellado de los mismo y la cicatrización de los tejidos periapicales.

El profesional de la salud bucal debe de tener un amplio conocimiento acerca de los factores que interfieren en las diferentes patologías pulpares para poder efectuar un tratamiento efectivo y completo, así mismo para explicar a los pacientes las fases de su tratamiento y la importancia de que se concluya este en su totalidad.

En cuestiones "normales" la pulpa es asintomática y produce una respuesta transitoria entre leve y moderada a estímulos térmicos y eléctricos, desapareciendo al momento de retirar dichos estímulos. Radiográficamente se observa un conducto delineado que se adelgaza hacia la región periapical, no existe evidencia de resorción radicular ni zonas radiolúcidas en la lámina dura. Por el contrario, cuando la pulpa se encuentra infectada esta sufre un proceso inflamatorio desencadenando los diferentes tipos de pulpitis; reversible, irreversible e hiperplásica hasta llegar a la necrosis del tejido pulpar.



Si no se realiza un tratamiento de conductos antes de que el tejido pulpar llegue a la necrosis la colonización bacteriana traspasa el ápice de los órganos dentarios y el hueso adyacente a lo que se le conoce como periodontitis apical, la cual se clasifica en dos; periodontitis apical aguda y periodontitis apical crónica. Ambas patologías periapicales tienen en común una lesión a la lámina dura y al hueso adyacente desencadenando el proceso inflamatorio.

La inflamación al ser una reacción de la microcirculación se caracteriza por el desplazamiento del líquido y leucocitos de la sangre hacia el compartimiento extravascular. Existen tres tipos de inflamación, aguda, crónica y granulomatosa

Una vez que se haya retirado por completo la colonización bacteriana, se da paso a la reparación del tejido lesionado por medio de la regeneración del tejido.

Por lo antes mencionado queda entendido que para que se presente la regeneración de cualquier tejido incluyendo el tejido periapical que es el tema principal de este trabajo, es necesario conocer las etapas y el tipo de inflamación, así como el proceso de regeneración para poder determinar el éxito de un tratamiento endodóntico aunado a la ausencia de síntomas y seguimiento radiográfico. También se deben de conocer dichos procesos para poder explicar al paciente el tratamiento hasta lograr un estado óptimo de salud de o de los órganos dentarios afectados por alguna patología periapical.



CAPÍTULO I. Inflamación.

La inflamación es una reacción caracterizada por el desplazamiento de líquido y leucocitos de la sangre hasta la zona extravascular. El proceso inflamatorio destruye, diluye o contiene al agente lesivo y prepara el camino para la reparación del sitio dañado.¹

La inflamación es una reacción focal morfológica y bioquímica de los tejidos vivos, de carácter predominante vascular, desencadenada por distintos agentes patógenos de acción local.²

Los signos clínicos de la inflamación fueron descritos en los tiempos clásicos; los griegos y los romanos señalaron la asociación de enrojecimiento (rubor), calor, tumefacción y dolor con la lesión aguda de los tejidos.¹

La finalidad de la inflamación es reparativa, junto con la inmunidad implica un carácter defensivo contra el resto de la naturaleza. Si no existiera no sería posible la reparación de heridas, no se solucionarían los efectos tisulares y cualquier infección progresaría hasta causar un daño mayor.²

En condiciones normales, la respuesta inflamatoria elimina la agresión patógena y retira los componentes lesionados. Este proceso se cumple mediante la regeneración de la histoarquitectura típica y de un retorno de la función normal o la formación de un tejido cicatrizal con función reparadora. La extensión de la lesión o los efectos de la misma respuesta inflamatoria puede conducir incluso a la pérdida de la función del órgano o tejido. Los mecanismos responsables de la localización y depuración de sustancias extrañas y tejidos lesionados se inician mediante el reconocimiento de que ha ocurrido una lesión de estos últimos.



Después de la generación de agentes inflamatorios y de la eliminación del agente extraño, las respuestas inflamatorias son determinadas por inhibidores específicos de los mediadores.

En ciertas condiciones está comprometida la capacidad para eliminar el tejido lesionado o se hallan alterados los agentes extraños o los mecanismos reguladores de la respuesta inflamatoria. En estos casos la inflamación se convierte en nociva para el huésped y determina una destrucción excesiva de los tejidos y lesiones de los órganos.^{1,3}

La aparición del proceso inflamatorio precisa de una multiplicidad de mecanismos, cada uno condiciona una alteración morfológica, que define el momento e intensidad del desarrollo de la inflamación. Los fenómenos morfológicos básicos de la inflamación que aparecen reiteradamente en cada proceso inflamatorio son: lesión del tejido. La lesión del tejido depende de la causa de la inflamación. En cualquier caso es el desencadenante inicial de la reacción, la reacción vascular consiste en una vasodilatación arteriolar precedida de una vasoconstricción transitoria. La apertura de los esfínteres capilares aumenta el flujo sanguíneo y la velocidad de la sangre en el foco inflamatorio.

Trastornos de la permeabilidad vascular son debidos a la vasodilatación de capilares y vénulas y produce una exudación de líquido plasmático, que condiciona una concentración local de las células sanguíneas y un retardo en el flujo de la corriente sanguínea.

Reacciones leucocitarias, posteriormente se produce la marginación y emigración de los leucocitos al foco inflamatorio. Así aparece el infiltrado inflamatorio con gran capacidad de fagocitosis de materiales necróticos.



Proliferación de tejido conectivo vascular, especialmente si hay necrosis del tejido inflamado, tiene lugar una proliferación de fibroblastos y células endoteliales que forman capilares, acompañadas de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas formándose un tejido de granulación.

Cicatrización, los fibroblastos forman colágena y otras fibras dejando una cicatriz, que es la secuela de muchas inflamaciones, especialmente si ha habido necrosis y destrucción de los tejidos.^{4, 5, 6, 2, 7}

La iniciación de la respuesta inflamatoria consecutiva a la lesión del tejido tiene lugar dentro de la microvasculatura a nivel capilar y de la vénula poscapilar. Dentro de esta red vascular se encuentran los componentes principales de la respuesta inflamatoria que comprenden plasma, plaquetas, eritrocitos y leucocitos. Después de lesionarse un tejido ocurren alteraciones en la estructura de la pared vascular, de modo que se pierde la integridad de las células endoteliales, se filtran líquido y componentes del plasma desde el compartimiento intravascular y se produce una migración de leucocitos desde el espacio intraluminal hacia el tejido extravascular.^{1, 8}

Los mediadores específicos de la inflamación, producidos en los sitios lesionados, regulan la respuesta de los vasos a la agresión. Entre estos mediadores figuran moléculas vasoactivas que actúan directamente sobre los vasos aumentando su permeabilidad. Además se generan factores quimiotácticos que reclutan leucocitos del compartimiento vascular y los envían al tejido lesionado.⁸

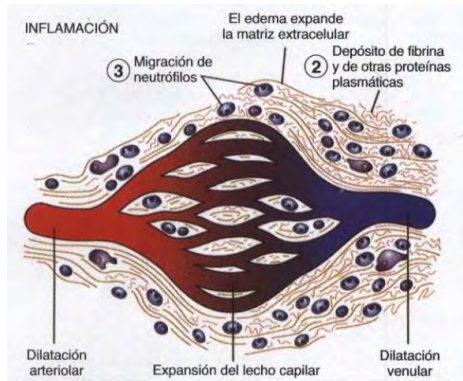


FIG. 1 (robbins2000) Incremento de la permeabilidad vascular característica del proceso inflamatorio agudo.

