



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FACTORES DE REMODELACIÓN ÓSEA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

FERNANDA BERENICE MARTÍNEZ MONTOYA

TUTORA: Esp. FELÍCITAS GABRIELA FUENTES MORA

ASESORA: Esp. LAURA RIVAS VEGA

MÉXICO, D.F.

2014



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.



AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar a esta meta, por darme fuerza, amor, entereza y perseverancia, por darme la capacidad de soñar y de alcanzar cada sueño, por darme la oportunidad día a día de saberte en mi corazón.

Gracias a mi madre, a mi chaparrita que me dio la vida, quien me enseñó que para lograr metas, se necesitan esfuerzos, trabajo, honestidad, responsabilidad, y levantarse muy temprano para enfrentar la vida con las mejores armas que son los conocimientos y el respeto, Gracias por ser mi madre, por acompañarme en este camino tan complejo, por enseñarme tantos valores como rigen mi vida, por amarme, a tu manera, pero siempre haciéndote presente en cada paso que doy, porque aunque a veces esos pasos son tambaleantes, logras que crea en ellos, y que finalmente los sienta firmes. TE AMO

A mi héroe, mi mayor ejemplo a seguir, el mejor hermano que Dios pudo mandar a mi vida, por tu apoyo, tus consejos, por ser un padre para mí, porque a pesar de la distancia siempre estuviste a mi lado, Hermano, este logro es tuyo también, y por ello este trabajo final, producto del esfuerzo de ambos, está dedicado a ti, a tu amor, y sobre todo a tu fé en mí, Gracias por creer en tu pulguita, por permitirme llegar hasta aquí, y tener una vida llena de satisfacciones, que hoy comparto contigo. Gracias Alex.

A ti mi gran mujer de lucha, trabajadora, Normiz, Gracias por mostrarme que se puede sobresalir ante cualquier obstáculo que en ocasiones la vida nos pone, que cada día existirá un motivo por el cual sonreír y ver la vida de manera positiva, Gracias por tus consejos, tus palabras de aliento, por defenderme de mis propios miedos, por lograr hacer de mí una mujer con seguridad ante la vida. Eres un gran ejemplo para mí. Te Quiero

A mi Monse hermosa, por acompañarme en este camino, por permitirme tratar de ser un ejemplo en tu vida, que aunque la vida que ahora tengo no es perfecta, hago lo posible por que día a día aprendas un poquito de lo que soy, y sobre todo, que te sientas orgullosa de quien tiene el propósito de llevarte de la mano en adelante, y ayudar a esa gran mamá que tienes a darte lo mejor, porque mereces una vida de éxito.



A Gabriel Martínez, mi padre y a Eduardo Martínez, mi hermano. Gracias por todo lo que han hecho por mí, por ayudar en mi formación académica, por darme una vida maravillosa, en la que me siento muy feliz.

A mi gran amor, por acompañarme este último año de la carrera, y este proceso tan importante en nuestras vidas, que aunque nada fácil, nos resultó de gran aprendizaje, tanto académicamente, como en lo que a nuestra relación respecta. Espero que este tiempo sea solo un poco de lo mucho que aún nos falta por vivir juntos, compartiendo experiencias maravillosas, como hasta hoy. Gracias por tu amor, tu apoyo incondicional, por tus regaños, y tus palabras de aliento. Gracias amor por permanecer en mi vida. Te Amo Mauricio.

Agradezco infinitamente a mi universidad, a la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas de mi formación media superior, y hoy, por permitir haber hecho de mí, más allá de una Cirujana Dentista, una mujer con valores, con ética, y con todas las ganas del mundo de aplicar en la gente, los conocimientos que me regaló a lo largo de este tiempo.

A mis pacientes, a mis profesores, y en especial a la Dra. Gabriela Fuentes Mora, por haber hecho posible en gran parte este trabajo, por su esfuerzo, y dedicación, por la responsabilidad que tomó ante este proyecto de Titulación, en verdad, estoy inmensamente agradecida con usted, por sus palabras, sus desvelos, y por haberme enseñado, el valor que este trabajo deja, tanto para mis compañeros, como para mis maestros del jurado, los profesores de mi amada facultad, y la gente que crea en él, Que Dios los bendiga siempre.



ÍNDICE

Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	2
INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS:	8
OBJETIVO GENERAL:.....	8
OBJETIVO ESPECÍFICO:	8
ANTECEDENTES	9
HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGÍA ÓSEA	11
Embriología Ósea	12
CÉLULAS DEL TEJIDO ÓSEO	13
Osteoide	13
Osteógenas	13
Osteoblastos	13
Osteocitos.....	14
Osteoclastos	15
MICROBIOLOGÍA ENDODÓNTICA.....	18
BIOLOGÍA MOLECULAR COMO INSTRUMENTO DE LA TERAPIA ENDODÓNCICA.....	25
TÉCNICAS MOLECULARES APLICADAS AL TRATAMIENTO ENDODÓNCICO.....	27
MICROBIOTA ENDODÓNCICA	29
MICROORGANISMOS PRESENTES EN LESIONES ENDODONCICAS	30
MICROBIOLOGÍA DE LAS LESIONES ENDODÓNCICAS → RADIOLÚCIDAS	38
LIMPIEZA, PREPARACIÓN Y DESINFECCIÓN DEL SISTEMA DE CONDUCTOS RADICULARES.....	42
SOLUCIONES IRRIGADORAS:.....	45
MEDICACIÓN INTRACONDUCTO.....	49
FISIOLOGIA DE LA REABSORCIÓN ÓSEA	52



COMPONENTES EN REMODELACIÓN ÓSEA	53
MARCADORES BIOQUÍMICOS DE LA REMODELACIÓN ÓSEA	56
CÉLULAS QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO DE RESORCIÓN ÓSEA	57
CÉLULAS QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO DE REMODELACIÓN ÓSEA	58
CICLO DE REMODELACIÓN ÓSEA	60
EN MEDICINA AVANCES DE LOS FACTORES DE REMODELACIÓN ÓSEA	64
REGULACIÓN DE REMODELACIÓN ÓSEA	66
APORTACIONES EN ODONTOLOGÍA.....	67
ENDODONCIA REGENERATIVA.....	71
CONCLUSIONES.....	74
REFERENCIAS.....	76



INTRODUCCIÓN.

Los conocimientos clínicos, radiográficos, anatómicos contribuyen a comprobar ausencia o presencia de sintomatología clínica y características radiográficas de la lesión periapical si esta es igual, más pequeña o aumentada.

Maresca señala la necesidad de cambiar esta endodoncia mecanicista reconociendo a los factores de remodelación ósea posterior a un tratamiento de sistema de conductos radiculares en donde la preparación, limpieza, desinfección y obturación del sistema de conductos radiculares son esenciales para la evolución o involución de una lesión periapical, es decir la zona periapical reparará si está vascularizada para poder proporcionar los elementos de defensa [1]

Sin embargo, los complejos mecanismos de respuesta del organismo para que se pueda generar una reparación varían según la microbiota, productos del metabolismo bacteriano, factores condicionantes traumático-mecánicos así como alteraciones moleculares y celulares que modulan las características clínicas y evolutivas de cada individuo, presentándose así una respuesta determinada.

Son los factores de remodelación ósea los que nos permiten cambiar las bases de la endodoncia clásica al realizar tratamientos de sistema de conductos radiculares no sólo para eliminar la causa y el síntoma sino influir sobre el sistema y lograr la curación. [2]



Actualmente, la biología molecular es empleada como un instrumento en la terapia endodóncica mediante diversas técnicas entre las que destacan reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y reacción de hibridación que nos permite conocer no solo el ecosistema endodóncico bacteriano , es decir, un biofilm, sus productos (endotoxinas) como agentes etiológicos, sino la respuesta inmune en la zona periapical mediada en gran parte por la interacción de señales moleculares principalmente citoquinas que motivan y ordenan las múltiples actividades celulares determinantes de las respuestas “defensiva-destructiva”.

La inflamación moderada e intensa se produce por degradación de las fibras colágenas del ligamento periodontal (LPD) y una reabsorción del ápice radicular y hueso lo que determina un ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal o una lesión radiolúcida.

Esta reabsorción se relaciona directamente con la permanencia de las bacterias y sus endotoxinas y por otro, de la actividad osteoclástica en respuesta a cambios inflamatorios.

Los factores de remodelación ósea de manera general están organizados fundamentalmente por la vía de señalización RANK/RANK-L/OPG la cual, cuando se activa protege o aumenta la actividad osteoclástica.

El remodelado óseo consta de cuatro fases activación, resorción, proliferación y formación.

Para Simonet y Yasuda esta vía es considerada la llave regulatoria de la remodelación ósea, que nos permite no solo conocer los momentos evolutivos (granuloma o quiste) mediante estudios histopatológicos como un concepto estático o lesión radiolúcida sino comprender la patogénesis de lesiones periapicales así como los fenómenos inflamatorios y reparativos de éxitos o fracasos en la terapia pos-endodóncica.



OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Conocer los factores de remodelación ósea y su relación con lesiones periapicales radiolúcidas que participan en el tratamiento de sistema de conductos radiculares hasta su curación

OBJETIVO ESPECÍFICO:

Conocer los factores de remodelación ósea y su relación con las bacterias, sus productos (endotoxinas) al realizar la eliminación, limpieza, desinfección, conformación y obturación del sistema de conductos radicular para no sólo eliminar la causa y el síntoma sino influir sobre todo el sistema, como una unidad funcional y lograr su curación.



ANTECEDENTES

En 1997 se describe una glicoproteína soluble expresada entre las células osteoblásticas del hueso. Su sobreexpresión en ratones transgénicos provocaba un aumento en la densidad mineral ósea conocida como osteopetrosis. También se observó que su bloqueo en ratas rectomizadas aumentaba la pérdida ósea, osteoporosis. Esta glicoproteína recibió el nombre de Osteoprotegerina, por la función que estaba desempeñando, una función protectora sobre la densidad ósea.

Con la interacción entre la OPG y el ligando RANK se descubrió que papel jugaba el RANKL en la diferenciación de los osteoclastos.