La inflamación se clasifica según la persistencia de la lesión, sus características clínicas y la índole de la respuesta inflamatoria en aguda, crónica y granulomatosa. La activación de la respuesta inflamatoria produce uno de tres resultados distintos. En condiciones ideales se elimina el agente causante de la lesión, la respuesta inflamatoria se resuelve y el tejido recupera su arquitectura y función normales.

Sin embargo, en algunas ocasiones, la naturaleza de la reacción inflamatoria aguda es tal que el área es delimitada por la colección de células inflamatorias en un proceso que determina la destrucción del tejido debido a los productos de los polimorfonucleares siendo este el mecanismo por el cual se forma un absceso. Por otro lado, si el tejido sufre un daño irreversible a pesar de la eliminación de la agresión patológica inicial, la arquitectura normal del tejido afectado a menudo es sustituida por tejido cicatrizal.

La tercera posibilidad es que las células inflamatorias no eliminen al agente patógeno, en cuyo caso la reacción inflamatoria persiste. Muchas veces en estos casos el área de inflamación crónica se expande y conduce a la fibrosis y a la cicatrización.¹



Inflamación aguda.

Los rasgos típicos de la inflamación aguda son: acumulación de líquido y componentes del plasma en el tejido afectado, estimulación intravascular de las plaquetas y presencia de leucocitos polimorfonucleares.

La inflamación aguda es la reacción inmediata y temprana a un agente lesivo. Como ya se mencionó anteriormente, la inflamación es básicamente una reacción de defensa en el huésped. Debido a que los anticuerpos y leucocitos son los principales componentes del mecanismo de defensa y en condiciones normales son transportados por la sangre, por consiguiente es comprensible que los fenómenos vasculares tengan un papel de gran importancia en el proceso inflamatorio.

La introducción de un agente lesivo en los tejidos debe tener dos efectos principales: la reunión de los elementos de defensa en la cercanía inmediata del agente atacante y la salida de los elementos distantes por la vasculatura hacia el sitio donde van a actuar, esto es, en el tejido afectado.

La inflamación aguda tiene tres componentes principales; modificaciones del calibre vascular que originan el aumento de flujo sanguíneo, cambios estructurales en la microvasculatura que permiten la exudación de proteínas plasmáticas y la conglomeración y salida de leucocitos.⁵

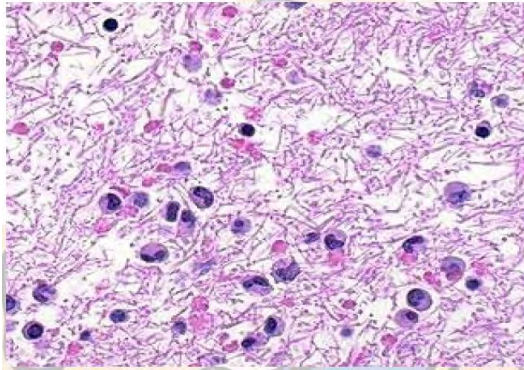


FIG. 2. Infiltrado inflamatorio agudo, con predominio de polimorfonucleares. LEYVA 2008

Inflamación crónica.

Después de la lesión aguda del tejido, los leucocitos polimorfonucleares son reemplazados al cabo de varios días por linfocitos, células fagocíticas mononucleares y plasmocitos. Esta respuesta inflamatoria subaguda representa la etapa inicial de la resolución en la que se forma el tejido de granulación. Este último se caracteriza por la proliferación de células endoteliales y fibroblastos en el área lesionada.

La proliferación de células endoteliales conduce a la formación de pequeños capilares y a la restauración de la circulación. En condiciones en las cuales la respuesta inflamatoria no puede eliminar el agente nocivo o restablecer la fisiología normal del tejido lesionado, se pasa a un estado de inflamación crónica. Los componentes celulares primarios de la respuesta inflamatoria crónica son macrófagos, plasmocitos, linfocitos y en ciertos casos, eosinófilos. La inflamación crónica es mediada por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos y muchas veces se observa con tejido de granulación. El macrófago es la célula crucial en la regulación de estas reacciones porque funciona como fuente de mediadores inflamatorios e inmunológicos.^{1,8}

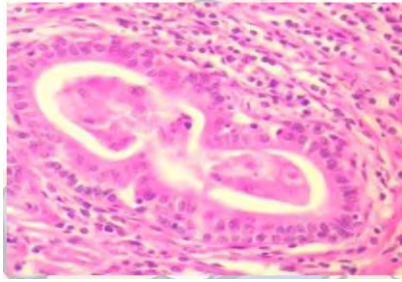


FIG. 3. Infiltrado linfo-plasmocitario característico de infección crónica Leyva, 2008

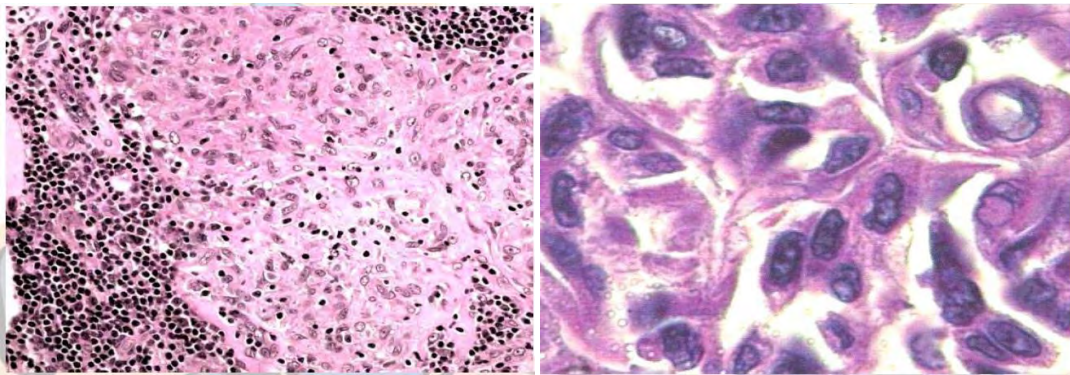
Inflamación granulomatosa.

La fagocitosis seguida por la digestión es el mecanismo por el cual los neutrófilos inactivan y eliminan agentes que incitan una respuesta inflamatoria aguda. Sin embargo, en ciertas circunstancias las sustancias que provocan la reacción inflamatoria aguda no pueden ser digeridas por los neutrófilos que reaccionan frente a ellas.