El ligando RANK es una proteína transmembrana tipo II que podemos encontrarla en la superficie celular de las células que lo expresan como en su forma soluble. Está presente en células estromales de la médula ósea, osteoblastos, células sinoviales, linfocitos T activados, células tumorales.

En el año 2000 Li J, y colaboradores identificaron estudios en que ratones knockout mostraban un papel decisivo de este ligando en la diferenciación y activación de los osteoclastos, de forma que aquellos que no expresaban los genes tanto para ligando RANK (RANK-L) como para su receptor (RANK) presentaban una osteopetrosis severa. [3]

Lo que han logrado estos estudios es proporcionar esperanzas en producir fármacos que, bloqueando la actividad del RANKL, puedan ser útiles para preservar la integridad ósea. [4]



En presencia de Osteoprotegerina se inhibía la activación de los osteoclastos maduros. También se demostró mediante modelos el aumento de la supervivencia de los osteoclastos al utilizar medios complementados con CSF-1 y RANKL. [4]

El receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK), proteína transmembrana tipo I, es el responsable de las acciones del ligando RANK, cuando se produce su unión se desencadenan una cascada de señales intracelulares responsables de la activación y actividad de los osteoclastos.

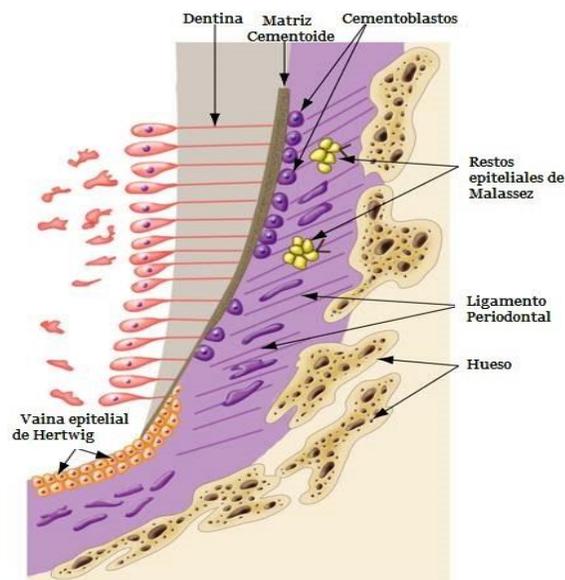
HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGÍA ÓSEA

Formación de la Raíz

La lámina radicular es la que construye la raíz; su longitud, curvatura, grosor y número de raíces. Junto con las células ectomesenquimales, las células de la lámina radicular son responsables de estas funciones. A medida que las células de la lámina continúan creciendo y se alejan de la corona, éstas se doblan en su extremo y hacia la pulpa en un ángulo de 45 grados para formar una estructura semejante a un disco. Esta porción doblada de la lámina radicular es denominada diafragma epitelial. [5]

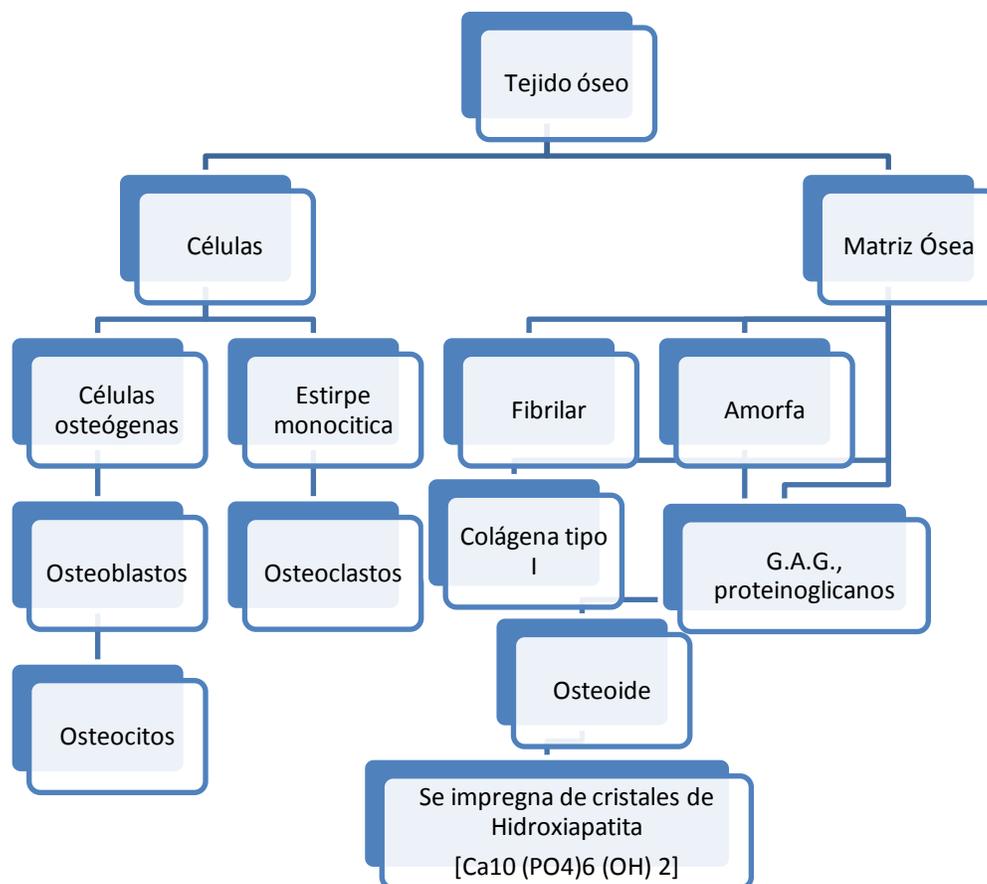
El diafragma epitelial rodea la apertura apical a la pulpa. Esta apertura se convertirá en el agujero apical. El diafragma epitelial mantiene un tamaño constante durante el desarrollo radicular porque la lámina radicular crece en longitud con la misma angulación del diafragma. Con el incremento de la longitud radicular, la corona comienza a moverse desde la cripta ósea hacia la periferia. Este movimiento permite a la raíz seguir creciendo y la raíz se alargará en la medida que el diente vaya erupcionando.

Tomado de: Gómez ME. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3ra ed. México. Editorial Médica Panamericana. 2009.



Embriología Ósea

El tejido óseo como la mayoría de nuestro organismo está constituido por células inmersas en una matriz compleja. La característica específica del hueso, es que la matriz está fuertemente mineralizada, lo que le da una elevada resistencia y posibilita su función de sostén de otros órganos, así como el mantenimiento de la forma del organismo.



[Dr. José A. Riancho, Gloria E. Gutiérrez, Factores Reguladores de la Resorción Ósea. Revista Metabolismo óseo y mineral, 2003 pp51]



CÉLULAS DEL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo es un tejido duro, de consistencia rígida. Está constituido por células y por una matriz ósea, sustancia intercelular calcificada, integrada por componentes orgánicos: amorfo y fibrilar e inorgánicos: sales de calcio y fósforo.

Osteoide:

Es un componente orgánico de la matriz ósea, constituido en un 90% por fibras de colágena tipo I orientadas en haces paralelos, lo que da estructura laminar.

Además de la colágena, la matriz ósea, contiene proteínas y proteoglicanos como osteocalcina, osteonectina, osteopontina, quienes son sintetizadas por los osteoblastos. [6]

Las células óseas son de cuatro tipos:

Osteógenas:

Denominada también osteoprogenitoras. Derivan de células mesenquimatosas que tienen una potencialidad dependiente de la concentración de oxígeno existente en el microambiente que las rodea. Se diferencian en **Osteógenas**, si los niveles de oxígeno son elevados o, en **condrógenas** si la concentración de oxígeno, en el lugar que las rodea, disminuye notablemente.

Osteoblastos:

Derivan de células mesenquimales, de precursores pluripotenciales presentes en el estroma de la medula ósea, tienen la capacidad para diferenciarse hacia fibroblastos, adipocitos, células musculares lisas u osteoblastos. También los pericitos o células murales de los vasos sanguíneos pueden diferenciarse a osteoblastos.

Los osteoblastos se encuentran en contacto directo con las superficies óseas formando grupos de una sola capa de espesor. En la formación del hueso el paso inicial es la secreción por parte de los osteoblastos, de moléculas de colágena. Estas se agrupan y forman fibras de colágena constituyendo el tejido Osteoide.

Producen además diversos mediadores que modulan la actividad de otras células óseas o hematopoyéticas.

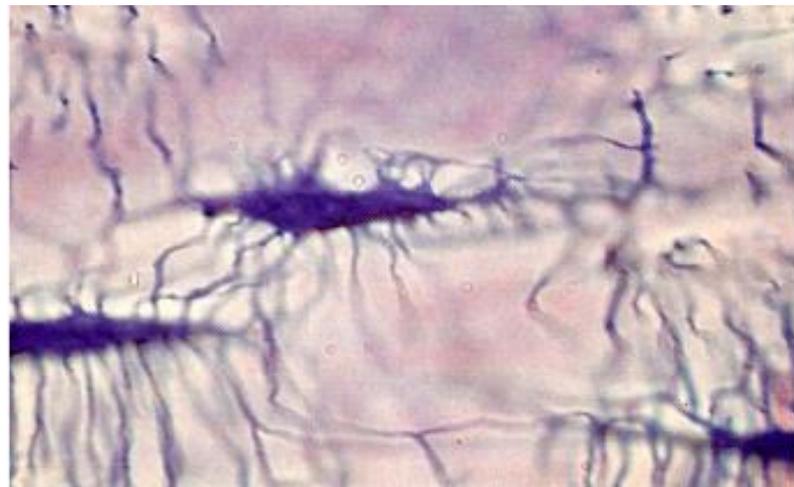
La mayor parte de los osteoblastos desaparecen al finalizar la síntesis de osteoide, por un fenómeno de apoptosis o muerte celular programada. [6]

Osteocitos:

Estos son los osteoblastos que quedan atrapados entre la matriz ósea calcificada, dentro de cavidades llamadas lagunas óseas.