Esta situación es peligrosa porque puede iniciar un círculo vicioso de fagocitosis, falta de la digestión, rápida muerte del neutrófilo y liberación del agente incitante no digerido.

La infección granulomatosa es típica de la respuesta hística, existen enfermedades que se caracterizan por este tipo de inflamación como son las suscitadas por infecciones micóticas, tuberculosis, lepra y la presencia de cuerpos extraños. Las células principales que intervienen en la formación del granuloma son macrófagos y linfocitos. Los macrófagos tienen una vida mayor que los neutrófilos. Si el agente patógeno que incita la reacción inflamatoria no los destruye, pueden almacenarlo en su citoplasma por tiempo indefinido. Este secuestro intracelular del agente nocivo impide que siga provocando una reacción inflamatoria aguda.

Los macrófagos normales son células móviles que corren continuamente en el espacio intersticial. Al fagocitar y retener sustancias que no pueden digerir, los macrófagos pierden su motilidad y se quedan en su sitio. Luego se suscita un cambio característico de su estructura que los convierte en las llamadas células epitelioides. Las acumulaciones nodulares de células epitelioides forman granulomas que son el rasgo morfológico patognomónico de la inflamación granulomatosa.¹



A

B

FIG.4 A y B HyE 10x, 40x (A) Inflamación granulomatosa (B) Granuloma Leyva 2008



CAPITULO II. Reparación y Regeneración.

La reparación comienza poco después de haber ocurrido el daño a cualquier tejido, mientras la reacción inflamatoria está en su fase aguda. Sin embargo no puede llegar a su fin hasta que el agente lesivo haya sido destruido o neutralizado. La reparación consiste en la reposición de células muertas por células viables. Dichas células nuevas pueden provenir del parénquima o del estroma del tejido conectivo lesionado.

La reparación de células dañadas es causada por la proliferación del tejido conectivo con formación de cicatriz fibrosa. Aunque de esta manera puede restablecerse la continuidad anatómica del tejido, la reparación es imperfecta, ya que substituye células parenquimatosas funcionales por tejido conectivo no especializado. En consecuencia la cicatrización disminuye la funcionalidad del órgano o tejido.

Regeneración.

La regeneración es la sustitución de tejido por medio de células nuevas. Mientras no esté lesionado el tejido conjuntivo subyacente, el daño del epitelio de revestimiento superficial se repara con facilidad mediante proliferación de células epiteliales en el borde de la lesión.

Regulación del crecimiento celular normal.

La proliferación celular puede ser estimulada por fenómenos tales como las lesiones y la muerte celular, así como por la deformación mecánica de los tejidos. Esto es esencial para la regeneración. La multiplicación celular está regulada en gran parte por factores de naturaleza química que se encuentran en el microambiente, y que son capaces de estimular o de inhibir la proliferación celular. Un exceso de agentes estimuladores o un déficit de inhibidores produce finalmente un crecimiento y en el caso del cáncer, por poner un ejemplo, un crecimiento incontrolado. El crecimiento se puede conseguir evadiendo sitios de restricción en el ciclo celular. específicamente al final de la fase G1 y al final de G2.^{8,29}



Mecanismo que regula la proliferación celular, el número de células aumenta o disminuye de acuerdo al intercambio celular. Rubins 2006



Ciclo celular y potencial de proliferación.

Las células del organismo se dividen en tres grupos de acuerdo con su capacidad proliferativa y su relación en el ciclo celular, el cual comprende las siguientes fases. G1 (presíntesis), S (síntesis del ADN), G2 (preosmótica) y M (mitótica).

Células en división constante o también llamadas células lábiles. Constantemente se encuentran en proliferación durante toda la vida, reemplazando a las células que se van destruyendo continuamente. Se encuentran células lábiles en tejidos tales como: epitelios superficiales como piel, cavidad oral, vagina y cuello uterino, los que revisten la mucosa de todos los conductos excretores de las glándulas.

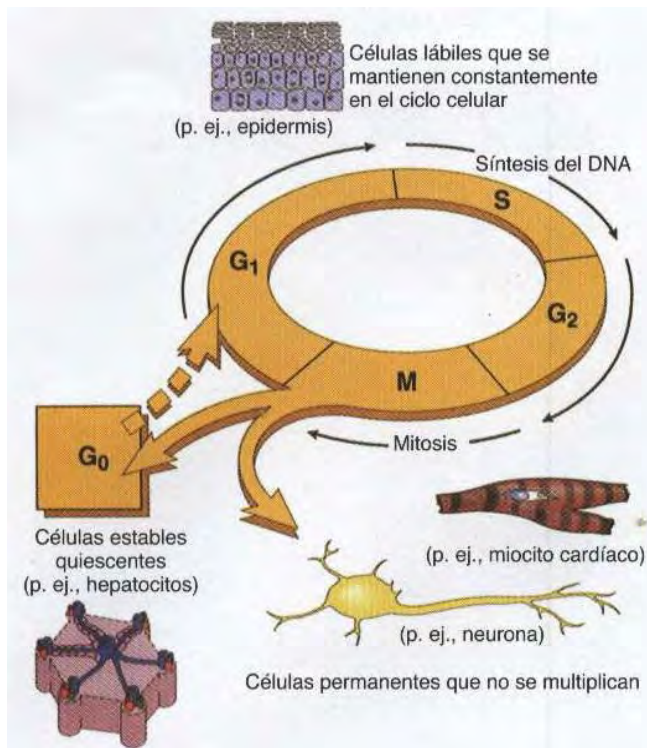
En la mayoría de estos tejidos, la regeneración se produce a partir de una población de células precursoras, que gozan de una capacidad de proliferación ilimitada y cuya progenie es capaz de seguir varias líneas de diferenciación.

Las células estables o quiescentes, muestran normalmente una actividad mitótica escasa; sin embargo, estas pueden dividirse rápidamente ante ciertos estímulos y, por lo tanto, son capaces de reconstruir el tejido del que proceden. A este grupo pertenecen las células parenquimatosas de todos los órganos glandulares del cuerpo, como el hígado, los riñones y el páncreas; las células mesenquimatosas, como los fibroblastos y fibras musculares lisas.

Aunque las células lábiles y estables son capaces de regenerarse, esto no significa necesariamente el restablecimiento completo de la estructura normal.

Para conseguir la regeneración es indispensable que el estroma que brinda sostén a las células parenquimatosas forme un andamiaje que permita la multiplicación ordenada de las células.