Se mantienen unidos con otros osteocitos mediante una serie de prolongaciones celulares que se proyectan en la matriz ósea a través de los canalículos óseos.

Con estas características morfológicas los osteocitos se visualizan como pequeñas arañas.



Fotomicrografía de tejido óseo. Se observan osteocitos con sus prolongaciones las cuales se unen con las prolongaciones de osteocitos vecinos. Vista frontal. Tinción de Tionina.1400x Boya 1996. Tomada de [6]

También son llamadas células de revestimiento, estas células tapizan las superficies óseas y a través de la producción de factores locales (IL1, IL 6) desempeñan un papel importante en el control del remodelado óseo y en el intercambio de calcio entre el hueso y el líquido intersticial.

Osteoclastos:

Son células grandes, multinucleadas y ricas en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida.

Los preosteoclastos son células de un solo núcleo que se adhieren a las superficies lisas y al fusionarse entre sí dan lugar a los osteoclastos.

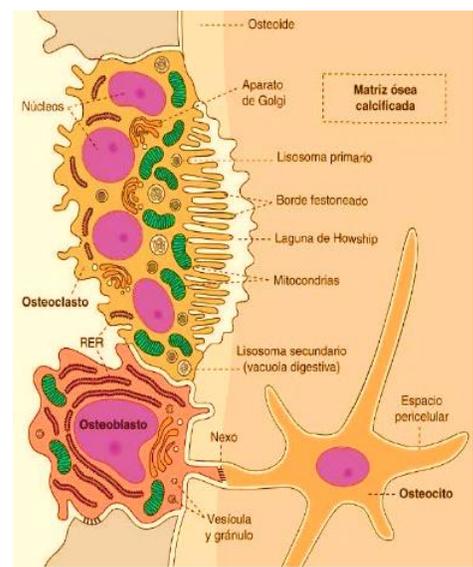
En uno de los polos de los osteoclastos se encuentra el llamado “borde de cepillo” donde la membrana celular se pliega varias veces.

Los osteoclastos son los encargados de la resorción del hueso.

Son células que tienen receptores membranales para sus factores estimulantes secretados por los osteoblastos para la calcitonina.

Los osteoclastos ocupan excavaciones superficiales en los bordes del tejido óseo en remodelación llamadas lagunas de Howship que señalan zonas de reabsorción del hueso.

Relación de osteoclasto, osteoblastos vecinos, la matriz ósea (osteóide y calcificada) y un osteocito. En el interior del osteoclasto se visualizan los principales organitos citoplasmáticos. Tomado de Sobotta y Welsch 2008.





Durante la etapa activa de reabsorción ósea, en el osteoclasto se pueden describir, con el M E. cuatro zonas claramente discernibles:

a) Zona basal.

Localizada en la parte más alejada de la cavidad de la laguna de Howship; alberga a la mayoría de los componentes de la célula, núcleos y organelos citoplasmáticos; también interviene en la exocitosis del material producto digerido pues allí se acumulan las vesículas endocíticas generadas durante la actividad de resorción.

En esta zona las vesículas se fusionan con el plasmalema para liberar su contenido. Las sustancias degradadas (iones de calcio, fosfatos, carbonatos, aminoácidos y detritus orgánicos) se vierten al tejido conjuntivo circundante y luego se transfieren a la luz de capilares sanguíneos.

b) Borde rugoso o festoneado.

Es la zona en contacto directo con el lugar de reabsorción ósea. Presenta una serie de digitaciones que se proyectan a la cavidad de la laguna de Howship; posee el aspecto de microvellosidades que incrementan notablemente la superficie de resorción. A través de las microvellosidades se liberan hacia la zona de resorción, mediante exocitosis, protones impulsados por las bombas de protones dependientes de ATP y las enzimas hidrolíticas y continuamente se están modificando pues tienen una actividad muy dinámica porque también se encargan de incorporar al citoplasma osteoclástico los productos resultantes de la degradación del hueso mediante endocitosis.

Zona clara

También se le denomina zona de sellado porque delimita de manera precisa la superficie ósea que será resorbida.

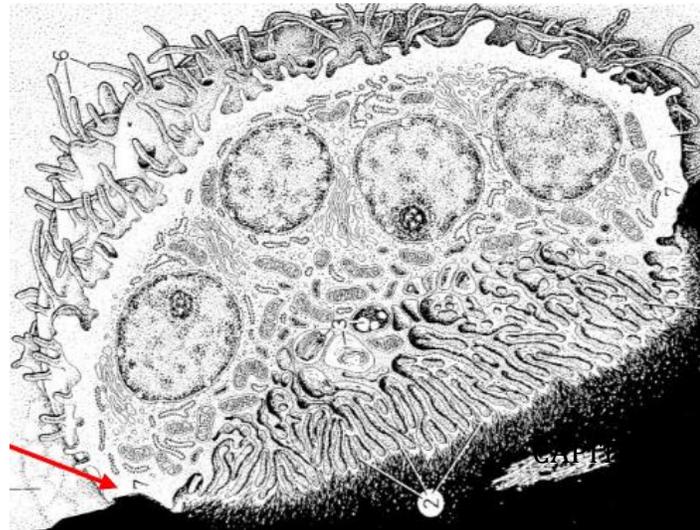
Es una porción del citoplasma que rodea al borde rugoso o festoneado. Se le denomina así porque carece de organelos. En este lugar se localiza un haz de filamentos delgados de actina dispuestos en forma anular y en contacto estrecho con proteínas de adhesión celular transmembranales como la vinculina y la talina. Sus bordes más periféricos se unen estrechamente a la superficie del hueso que está siendo desgastado gracias a la presencia de los componentes del citoesqueleto.

Zona Vesicular

Es una región llena de vesículas exocíticas y endocíticas que transportan hacia la zona de resorción ósea el contenido enzimático de los lisosomas y de este lugar, hacia el interior de la célula los productos de la degradación del tejido óseo respectivamente. Se sitúa entre el borde rugoso o festoneado y la zona basal.

Zona de Sellado

Representación esquemática de un osteoclasto mostrando las diversas zonas en microscopía electrónica. Tomado de [6]





CAPITULO II

MICROBIOLOGÍA ENDODÓNTICA.

El papel biológico de las bacterias como agente etiológico de las enfermedades pulpares y periapicales ha quedado establecido en diversos estudios entre los que destaca el realizado por Kakehashi.

El cual investigó la respuesta de las pulpas dentales de ratas normales y ratas libres de microorganismos después de la exposición de su cavidad bucal. Tras el estudio histológico, se demostró que mientras que todas las ratas normales desarrollaron necrosis pulpar y periodontitis apical. Las pulpas de ratas sin gérmenes no solo se mantuvieron vitales, si no que repararon mediante la formación de tejido duro. [3]

Möller también aportó evidencias sobre la periodontitis apical. En su estudio llevado a cabo en dientes de mono, demostró que solo las pulpas desvitalizadas que estaban infectadas inducían lesiones de periodontitis apical, mientras que en las pulpas desvitalizadas y no infectadas se demostró la ausencia de cambios patológicos importantes en los tejidos perirradiculares [7]

Es la estructura bacteriana quien nos permite entender los mecanismos de agresión y la reacción con el huésped.

La célula bacteriana de manera general ésta constituida de una cubierta celular, pared celular y una membrana citoplasmática. En su pared celular según la reactividad que la bacteria presente a la coloración de Gram, hace que se clasifique en dos grupos, bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

Las bacterias **Gram-positivas** después de la exposición al alcohol-acetona, se torna impermeable, reteniendo el complejo cristal violeta más yodo, presentando una coloración morada o azul.

Las bacterias **Gram-negativas** cuando su pared, por el tratamiento con el mismo diferenciador, queda permeable, pierde el referido complejo y asume el color rojo del colorante de contraste en el caso de fucsina diluida.

La estructura básica de la pared Gram-positiva está constituida por un polímero denominado peptidoglucano, compuesto de unidades de naturaleza glucídica y péptida. Forman también parte de su estructura los ácidos teicoicos, compuestos por ribitol y glicerofosfato, polisacáridos y proteínas.

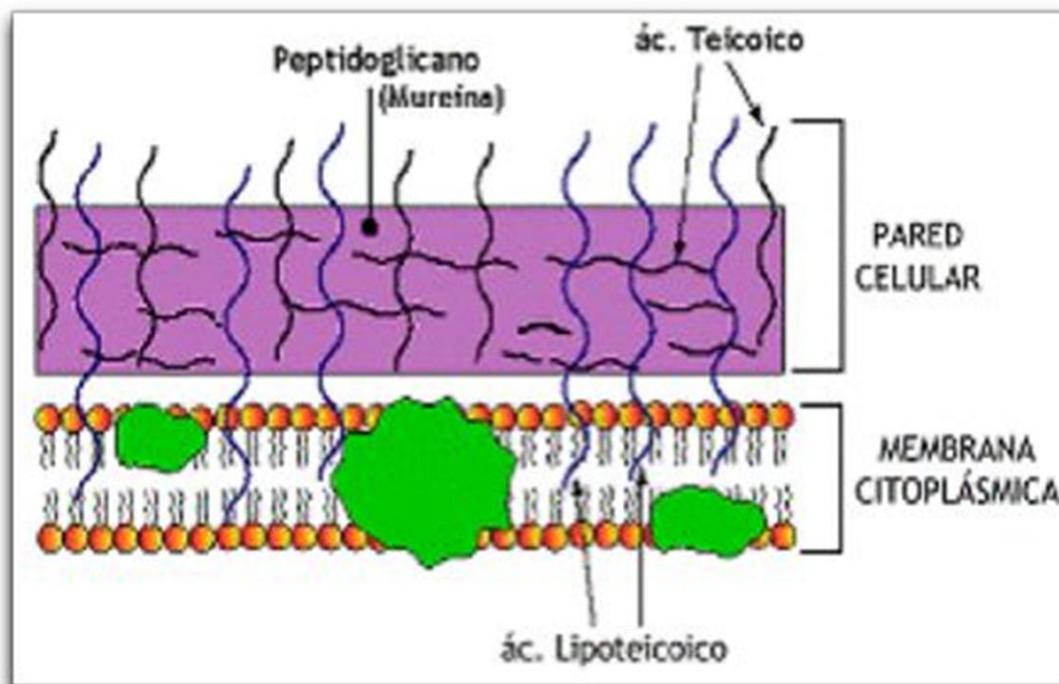


Imagen esquemática que muestra al Ácido lipoteicoico como constituyente de la pared celular de ciertos microorganismos Gram positivos. Tomado de www.qb.fcen.uba.ar/.../SeminaroTinciones

Es importante reconocer que la pared celular de las bacterias **Gram-negativas** es considerablemente más compleja, está constituida por una capa de péptidoglucano del 5 al 10% , presenta la estructura básica descrita y está localizada en el espacio periplásmico, área limitada externamente por la membrana externa e internamente por la membrana citoplasmática.