Las células permanentes abandonan el ciclo celular y no pueden entrar en mitosis en la vida posnatal. A este grupo pertenecen la mayoría de las células nerviosas así como las células microcárdicas de la musculatura esquelética. Las fibras de la musculatura esquelética poseen cierto poder de regeneración. En los mamíferos, la regeneración muscular puede ser buena si los extremos seccionados de las fibras están íntimamente adosados. En el musculo cardiaco hay que señalar que aunque el miocardio posee capacidad regenerativa, ésta es limitada y las lesiones más extensas del corazón van seguidas de la aparición de cicatrices de tejido conjuntivo.^{1, 5, 9}



Fases del ciclo celular. Rubin 2006



Matriz extracelular.

Las células crecen, se desplazan y se diferencian manteniendo un íntimo contacto con la matriz extracelular, y existen pruebas contundentes de que la matriz influye decisivamente en estas funciones celulares.

La matriz extracelular es secretada localmente y se incorpora al sitio que se encuentra en los espacios intercelulares. Forma una proporción considerable de la masa de cualquier tejido. La matriz extracelular cumple muchas funciones. Por ejemplo, las proteínas de la matriz retienen moléculas de agua para dar turgencia a los tejidos blandos y forman reservorio para los factores del crecimiento que regula la proliferación celular. La matriz extracelular también proporciona un sustrato para que las células se adhieran, emigren y proliferen, y puede influir directamente sobre la forma y el funcionamiento de las células. La degradación de la matriz extracelular acompaña a la morfogénesis y a la curación de las heridas, así como la invasión por un tumor y sus metástasis.⁹

Reparación por tejido conjuntivo (fibrosis).

La destrucción de un tejido acompañada de lesiones, tanto de las células parenquimatosas como del estroma, se observan en las inflamaciones necrosantes y es algo característico de la inflamación crónica. Por consiguiente, la reparación no puede realizarse únicamente mediante la regeneración de las células parenquimatosas, ni siquiera en aquellos órganos que gozan de capacidad de regeneración. Por lo tanto, los intentos de reparar los daños tisulares se consiguen sustituyendo a las células parenquimatosas no regeneradas por elementos del tejido conjuntivo, lo cual con el tiempo produce fibrosis y cicatrización.



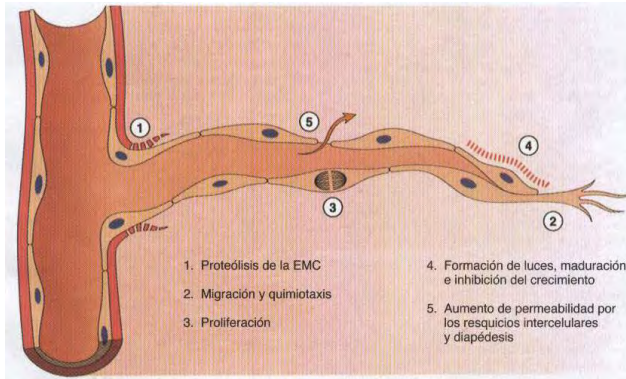
Este proceso comprende cuatro fenómenos:

1. Angiogénesis
2. Migración y proliferación de los fibroblastos.
3. Depósito de matriz extracelular.
4. Remodelación.

La reparación comienza poco después de la inflamación. A veces, incluso a las 24 horas de producirse la lesión, si la resolución no ha tenido lugar, los fibroblastos y las células endoteliales de los vasos comienzan a proliferar formando un tipo de tejido especializado que es el sello distintivo de la curación, llamado tejido de granulación. Este término proviene del aspecto blando, granuloso y rosado de la superficie de las lesiones, pero son sus rasgos histológicos los que resultan característicos: la formación de nuevos vasos y la proliferación de fibroblastos. Estos nuevos vasos son permeables y dejan pasar las proteínas y los hematíes al espacio extracelular. Por eso, el tejido de granulación reciente suele ser edematoso.

Angiogénesis.

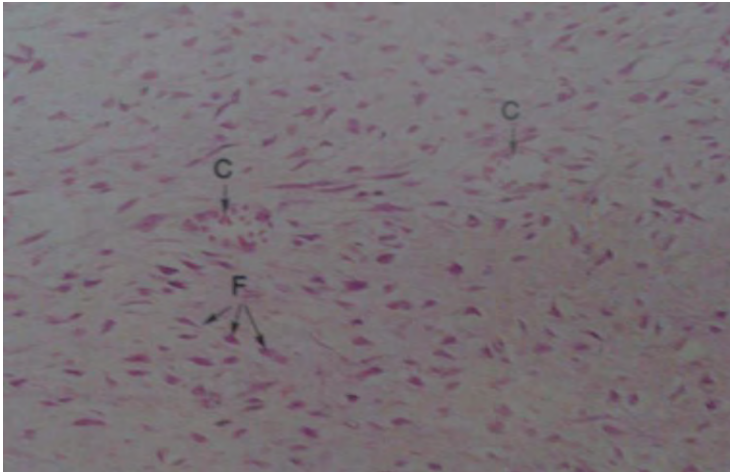
Los vasos sanguíneos se forman gracias a dos procesos: la vasculogénesis, en la que los precursores de las células endoteliales, llamados angioblastos, forman la primitiva red vascular durante el desarrollo embrionario, y la angiogénesis o neovascularización, en la que los vasos preformados generan brotes capaces de formar nuevos vasos. Como la angiogénesis es un proceso importante y esencial para la inflamación crónica y la fibrosis para el crecimiento tumoral y para la formación de una circulación colateral.¹⁰



Etapas de la angiogénesis. Rubins 2006.

Remodelación tisular.

Para que el tejido de granulación sea sustituido por una cicatriz, es necesario que se produzcan cambios en la composición de la matriz extracelular. Algunos factores del crecimiento que estimulan la síntesis de colágeno y otras moléculas del tejido conjuntivo modulan también la síntesis y activación de las metaloproteinasas, las enzimas que sirven para degradar estos componentes de la matriz extracelular. El resultado final de los procesos de síntesis y degradación es la remodelación del armazón o tramo de tejido conjuntivo, esto es una característica importante tanto de la inflamación crónica como de la reparación de las heridas.



Tejido cicatrizal fibroso. Presencia de núcleos de fibroblastos (F) persistencia de capilares (C). Stevens 2008.

Regeneración ósea.

La reparación de una lesión ósea es otro ejemplo de curación por tejido conectivo, difiere de la reparación de tejido blando en que la formación del tejido calcificado especializado depende de la actividad de osteoblastos y osteoclastos. Las células básicas provienen del periostio y del endostio de la zona de la lesión y también de la transformación de fibroblastos en los tejidos conectivos adyacentes. La reparación del hueso puede ser tan perfecta que no se observe radiográficamente e incluso histológicamente.

El hueso, como la médula que posee, es un tejido muy vascularizado; al experimentar una lesión, hay hemorragia importante en el foco lesionado, un coágulo ocupa la región entre el sitio lesionado y también cualquier espacio creado por algún desgarro de tejidos adyacentes de la índole de periostio y endostio. Ocurre formación de tejido de granulación en la malla del coágulo sanguíneo.