El lipopolisacárido se encuentra localizado exclusivamente en la capa externa de la membrana está compuesto por tres segmentos covalentemente unidos: Lípido A, Core, y Antígeno O.

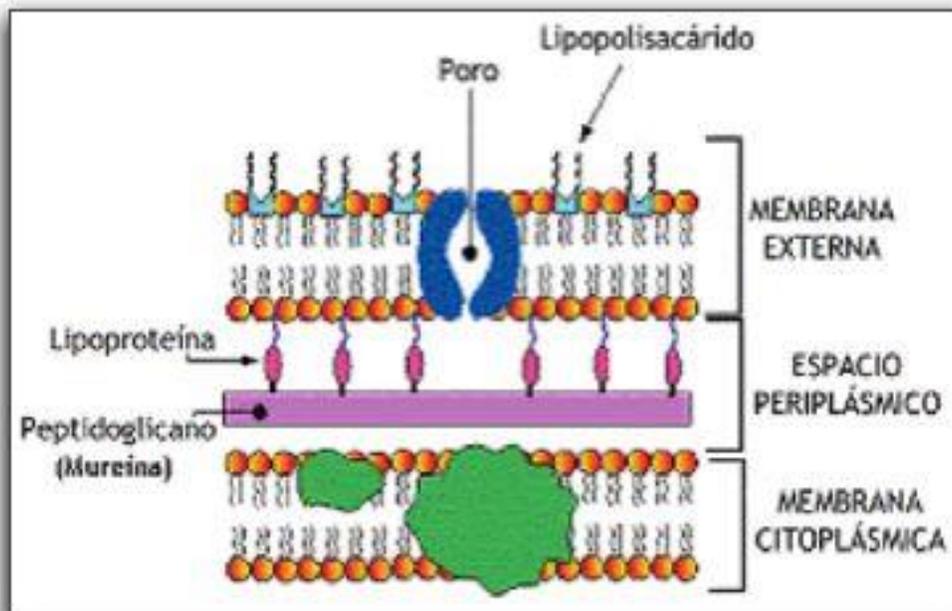
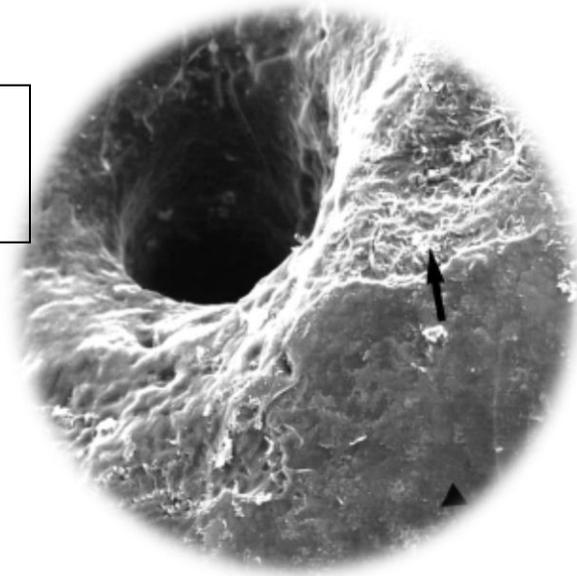


Imagen esquemática que muestra al Lipopolisacárido como constituyente de la pared celular de ciertos microorganismos Gram negativos. Tomada de <http://www.qb.fcen.uba.ar/microinmuno>

Destacando que el lípido A está embebido en la membrana externa y comprende un lípido compuesto por unidades disacáridas, ácidos grasos saturados y grupos fosfato.

La actividad biológica del lípido A es la endotoxina de las bacterias Gram-negativas, siendo liberado no solamente por ocasión de la lisis de la célula, sino también durante su crecimiento y multiplicación, expresando por consiguiente su potencial tóxico e induciendo complejas reacciones orgánicas.

**BIOFILM
EXTRARRADICULAR**



Tomado de Leonardo MR, Rossi MA, Silva LA, et al. Evaluation of bacterial biofilm and microorganisms on the apical external root surface of human teeth. Journal of endodontics. Diciembre 2002; 28(12)pp 815-818

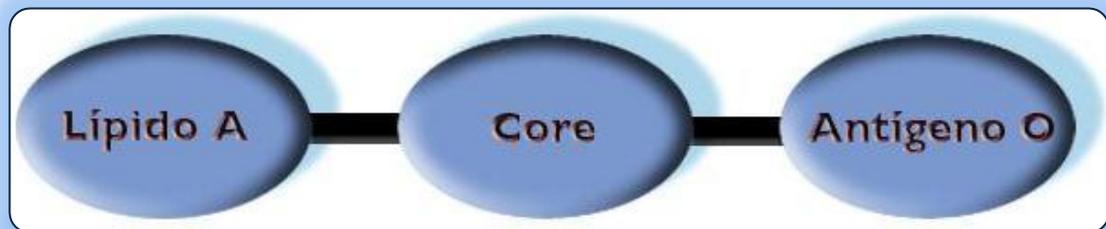
La superficie externa del ápice radicular de dientes con necrosis pulpar con lesión periapical radiográficamente visible tiene áreas de resorción de cemento y dentina que pueden retener y ser colonizadas por microorganismos.

El Core y el antígeno O son de naturaleza polisacárida. El primero está compuesto por pequeñas cadenas de azúcar, cuya estructura es más o menos común entre las bacterias Gram-negativas, mientras que el segundo comprende largas cadenas sacáridas, siendo específicas de la especie bacteriana considerada.

El carácter mixto de los microorganismos y sus productos derivados, son los responsables directos de las lesiones de los tejidos que se traduce en signos y síntomas que el clínico debe diagnosticar dolor y sus diferentes grados de sensibilidad, presencia de edema, exudado, abscesos sintomáticos y asintomáticos, fistulas, reabsorciones radiculares y óseas. [8]

La base principal para establecer el tipo de patología que estas bacterias ocasionan es el establecimiento de un diagnóstico diferencial.

El trayecto más frecuente de invasión bacteriana en el sistema de conductos radiculares y en los tejidos periapicales es la vía coronaria, caries dental y falta de sellado marginal.



Cuando algún agente físico, químico o biológico compromete la integridad de la pulpa ocasiona cambios inflamatorios o degenerativos que puede variar en magnitud y severidad. [9]

Ocasionado una pulpitis la cual hace referencia a un estado inflamatorio de la pulpa que puede ser agudo o crónico en distintas formas evolutivas según criterios clínicos o histopatológicos. [10]



En una pulpa vital infectada, la flora aeróbica presente lleva a la necrosis del tejido conectivo, a medida que avanza la zona necrótica en el tejido pulpar, se establecen bacterias anaerobias asacarolíticas en un medio con baja tensión de oxígeno.

Estudios de Nair de la localización de las bacterias en una cavidad pulpar, empleando microscopía electrónica, reportan que la mayoría de éstas colonizan la luz de sistema de conductos radiculares, agrupándose sobre el tejido pulpar necrosado, en la trama de fibras y restos hísticos. [11]

Generándose así condiciones de anaerobiosis y la necrosis donde se afecta el sistema nervioso vascular, creándose así, condiciones favorables para el crecimiento de bacterias anaerobias facultativas y, posteriormente anaerobias estrictas responsables de los procesos infecciosos. [10]

Las pulpas necróticas se caracterizan por estar compuestas por una microbiota caracterizada por una diversidad de especies microbianas, de cuatro a siete especies aproximadamente, diferentes de bacterias Gram positivas y Gram negativas con un predominio de éstas últimas.

Lo importante más que el número tiene relevancia la capacidad que tengan las bacterias de multiplicarse. En base a ello pueden utilizar diferentes vías de entrada para lograr su colonización al sistema de conducto radicular. Entre las principales están los túbulos dentinarios, cavidad abierta, ligamento periodontal.





CAPITULO III

BIOLOGÍA MOLECULAR COMO INSTRUMENTO DE LA TERAPIA ENDODÓNCICA

Los aportes de técnicas para la manipulación del ADN in vitro ha tenido un gran impacto en la investigación biológica. Se obtuvo el primer reporte de la aplicación de la genética molecular del estreptococos en 1980, actualmente se cuenta con 40 genes de este, los cuales han sido clonados y secuenciados. [12]

La metodología molecular, identificación microbiana, reacción de cadena de polimerasa (PCR) .Han demostrado una ventaja importante en la identificación de microorganismos y han sido aplicados para analizar la flora endodóntica. [13]

Sin embargo, una desventaja en la aplicación de éstas técnicas moleculares en la microbiología endodóntica, es que muchos de los microorganismos que se identifican por este medio, no pueden ser cultivados en el laboratorio.

Esto es debido a que el ADN cromosómico y del ADNA no cromosómico, no pueden ser reproducidos. Esta es, la dificultad para la recolección de muestra de ADN.

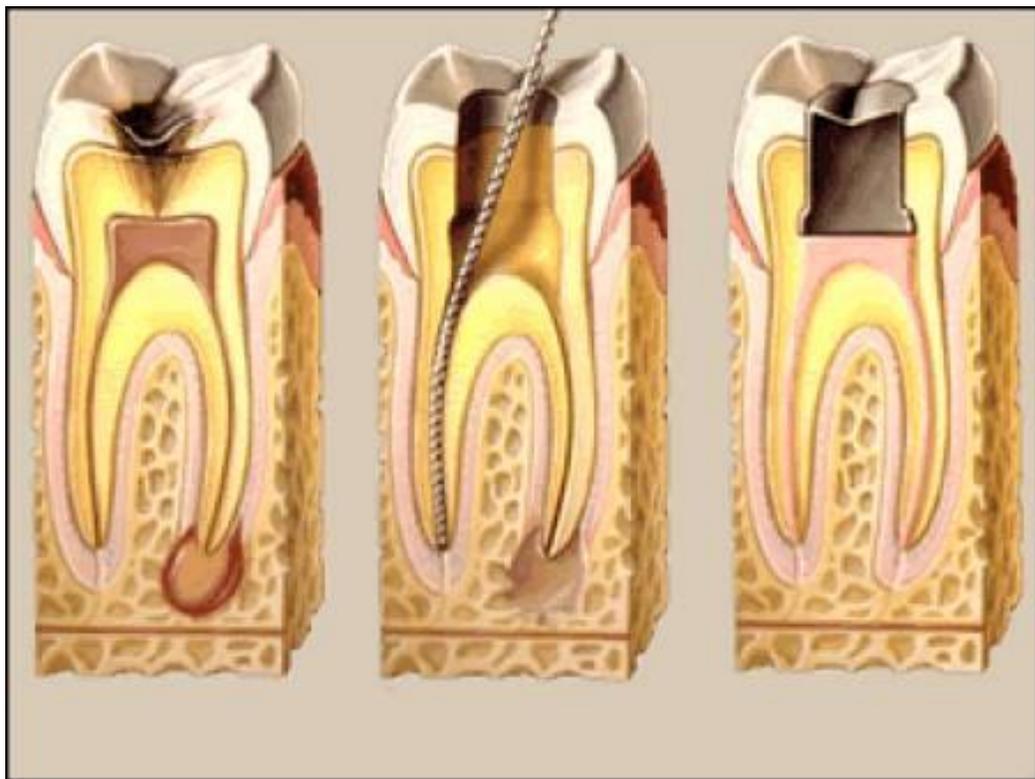
Sin embargo Fouad señala que es a partir de estudios de PCR en el sistema de conductos radiculares de una pulpa necrótica donde se revela la presencia de un microorganismo relacionado con el género Olsenella el cual no ha sido descrito previamente dentro de las infecciones endodónticas.

Con respecto a las técnicas de hibridación, Rolph reporta que en el apareamiento de dos cadenas sencillas de ácidos nucleicos que son complementarias entre sí para formar un híbrido, para realizar un estudio de identificación de microorganismos situados en el sistema de conductos radiculares y demostrar

que las técnicas moleculares pueden detectar la presencia de bacterias vinculadas a las infecciones endodónticas cuando las técnicas de cultivo dan un resultado negativo, y además puede ser usado en la identificación de un amplio rango de bacterias relacionadas a la infección endodóntica así estas no sean cultivables.

Es a partir de estas técnicas moleculares que se puede lograr la identificación de nuevos filotipos asociados con infecciones endodónticas y que aun esta por revelar una porción de taxás sin caracterizar.

Son las técnicas de biología molecular las que han señalado un nuevo campo en el diagnóstico microbiológico, ya que fundamentan su utilidad en múltiples situaciones que requieran su identificación.





TÉCNICAS MOLECULARES APLICADAS AL TRATAMIENTO ENDODÓNCICO.

Los estudios de Liébana, nos hablan de la introducción de técnicas para la manipulación del ADN in vitro, lo cual ha sido de gran impacto en el progreso de la investigación biológica.

El primer reporte de la aplicación de la genética molecular en estreptococos se obtuvo en 1980, pero hoy en día, la información que se consulta es de más de 40 genes registrados del *Streptococcus mutans*, los cuales han sido clonados y secuenciados.

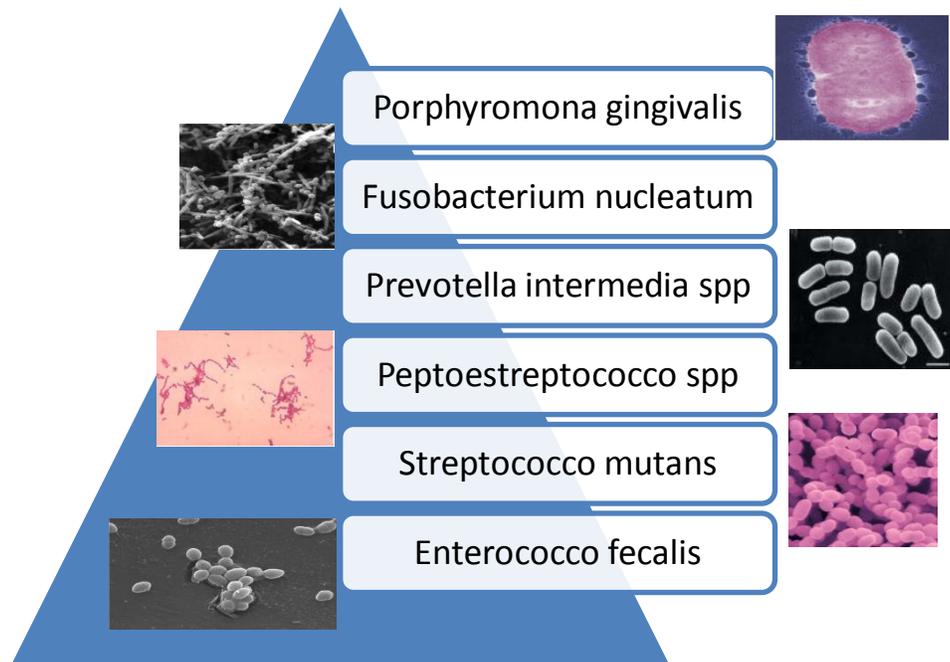
Para el 2006, la metodología molecular de identificación microbiana (reacción de cadena polimerasa PCR, sondas genómicas de ADN y técnicas de hibridación molecular) han permitido obtener muestras de los casos de identificación de especies bacterianas que hasta ese momento no habían sido relacionadas con patología periapical]

Según Chaves, la metodología molecular en la actualidad ha implementado nuevas técnicas de identificación microbiana de base molecular, una de ellas es la reacción de cadena polimerasa (PCR), los cuales han demostrado ventajas importantes para la identificación de microorganismos, y ya han sido aplicados para analizar la flora endodóntica. [13]

Una aportación de la PCR es en los canales radiculares de una pulpa necrótica, revelaron la presencia de microorganismos como *Olsenella*, la cual no había sido descrita en infecciones endodónticas.

Una técnica más, recientemente descrita, es la técnica de reacción de hibridación fundamentada en el apareamiento de dos cadenas sencillas de ácidos nucleicos, que sean complementarias entre sí para formar un híbrido, para realizar un estudio de identificación de microorganismos que ubicamos en canales radiculares, demostrando que las técnicas moleculares pueden detectar la presencia de bacterias vinculadas a las infecciones endodónticas cuando las técnicas de cultivo dan un resultado negativo, y además puede ser usado en la identificación de un amplio rango de bacterias relacionadas a la infección Endodoncica. [14]

A partir de estos métodos de laboratorio se han detectado, en orden de frecuencia las bacterias más prevalentes en las periodontitis apicales, estas especies son: *Treponema denticola* (68%), *Porphyromonas endodontalis* (61%), *Tannerella forsythia* (58%), entre otras. [14]





MICROBIOTA ENDODÓNCICA

Según Nair, la composición de la microbiota varía considerablemente. Usando como referencial técnicas microscópicas el autor destaca los siguientes géneros importantes en las infecciones endodóncicas. [15]

Entre los microorganismos de mayor relevancia encontramos:

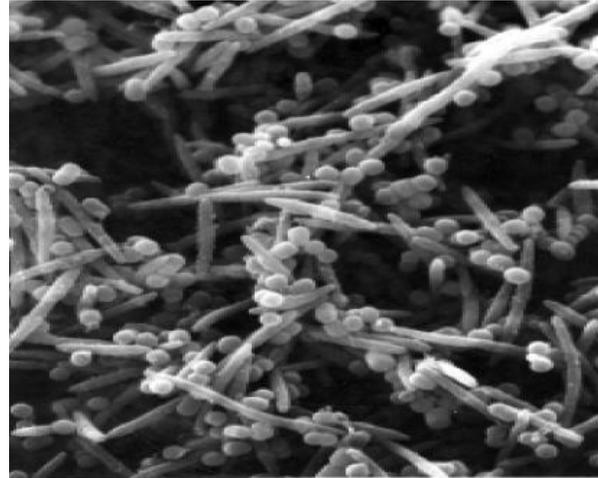
Anaerobio		Facultativos- Aerotolerantes-Microaerófilos	
Cocos Gram +	Peptostresptococcus	Cocos Gram -	Stresptococcus Enterococcus
Bacilos Gram +	Actinomyces Eubacterium Propionibacterium	Bacilos Gram+	Actinomyces Lactobacillus Corynebacterium
Cocos Gram -	Veillonella	Cocos Gram -	Neisseria
Bacilos Gram -	Porphyromonas Prevotella Fusobacterium Selenomonas	Bacilos Gram -	Capnocytophaga Eikenella Campylobacter
Espiroquetas	Treponema	Levadura	

MICROORGANISMOS PRESENTES EN LESIONES ENDODONCICAS

Fusobacterium Nucleatum: Son bacterias pleomorfas, aparecen en formas de huso, globulosas, redondeadas, finas.