Para el segundo o tercer día en las regiones circundantes al periostio y endostio lesionados aparecen condroblastos y osteoblastos en proliferación rápida los cuales tiene un aspecto muy semejante al de fibroblastos.

Hacia el final de la primera semana, en el tejido de granulación que ha sustituido al coagulo, aparecen islotes de cartilago. La combinación de dichos islotes con tejido fibroblástico produce una masa fusiforme bastante consistente pero aun flexible que une los extremos separados, este tejido se le llama callo de tejidos blandos o provisional (procallo). Para el final de la primera semana se deposita poco calcio en la matriz cartilaginosa, lo cual endurece el callo provisional y actúa de cómo una férula. Aproximadamente en esta etapa, los osteoblastos de origen periostico y endostico comienzan a depositar tejido osteoide, la matriz proteínica del hueso.

Por último el procallo es atravesado por un gran número de trabeculas osteoides depositadas al azar; sobreviene la calcificación progresiva del callo osteoide. De esta manera, el callo provisional es sustituido por callo óseo.

La infección del sitio lesionado es una complicación grave. Las bacterias se introducen al coagulo de sangre reciente y atacan; la infección no solo causa lesión secundaria de los tejidos sino inhibe la formación de callo óseo.



CAPÍTULO III Lesiones periapicales.

Los tejidos perirradiculares constan de cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. El cemento es un tejido conjuntivo mineralizado y avascular que puede ser de tres tipos. El cemento acelular afibrilar, el cemento acelular extrínseco fibroso y el cemento celular intrínseco. En la matriz del cemento pueden encontrarse muchos de los factores de crecimiento (FC), como el de fibroblastos, epidérmico, de las proteínas morfogénicas, entre otros. Estos, se pueden liberar en determinadas circunstancias, ya que se asocian a la proliferación, migración y diferenciación de los cementoclastos durante la cicatrización de la lesión del cemento. El ligamento periodontal es un tejido conjuntivo laxo especializado que conecta el cemento con el hueso alveolar. El ligamento periodontal contiene células heterogéneas y matriz extracelular. Las células presentes en el ligamento periodontal son: osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos, restos de células epiteliales de Malassez, macrófagos, cementoblastos y células madre. Los fibroblastos, osteoblastos y células epiteliales son células diferenciadas que han conservado la capacidad de sufrir la división y proliferación células al ser estimuladas por las señales apropiadas.^{11, 12}

Los órganos dentarios (OD) se alojan en el hueso alveolar incluidos en los maxilares, los cuales están formados por una placa cortical exterior, una zona central de hueso esponjoso y hueso que recubre los alveolos. La matriz ósea tiene factores de crecimiento esenciales para la proliferación, migración y diferenciación de los osteoblastos durante la cicatrización de lesión la ósea.

La respuesta de los tejidos perirradiculares ante varias agresiones es similar a la de otros tejidos del organismo. La respuesta se manifiesta como una reacción inmunoinflamatoria.^{6, 7}



Aunque la infección microbiana de la pulpa en los conductos de las raíces es la causa más importante de la periodontitis apical, los cambios patológicos de los tejidos periapicales en dicho padecimiento no suelen ser causados directamente por los propios microbios sino por sus toxinas, productos metabólicos nocivos y el tejido desintegrado de la pulpa en el sistema de conductos radiculares.

Periodontitis apical.

La etiología, patogenia y anatomía patológica de la periodontitis apical son muy similares a las de la periodontitis marginal. Ambas enfermedades se deben a la infección bacteriana e implican cambios patológicos en el hueso alveolar, el ligamento periodontal y el cemento. La periodontitis marginal afecta a los tejidos periodontales coronales, mientras que la periodontitis apical afecta a los tejidos apicales. La pérdida de hueso es una característica distintiva de ambas enfermedades: el hueso de la cresta se pierde en la periodontitis marginal y el hueso apical se reabsorbe en la periodontitis apical.^{11, 12, 31}

La periodontitis apical se puede deber a factores tanto exógenos como endógenos. Entre los factores exógenos se encuentran los microbios y sus toxinas, así como los subproductos metabólicos nocivos, agentes químicos, irritación mecánica, cuerpos extraños y traumatismos. Los factores endógenos son los productos metabólicos del huésped, como los cristales de colesterol, así como las citocinas u otros mediadores de la inflamación que activan los osteoclastos.



Periodontitis apical sintomática.

Es una creencia general que el desarrollo de la periodontitis apical se produce después de la necrosis total de la pulpa. No obstante, si las pulpas vitales se infectan debido a una caries o por otras vías, se puede desarrollar la inflamación periapical incluso cuando hay inflamación, pero aun queda tejido vitalizado en la porción apical del conducto radicular. De hecho la periodontitis apical es una extensión directa de la pulpitis en los tejidos periapicales antes de la necrosis total de la pulpa causada por la infección del conducto radicular.

El desarrollo de la periodontitis apical aguda refleja en gran parte el sistema inmunitario innato y es la primer línea de defensa activa frente a los agentes irritantes procedentes del conducto radicular. La periodontitis apical aguda es una reacción de defensa inmediata a agentes irritantes. Las características de la periodontitis apical aguda son similares a la reacción inflamatoria aguda típica y consiste en vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y transmigración de los leucocitos desde los vasos sanguíneos hacia el espacio del tejido perivascular.³¹

Cuadro Clínico.

Los OD con periodontitis apical aguda suelen ser sintomáticos y dolorosos con la fuerza de oclusión como consecuencia de la hiperalgesia. El dolor se produce por las vías de sensibilización y la activación de las fibras nerviosas sensitivas a través de los mediadores de la inflamación y la presión. La formación de fibras nerviosas sensitivas de los tejidos periapicales inflamados también podría incrementar el tamaño del campo receptivo de los dientes con periodontitis apical.



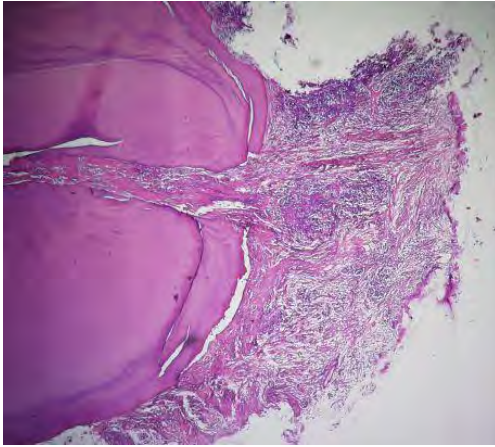
El estudio radiográfico normalmente no muestra la destrucción del hueso apical circundante del diente afectado en la periodontitis apical aguda, si bien en ocasiones se puede apreciar un ligero ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal y la pérdida de la lámina dura apical en el OD afectado.

Evolución.

El objetivo fundamental de la respuesta inmunoinflamatoria aguda es restaurar la integridad estructural y funcional del tejido dañado al eliminar los agentes irritantes con la mayor rapidez posible.

Dependiendo de la interacción dinámica entre las defensas del huésped y los daños microbianos, la periodontitis apical aguda puede dar lugar a:

- La restitución de los tejidos periapicales normales, si los agentes irritantes se eliminan inmediatamente por el tratamiento de conductos radiculares.
- La formación de un absceso si se produce una invasión masiva de los tejidos periapicales por bacterias intensamente piógenas.
- La organización mediante cicatrización si se produce una destrucción extensa de los tejidos periapicales.
- Progresión a inflamación apical crónica si persisten los agentes irritantes.



Inflamación del tejido pulpar que se extiende a tejidos periapicales (H-E, 100x) Atlas de Histopatología Oral. 2009

Periodontitis apical asintomática: granuloma apical y periodontitis apical crónica.

Si no se eliminan los patógenos del conducto radicular, la periodontitis apical sintomática puede progresar hasta convertirse en una periodontitis apical asintomática, que se caracteriza por la persistencia de estímulos inflamatorios y la adaptación de la respuesta del huésped a estos estímulos. Lo positivo de la situación es que las defensas del huésped son capaces de mantener de forma activa frente a microorganismos y toxinas de estas, pero no presentan una respuesta suficiente para eliminar dichos factores.

Tradicionalmente, los términos periodontitis apical crónica asintomática y granuloma periapical, se han utilizado indistintamente. El granuloma es una zona focal de inflamación granulomatosa, que es el término histológico utilizado para una reacción inflamatoria crónica. La inflamación granulomatosa se caracteriza por la presencia de macrófagos activados con célula epitelioides que aparecen en enfermedades como la tuberculosis, lepra o sífilis. ³¹



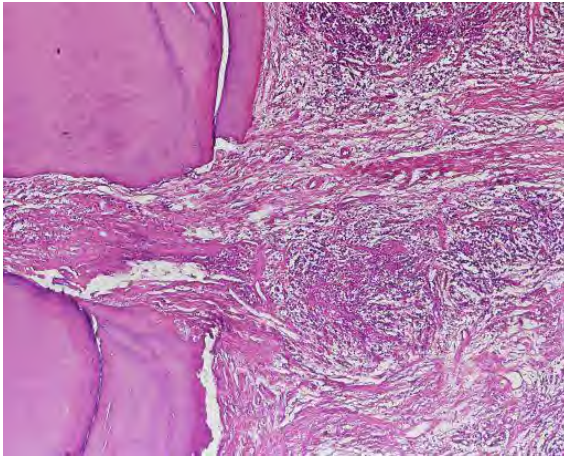
El granuloma presenta restos de células de la inflamación y es relativamente avascular mientras que la periodontitis apical crónica está ricamente vascularizada.

Cuadro Clínico.

Los dientes afectados suelen ser asintomáticos y muestran una lesión periapical radiolúcida definida. El absceso apical crónico y el tracto sinusal asociado suelen ser asintomáticos.

Evolución; la periodontitis apical asintomática puede dar lugar a:

- La regeneración o reparación de los tejidos periapicales después del tratamiento de conductos radiculares.
- Destrucción importante del tejido periapical
- Exacerbación aguda.
- Desarrollo de un absceso con tracto sinusal de drenaje intra o extraoral.
- Desarrollo de una celulitis importante.



Inflamación Crónica Periapical, granuloma periapical incipiente (H-E 100x) Atlas de Histopatología Oral.

Periodontitis apical asintomática con formación de quiste: quiste radicular, periodontitis apical crónica con formación de quiste.

Se cree que el quiste radicular se forma por la proliferación inflamatoria de los restos de las células epiteliales que son estimulados por el proceso inflamatorio. El quiste radicular es una cavidad patológica completamente recubierta por epitelio escamoso estratificado no queratinizado de espesor variable. El quiste radicular puede ser un quiste en bolsa, es decir que esta unido al foramen apical o un quiste verdadero el cual no está unido a la estructura radicular pero no puede formarse por sí solo, por lo tanto, un quiste radicular no se puede considerar como una entidad independiente de una periodontitis apical crónica ya que cualquiera de los tipos mencionados se clasifican como una lesión inflamatoria y no neoplásica en la clasificación de la OMS para tumores odontogénicos, quistes mandibulares y lesiones relacionadas.³¹



Cuadro Clínico.

El OD afectado suele estar asintomático. Las lesiones osteolíticas periapicales del diente afectado por la endodoncia pueden mostrar una radiolucidez bien delimitada rodeada por un borde radiopaco.

Evolución.

El diagnóstico definitivo del quiste periapical es por medio del estudio histopatológico. El clínico se puede auxiliar con un estudio radiográfico previo, el cual presenta un aspecto unilocular, radiolúcido y bien delimitado por una cortical. En los estudios de evolución clínica se ha demostrado la cicatrización en el 78% de los dientes con periodontitis apical después del tratamiento no quirúrgico apropiado del o de los conductos radiculares.

Por lo tanto, se propuso que algunos quistes especialmente el quiste en bolsa, se puede curar después del tratamiento de conductos no quirúrgico, los quistes apicales verdaderos tienen menor probabilidad de cicatrizar después de realizar el tratamiento de conductos no quirúrgico debido a sus características antes mencionadas, por tanto, necesitan intervención quirúrgica. No obstante, similar a un quiste en bolsa, un quiste periapical verdadero también se forma a partir de una lesión de periodontitis apical y no es una lesión neoplásica.

Cualquier enfermedad causada por una inflamación o infección deberá cicatrizar cuando se eliminan los agentes causantes irritantes, a menos que se trate de agentes inductores de neoplasias o carcinógenos.



Quiste Apical Verdadero de una lesión de periodontitis apical. (Brown & Berren, x25) Cohen 2010



Periodontitis apical asintomática con formación de hueso reactivo: osteítis condensante u osteomielitis crónica esclerosante focal.

La periodontitis apical asintomática con formación de hueso reactivo es semejante a la osteomielitis crónica con periostitis proliferativa. La etiología y patogenia de estas dos enfermedades no se conocen con detalle, se cree que ambas lesiones están provocadas por una infección/inflamación de larga duración o baja intensidad o a una elevada resistencia del tejido local ante la inflamación o infección. En lugar de la reabsorción ósea, la inflamación induce a la formación de hueso reactivo en el hueso trabecular o esponjoso alveolar alrededor del periapical de los dientes involucrados endodóticamente,

La mayoría de las lesiones de periodontitis apical con formación de hueso reactivo cicatrizan después del tratamiento de conductos no quirúrgico. El exceso de hueso compacto se remodelará hasta el aspecto normal.

Cuadro Clínico.

La lesión se observa normalmente en pacientes jóvenes y por lo general afecta al primer molar. Los OD presentan a menudo una caries macroscópica y pueden ser vitales o no, normalmente con asintomáticos. En la evaluación radiográfica, la lesión puede verse como una zona radiopaca bien definida, asociada al ápice de un diente implicado endodóticamente. La lámina dura que rodea al ápice suele estar intacta.³¹

CAPÍTULO IV Reparación y regeneración periapical.