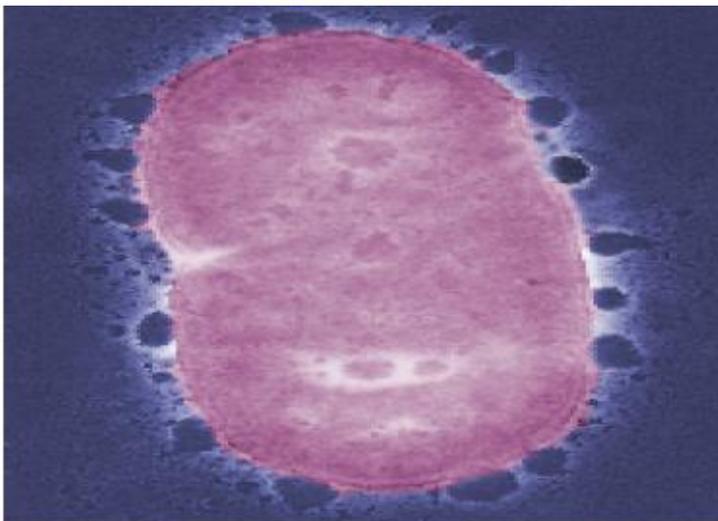
Sintetizan material de reserva intracelular a expensas de polímeros de glucosa.

Sus fuentes de nutrición provienen del catabolismo de péptidos y aminoácidos, elaboran como producto final ácido butírico.



Pueden aislarse como hábitat primario en cavidad oral, por lo general en surco gingival.

Posee una capacidad importante de coagregarse con otras bacterias, favoreciendo los procesos de colonización y formación de placas. [12]



Porphyromonas Gingivalis:

Este microorganismo se encuentra en el surco gingival, de forma especial cuando hay lesiones periodontales avanzadas.

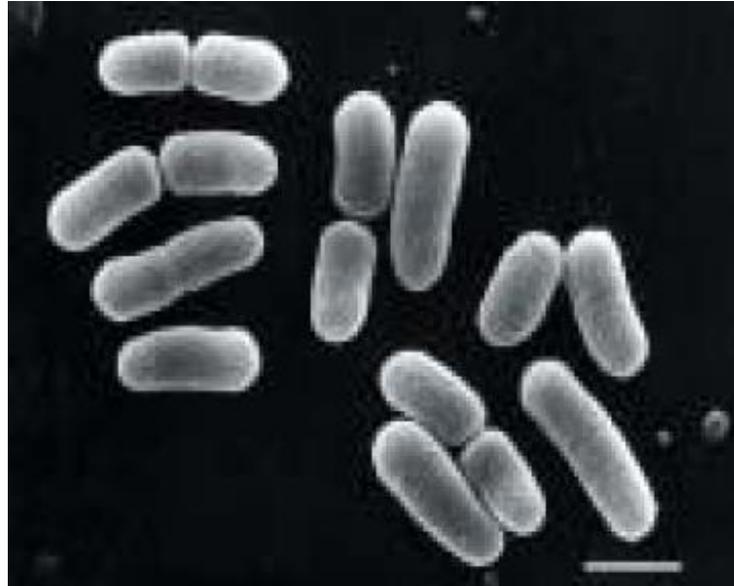
No se considera como parte integrante de la microbiota oral normal, si no como un patógeno exógeno.

Se le relaciona con procesos patológicos como Pulpitis, abscesos periapicales.

Prevotella spp: Se les relaciona con mayor o menor grado con procesos infecciosos pulpares, absceso periapical, alveolitis.

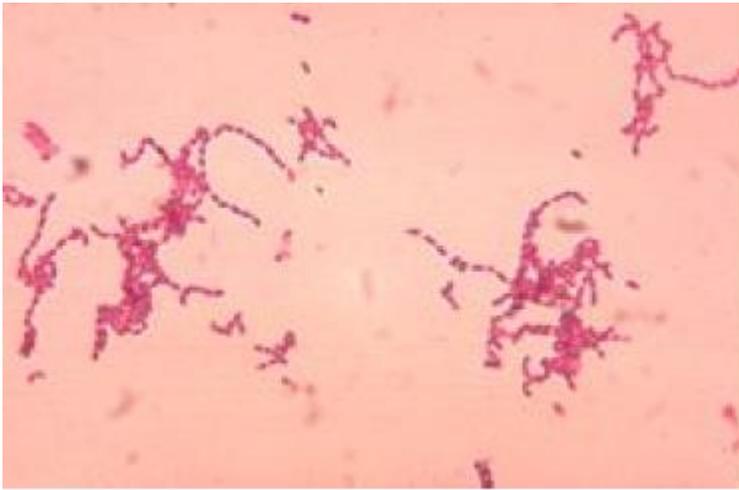
Su patogenicidad actúa al participar en estos procesos, unidas a otras bacterias de carácter sinérgico.

Se ha comprobado la capacidad que tiene



para degradar inmunoglobulinas, su acción tóxica sobre los fibroblastos y su actividad fibrinolítica.

La boca es un reservorio habitual para esas bacterias. [12]

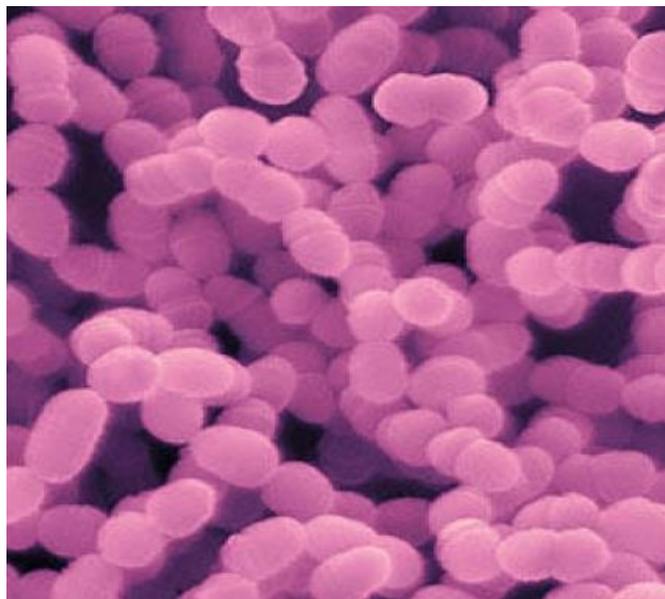


Peptostreptococcus:

Son cocos de cadenas cortas o emparejadas de Gram positivos, no forman esporas. Su factor de virulencia está en la enzima de la collagenasa y betalactamasa.

Se aíslan en procesos infecciosos supurados de carácter mixto y polimicrobiano. También se detectan con el mismo carácter con lesiones de caries en dentina, periodontitis, abscesos de origen dental y conductos radiculares, entre otros. [16]

Streptococcus Mutans: Se considera el microorganismo cariígeno por excelencia. Posee una capacidad especial de colonizar superficies duras, se aísla en la cavidad oral, sobre todo a partir de placas supragingivales, radiculares y saliva. [12]

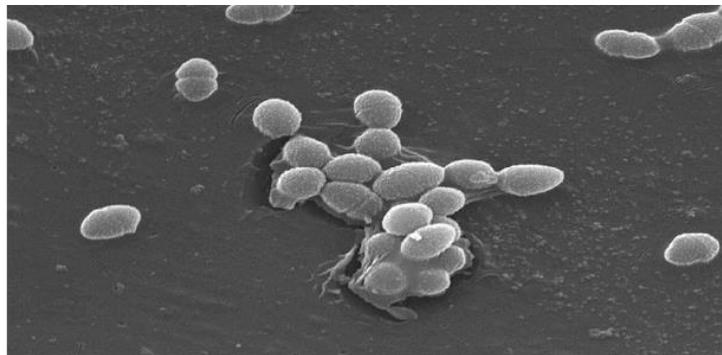


Sus factores de virulencia son:

Síntesis de polisacáridos extracelulares, movilización de polisacáridos intracelulares por glucógeno fosforilasa y extracelulares solubles. Poseen poder acidógeno y acidúrico.

Enterococcus spp: La más frecuente en patología humana es *Enterococcus faecalis*. En cultivo, son parecidas a los estreptococos. Producen una gran variedad de procesos infecciosos Extraorales que plantean un problema particular de tratamiento antibiótico.

Enterococcus Faecalis: Coco anaerobio facultativo Gram positivo, habita el tracto gastrointestinal y genitourinario femenino. Es un microorganismo oportunista, causa infecciones nosocomiales en diferentes grados de compromiso. Crece con facilidad en medios difíciles con poca cantidad de oxígeno y nutrientes, y forma biopelículas entre sí o con microorganismos de otras especies.



Se asocia a casos de fracaso de tratamientos del sistema de conductos radiculares, aunque eventualmente se ha visto en presencia de lesiones primarias de origen pulpar.

Enterococcus faecalis puede encontrarse asociado a *Streptococcus*, *Lactobacillus* y otras bacterias facultativas, así como bacterias anaerobias, lo que puede crear una flora mixta, aún más virulenta. [16]

Candida albicans: Estas especies crecen como células de levaduras redondas u ovaladas. Crecen en condiciones de anaerobiosis.

Estos microorganismos son oportunistas, se encuentran como comensal en la cavidad bucal, intestino, vagina, secreción bronquial y piel del hombre. Se observan macroscópicamente en color crema cerosa, húmedas, redondas.





Aunque las especies aisladas de la microbiota endodóncica (pulpa necrótica) sean de baja virulencia, en asociación dado la combinación de factores liberan endotoxinas, sintetizan enzimas que dañan los tejidos del huésped y crean una habilidad para interferir y evadir defensas del huésped.

Formando un biofilm protegido por una matriz de exopolisacáridos y regulados por factores principalmente de adhesión, agregación y coagregación, nutricionales.

Sundqvist reporta que los factores ecológicos (interacciones nutritivas bacterianas) de la microbiota endodóncica, favorecen al mantenimiento de la infección endodóncica. [3]

Un ejemplo de esto es que hay lesiones periapicales que permanecen porque se establece un equilibrio entre las bacterias poco virulentas y la respuesta defensiva.

La respuesta inflamatoria en el periápice impide la invasión microbiana de los tejidos perirradiculares lo que explica que los microorganismos se encuentre rara vez en tejidos periapicales.