Comprender la cicatrización de una lesión es tan importante como conocer la patogenia de la enfermedad, ya que la cicatrización es el último objetivo del tratamiento. Si se conocen los mecanismos de la cicatrización de una lesión periapical podemos diseñar o establecer abordajes de tratamiento que mejoren la creación de las condiciones para la cicatrización de la lesión periapical, como la desinfección correcta del sistema de conductos radiculares entre otros.¹⁴

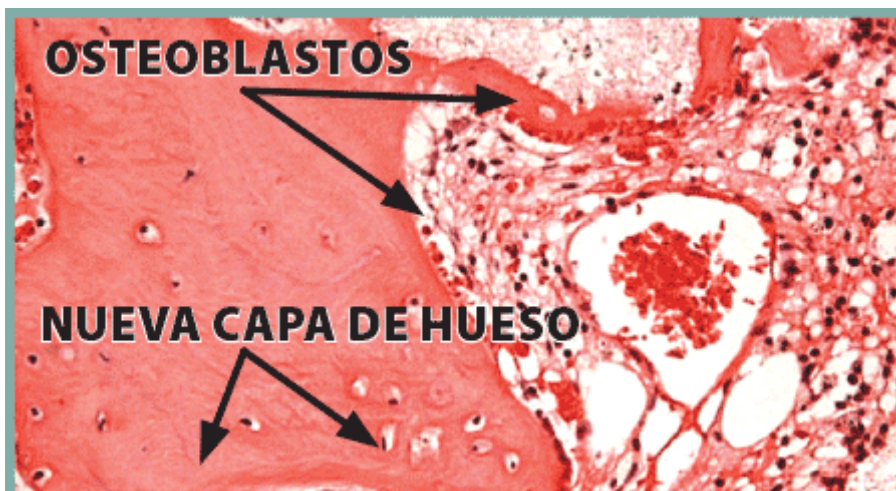
La cicatrización comienza en el mismo momento en que empieza la inflamación. Cuando se eliminan los agentes irritantes del sistema de conductos radiculares o de los tejidos periapicales mediante el tratamiento endodóntico no quirúrgico o quirúrgico dejan de producirse los mediadores de la inflamación en los tejidos periapicales al haber una reducción del infiltrado inflamatorio. Se establece un mecanismo de control antiinflamatorio del huésped, además, los principales inductores de la inflamación, (leucocitos, neutrófilos, macrófagos) sufren apoptosis.^{15, 16, 31}



(H y E) Formación de procallo para la reparación ósea Leyva 2008

La cicatrización de la lesión periapical después de un tratamiento no quirúrgico del conducto radicular sigue los principios generales de la cicatrización de tejidos conjuntivos en cualquier otro lugar del cuerpo, con la formación de tejido de granulación fibrovascular, eliminación del tejido necrótico y bacterias muertas por los macrófagos activados y finalmente la reparación o regeneración del tejido de la lesión. La cicatrización de las lesiones de periodontitis apical se consigue principalmente mediante la regeneración, y hasta cierto punto, mediante la fibrosis.

Las células predominantes en los tejidos locales involucradas en la cicatrización de la lesión periapical son los osteoblastos y las células del estroma de la medula ósea en el hueso alveolar y las células pluripotenciales en el ligamento periodontal. Durante la cicatrización se lleva a cabo la remodelación tisular en donde participan los fibroblastos y las células epiteliales entre otras en donde participan las metaloproteinasas.¹⁷



(H y E) Presencia de osteoblastos para durante la reparación ósea. Skobe 2010



Durante la cicatrización de la lesión periapical las células del ligamento periodontal procedente de las superficies adyacentes a la raíz proliferan para cubrir las superficies de la raíz en las que el ligamento periodontal sufrió daños de la periodontitis apical y fue eliminado por macrófagos. El hueso posee una notable capacidad de regeneración a la lesión. Durante la lesión periapical los osteoblastos o células mesenquimatosas que recubren las superficies del endostio, son estimuladas después de la reabsorción ósea y pueden provocar la proliferación y diferenciación en osteoblastos y producir matriz ósea.^{15, 18, 19}

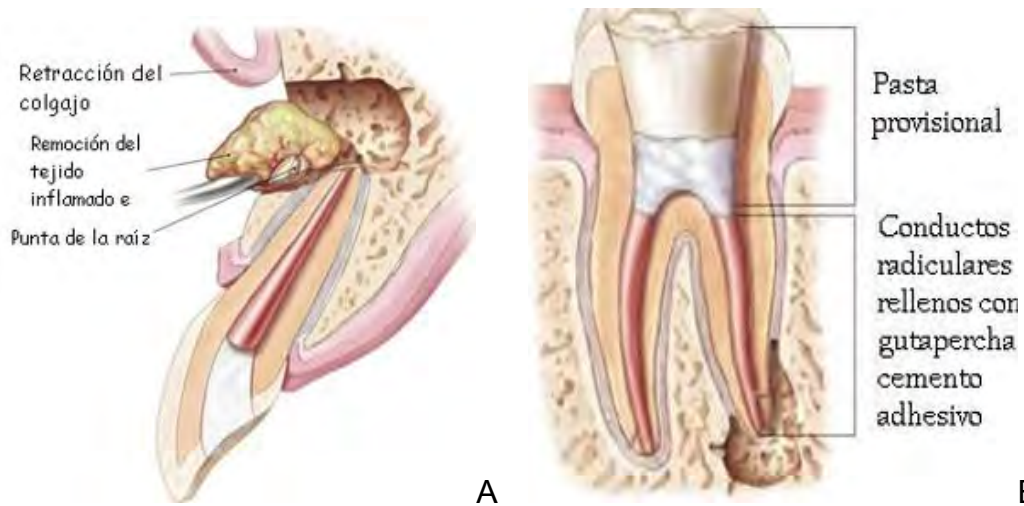
Al insertarse el ligamento periodontal a las fibras de Sharpey, este quedara finalmente remodelado. De esta forma, se completa la regeneración de los tejidos periapicales, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar que habían sido dañados.²⁶

Cicatrización de la lesión periapical después del tratamiento endodóntico quirúrgico.