Por lo tanto, la presencia y distribución de los microorganismos en sistema de conductos infectados y su influencia como grandes precursores de reacciones inflamatorias de dichos tejidos establece una importante asociación de causa y efecto es decir se tiene un gran número de microorganismos con gran virulencia y poca capacidad defensiva orgánica se desencadenará un proceso inflamatorio agudo.

Si por el contrario el número de microorganismos es reducido, su virulencia atenuada y el organismo tiene buenas defensas, el proceso inflamatorio dará lugar a un cuadro crónico periapical. [17,18]



La presencia y permanencia de materiales extraños, no biocompatibles, tóxicos o irritantes en la zona periapical es un ejemplo de un proceso crónico de baja virulencia que impide la curación de la lesión. [9]

Ya que las endotoxinas estimulan la resorción ósea en la región periapical. [9, 10,19]

Destacando así que las biopelículas bacterianas formadas en las zonas extrarradiculares están relacionadas con la periodontitis apical persistente.

En la mayoría de las situaciones, las lesiones inflamatorias de la periodontitis apical logran prevenir con éxito la invasión de los tejidos perirradiculares por los microorganismos, sin embargo en estos si encuentran condiciones para su crecimiento y desarrollo pueden superar la barrera defensiva y establecerse como un biofilm extrarradicular.

Lo que implica el establecimiento de los microorganismos en los tejidos perirradiculares, ya sea por adherencia en la superficie apical externa de la raíz en forma de biopelícula o por la formación de colonias dentro de la lesión inflamatoria.

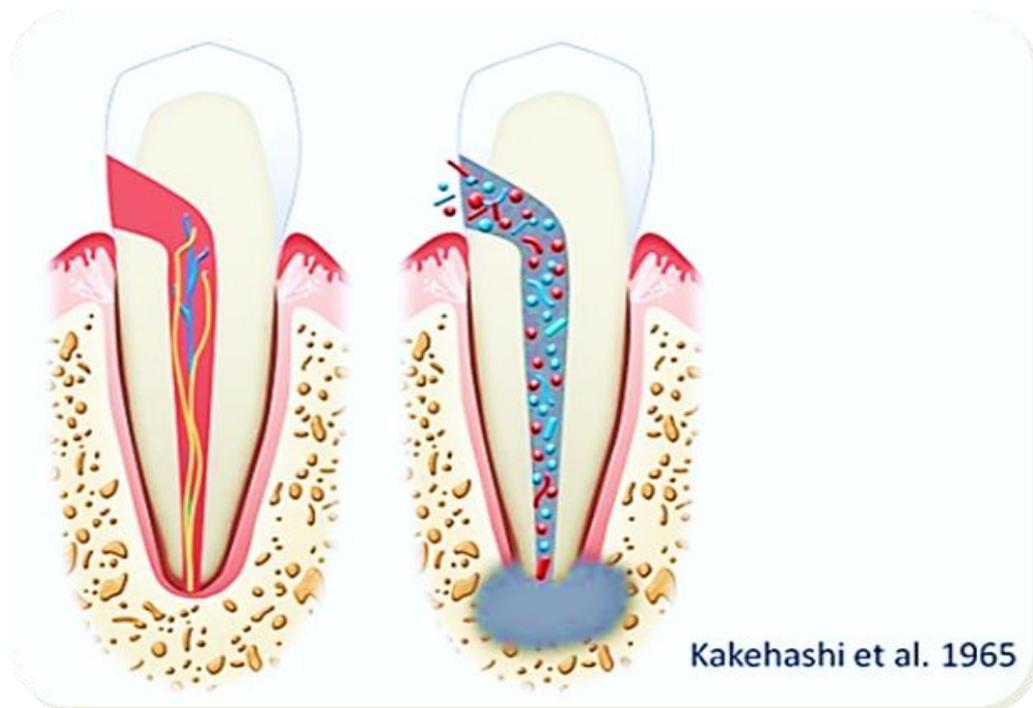
Y son estos microorganismos extrarradiculares los cuales se consideran responsables de las etiología de la persistencia de lesiones de periodontitis a pesar de un tratamiento de sistema de conductos radicular favorable.

Figueiredo menciona que la presencia de resorción en la superficie apical del sistema de conductos radiculares con lesiones periapicales está asociada al fracaso del tratamiento de sistema de conductos radiculares por la presencia de bacterias, particularmente anaerobias, que permanecen en los espacios creados por la resorción interna en el sistema de conducto radicular y que no pueden ser completamente eliminados. [20]

Ya que dichas áreas de resorción son irregulares y regularmente no son alcanzadas durante la limpieza y conformación por lo que son nichos potenciales para el desarrollo de bacterias y la formación del biofilm o la infección extrarradicular.

Lo importante es comprender es que en este biofilm extrarradicular los microorganismos cuentan con el potencial de estimular la inflamación periapical.

Durante la infección periapical los neutrófilos buscan atacar y destruir a los microorganismos (Liberan leucotrienos y prostaglandinas. Los primeros (LTB4) atraen más a los neutrófilos y macrófagos para el área y los últimos activan osteoclastos favoreciendo la reabsorción ósea. [20]



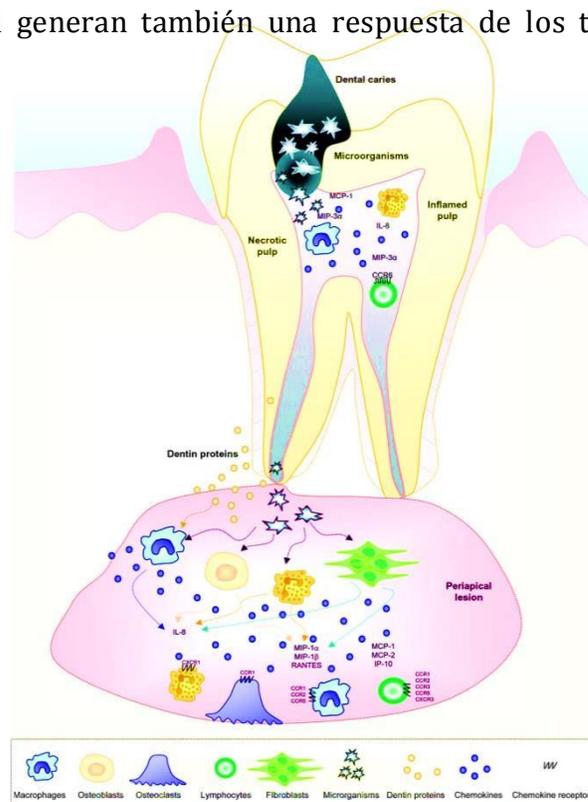
MICROBIOLOGÍA DE LAS LESIONES ENDODÓNCICAS → RADIOLÚCIDAS

En una pulpa vital infectada, la flora aeróbica presente lleva inexorablemente a la necrosis del tejido conectivo por sus características anatómicas. A medida que avanza la zona necrótica en el tejido pulpar, se establecen bacterias anaerobias en un medio con baja tensión de oxígeno.

La necrosis pulpar sin lesión periapical visible radiográficamente, puede presentar una menor infección del conducto radicular y de la lesión, que cuando se manifiesta radiográficamente. Los ácidos y metabolitos, productos de la acción microbiana, se desplazan rápidamente siendo los primeros en arribar al tejido que lesionan, anteponiéndose a la presencia de las células bacterianas.

Hay lesiones periapicales que permanecen en el tiempo porque se establece un equilibrio entre las bacterias poco virulentas y la respuesta defensiva.

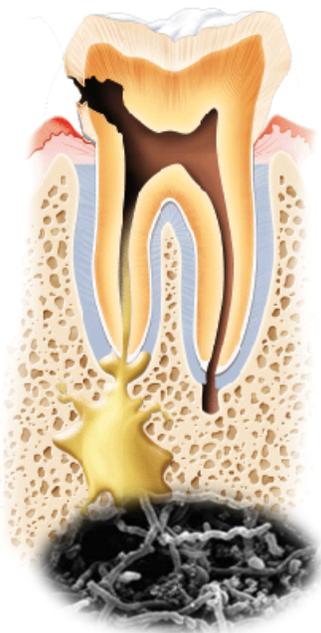
La presencia y permanencia de materiales extraños, no biocompatibles, tóxico o irritantes en la zona periapical generan también una respuesta de los tejidos que impide la curación de la lesión.



Las lesiones de la periodontitis apical surgen como respuesta a la infección intrarradicular, por lo general constituyen una barrera eficaz frente a la diseminación de la infección hacia el hueso alveolar y otros lugares del cuerpo.

En la mayoría de las situaciones, las lesiones inflamatorias de la periodontitis apical logran prevenir con éxito la invasión de los tejidos perirradiculares por los microorganismos, si bien en otras circunstancias más específicas los microorganismos pueden superar esta barrera defensiva y establecer una infección extrarradicular, que se define como un ecosistema microbiano sésil organizado, conformado por estructuras complejas de microorganismos pertenecientes a diferentes géneros y especies, asociados a una superficie radicular viva y se caracteriza por la excreción de una matriz de polisacáridos extracelulares adhesiva. [21]

La forma más frecuente de infección extrarradicular es el absceso apical agudo, que se caracteriza por la inflamación purulenta en los tejidos perirradiculares en respuesta a una salida masiva de bacterias virulentas desde el conducto radicular.



Atlas de Endodoncia (Rudof Beer)

Sin embargo, existe otra forma de infección extrarradicular, que a diferencia de un absceso agudo, se caracteriza habitualmente por la ausencia de síntomas evidentes.

Los estudios de Mario Roberto Leonardo nos hablan de la importancia de los microorganismos, sus productos y subproductos en pulpa y tejidos periapicales. [5]

En dientes con necrosis pulpar y una lesión radiográfica crónica visible, que nos habla de resorción ósea, la microbiota presente en el sistema de conductos radiculares, es diferente que la presente en infecciones convencionales. [22]

Las bacterias Gram negativas son más frecuentes que las Gram positivas, bacterias facultativas o anaerobias estrictas se distinguen mayormente, a diferencia de las aerobias.