El mecanismo de cicatrización periapical después del tratamiento endodóntico no quirúrgico y quirúrgico es bastante similar, pero la cinética de la cicatrización de la lesión periapical después de la cirugía endodóntica es mucho más rápida que con el tratamiento de conductos no quirúrgico. En el tratamiento endodóntico quirúrgico el profesional elimina los agentes irritantes, como las células necróticas, los restos de tejidos y las bacterias de las lesiones periapicales, lo que se conoce como desbridamiento quirúrgico. Por el contrario, en el tratamiento no quirúrgico los macrófagos activados eliminan las bacteria y limpian las lesiones periapicales, lo que se denomina desbridamiento biológico.^{25, 29, 31}

El desbridamiento quirúrgico es muy eficaz y, desde luego bastante rápido, mientras que el desbridamiento biológico lleva su tiempo. Sin embargo, la cirugía periapical es más agresiva y la selección de casos es más importante que en el tratamiento de conductos no quirúrgico.^{24, 25}

La diferencia fundamental entre ambos procedimientos es que el objetivo del tratamiento endodóntico no quirúrgico es eliminar la causa primaria microbiana del sistema de conductos radiculares, mientras que el objetivo del tratamiento quirúrgico consiste en sellar al etiología bacteriana dentro del sistema de conductos radiculares mediante la retroobturacion.^{24,25, 29, 30}



- A. Esquemización del tratamiento endodóntico quirúrgico.
- B. Esquemización del tratamiento endodóntico quirúrgico (finalizado).

(Dr. Mauricio Madrigal H. 2013)



Factores que influyen en la cicatrización de la lesión periapical.

Hay factores locales y sistémicos que afectan la cicatrización de la lesión periapical. La infección complicada y evitará la cicatrización de la lesión, los cuerpos extraños deterioran el proceso de cicatrización de la lesión y la nutrición también afecta a su evolución. Se describió que la diabetes reduce la probabilidad de cicatrización de las lesiones de periodontitis apical después del tratamiento no quirúrgico del conducto radicular.^{31, 30}

El deterioro de la respuesta inmune y los trastornos del sistema vascular tienen una influencia significativa en la tasa de éxito del retratamiento no quirúrgico del conducto radicular en dientes con periodontitis apical.³¹

Los pacientes que reciben radioterapia en los maxilares y tratamiento con bifosfonatos corren el riesgo de desarrollar osteonecrosis en esa zona, por lo que en estos casos se recomienda no utilizar el tratamiento no quirúrgico del conducto radicular.³¹



Conclusiones.

En base a la bibliografía revisada en el presente trabajo se pueden llegar a ciertas conclusiones.

El profesional que preste los servicios de salud bucal debe de conocer los diferentes tipos de inflamación a los que se puede enfrentar en diversas lesiones, así como la evolución de cada una de ellas, saber discernir entre una inflamación aguda, crónica o granulomatosa así como la evolución de cada una de ellas.

También es de suma importancia que el profesional conozca los procesos de reparación ósea después de un tratamiento de conductos ya que se ha demostrado que cuando existe una lesión periapical la cicatrización de la zona afectada comienza aproximadamente seis meses después de haber realizado un buen tratamiento de conductos no quirúrgico.

Se puede brindar al paciente una explicación necesaria para que este sepa las etapas de su tratamiento y en qué momento ha concluido este en su totalidad, además de inferir el éxito o el fracaso de dicho tratamiento.

Hay que evaluar la posibilidad de reparación en cuanto a quistes se refiere, ya que estudios reportan que en algunos casos, los quistes que están circunscritos al ápice tienden a involucionar posterior al tratamiento de conductos no quirúrgico. Caso contrario a los quistes que no se encuentran circunscritos al foramen apical ya que estos a pesar de que no se les considere una entidad independiente, la remoción solamente se puede dar de manera quirúrgica.



Para finalizar, el odontólogo de práctica profesional que practique tratamientos de conductos tanto quirúrgicos, como no quirúrgicos debe de tener un conocimiento suficiente de los procesos tanto de inflamación como de reparación periapical para poder realizar un diagnóstico correcto, establecer un plan de tratamiento adecuado, realizar el procedimiento de una forma correcta y así conocer y hacer saber al paciente en que etapa o proceso se encuentra del tratamiento a nivel celular para que este comprenda la importancia de terminar el tratamiento en su totalidad, hasta la reparación completa si es que existe lesión y tener éxito en el tratamiento realizado.



Referencias Bibliográficas:

1. Rubín E, Farber J. Patología. Panamericana. 1992.
2. Pardo J. Anatomía patológica general. Harcourt. 2008.
3. Leyva E, Gaitán L. Patología general e inmunología. Trillas. 2008.
4. Gaëtan J, André R. The mecanism of inflammation. Acta inc. 1979.
5. Robbins S, Cotran. Patologia estructural y funcional. Elsevier . 2010.
6. Gallin J, Snyderman R. Inflammation: Basic principles and clinical correlates. Lippincott Williams. 1999.
7. Trowbridge H. Inflammation: a review of the proces. Quintessence company. 2010.
8. De castro S. Manual de patología general. Masson. 2006.
9. Stevens A, Lowe J. Anatomía patológica. Elsevier. 2008.
10. Thomas H, Montani J. Angiogenesis. Morgan y claypool Publisher. 2010.
11. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology: development, structure and function. Mosby. 2008.
12. Grezik WJ, Narayanan A. Cementum and periodontal Wound healing and regeneration. Crit Rev Oral Biol Med. 2002.
13. Cochran D, Wozney J. Biological mediators for periodontal regeneration. Periodontool. 2000.
14. MacNeil R, Somerman M. Development and regeneration of periodontum: parallels and contrasts. Periofontool. 1999.
15. Lekic P, Rojas J. Phenotypic comparision of periodontal ligament cells in vivo an in vitro. J of periodontal res. 2000.
16. Isaka J, Ohazama A. Participation of periodontal ligament cells whit regeneration of alveolar bone. J Periodontol. 2001.



17. Nagatomo K. Stem cells properties of human periodontal ligament cells. J Periodontal, 2006.
18. Seo B-M. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. Lancet. 2004.
19. Conduchois E, McCarthy TL. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. Annu Rev Med. 1991.
20. Solheim E. Growth factors in bone. Int Orthop. 1998.
21. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of Cytokine signaling an inflammation. Cytokine growth factor rev. 2002.
22. Nathan C. Points of controlling inflammation. Nature. 2002.
23. Haanen C. Apoptosis and inflammation. 1995.
24. Lin L, Gaengler P. Periapical curettage. Int endod j. 1996.
25. Kvist T. Results of endodontic retreatment: a study comparing surgical and not surgical procedures. JOE 2000.
26. Batista de Paula A, Noronha J. Cell proliferation markers in the odontogenic keratocyst: effect of inflammation. J oral pathol med. 2000.
27. Suzuki T. Expression of inducible nitric oxide synthase and heat shock proteins in periapical inflammatory lesions. J oral pathol med. 2002.
28. Jill D, Wang H. Periodontal en endodontic regeneration. JOE. 2009.
29. Seung B, Franck C. Periapical bone regeneration after endodontic microsurgery whit three different root-end filling materials: amalgam, superEBA, and mineral trioxide aggregate. JOE. 2010.
30. Liao J, Mohammed A. Cells isolated from inflamed periapical tissue express mesenchymal stem cell markers and are highly osteogenic. JOE. 2011.
31. Hargreaves M, Stephen Cohen. Las vias de la pulpa. Elsevier. 2012