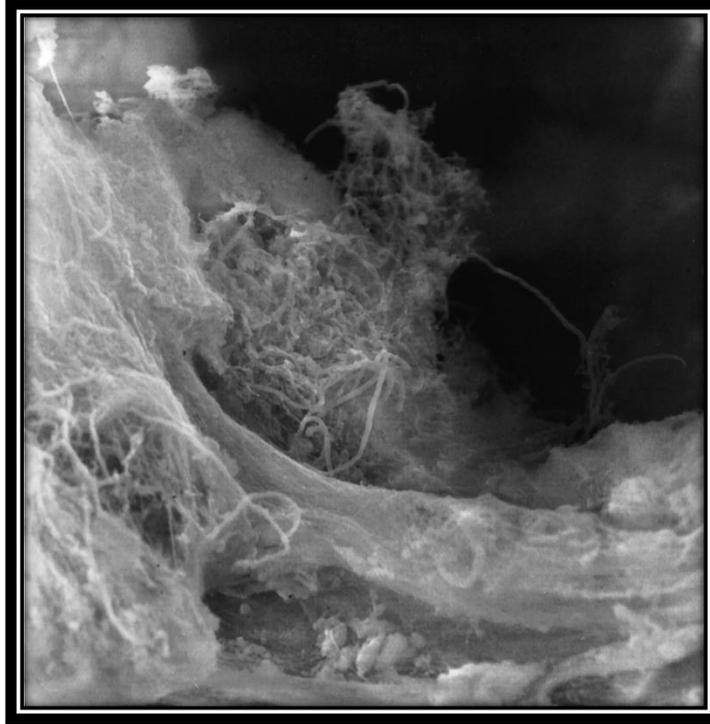
Existen numerosos estudios como los de Tronstad en los cuales nos dice que con la progresión de la pulpa infectada, los microorganismos, sus productos y subproductos invaden la entrada del sistema de conductos radiculares y posteriormente el interior del mismo, el camino siguiente es la resorción ósea, una lesión periapical, es decir una infección extrarradicular.



Tomado de [22]

No existen microorganismos en la porción apical externa de la raíz de dientes con necrosis pulpar sin lesión periapical radiográficamente visible-

Dientes con necrosis pulpar con lesión periapical crónica radiográficamente visible presentaron microorganismos.



Tomado de [22]

Esta situación implica el establecimiento de los microorganismos en los tejidos perirradiculares, ya sea por adherencia en la superficie apical externa de la raíz en forma de biopelícula, [7] o por la formación de colonias actinomicóticas dentro de la lesión inflamatoria.

Estos microorganismos extrarradiculares, se consideran una de las etiologías de la persistencia de las lesiones de periodontitis apical a pesar de un tratamiento eficaz en el sistema de conductos radicular. [23]



LIMPIEZA, PREPARACIÓN Y DESINFECCIÓN DEL SISTEMA DE CONDUCTOS RADICULARES.

El propósito de la instrumentación es remover capas de dentina infectada en conjunto con los microorganismos allí contenidos. Sólo un ensanchamiento del conducto de 300 a 500 μm más que su diámetro inicial puede remover la dentina infectada (54), no obstante, en algunos casos las bacterias pueden penetrar en zonas muy profundas y no ser removidas mecánicamente (24).

Diversos autores han señalado la importancia de la instrumentación en la eliminación efectiva de microorganismos (19, 25, 26). Byström y Sundqvist (24) concluyen que la preparación biomecánica es la fase más importante del tratamiento de conducto ya que logra una reducción considerable de microorganismos sin usar irritantes antisépticos o medicaciones; a pesar de esto, señalan que hasta la limpieza más minuciosa deja bacterias en los conductos; por lo tanto, es necesario el uso de desinfectantes y medicamentos para remover exitosamente los microorganismos.

Siqueira y Lima reportan que la preparación biomecánica es capaz de eliminar hasta el 90% de las bacterias presentes en el sistema de conductos radiculares independientemente de la técnica y del instrumental utilizado; mientras la preparación sea más amplia, se incorporan más irregularidades anatómicas disminuyendo el número de bacterias, no obstante en la práctica clínica la preparación del sistema de conductos radiculares depende de la dimensión y de la presencia de curvaturas, por lo que es recomendable el uso de irrigantes con propiedades antimicrobianas y medicación intraconducto para controlar la infección(26).

Las técnicas de instrumentación son efectivas en la remoción de la mayoría de los tejidos presentes en el conducto, pero difícilmente son capaces de limpiar el conducto totalmente. Esta ineffectividad está relacionada con las complejidades anatómicas del conducto, tornándose inaccesibles a la preparación biomecánica, permitiendo el crecimiento bacteriano en estas zonas, aumentando así el riesgo de fracaso endodóntico (27).

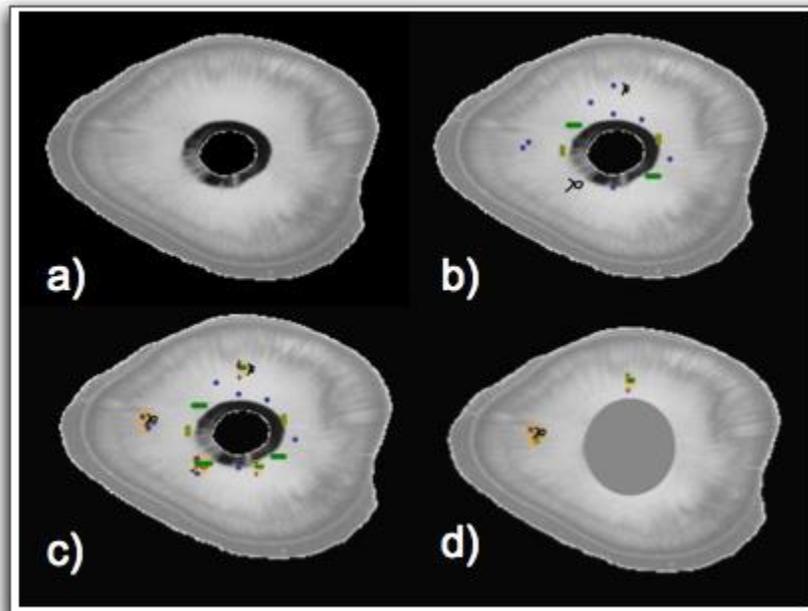


Diagrama del Rol de la Instrumentación. a) Conducto vacío
b) Invasión de microorganismos en los túbulos dentinarios
c) Formación de biopelículas en los túbulos dentinarios
d) Persistencia de Biopelículas en zonas inaccesibles a la instrumentación. Tomado Goncalves Juan 2007.

La instrumentación mecánica del sistema de conductos radiculares puede ayudar a interrumpir o desorganizar y exponer los microorganismos de las biopelículas a las soluciones irrigantes, pero al mismo tiempo puede producir una capa de desecho que aumenta el crecimiento de las células sobrevivientes [26].

Sin embargo, existen zonas inaccesibles como ramificaciones apicales o conductos accesorios o laterales que van a permanecer no instrumentadas y fuera de la influencia de los irrigantes [27].

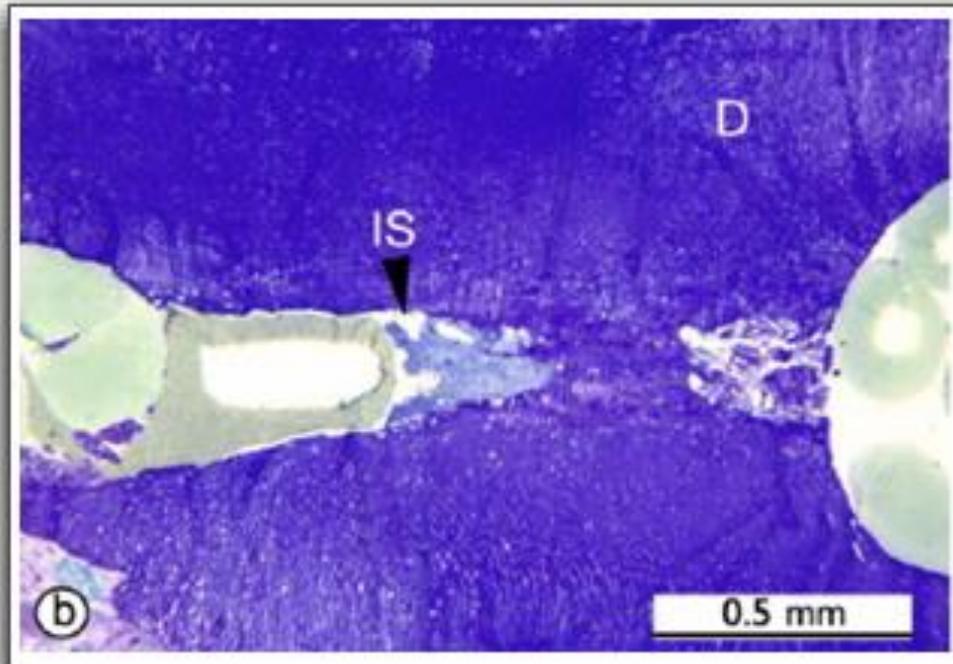


Gráfico 22. Microfotografía de la sección transversal de la porción apical de la raíz mesial de un primer molar inferior derecho. Se observa el istmo (IS) conectado el conducto mesio-vestibular con el conducto mesio-lingual. La flecha negra indica zonas no instrumentadas que contienen grandes masas de bacterias. Tomado de Nair y col, 2005.

Es importante destacar que ninguna técnica de instrumentación disponible es capaz de remover toda la dentina infectada del sistema de conducto radicular consecuentemente, es probable que algunos microorganismos permanezcan en los túbulos dentinarios y otras variantes anatómicas después de la instrumentación.



SOLUCIONES IRRIGADORAS:

El primer paso importante en la eliminación de los microorganismos en el sistema de conductos radiculares es la irrigación con soluciones bactericidas efectivas [26]. Para este propósito se han utilizado diversas soluciones irrigantes como hipoclorito de sodio, clorhexidina, etilenendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico, y MTAD®.

HIPOCLORITO DE SODIO

Es una solución acuosa que actúa como solvente orgánico de las estructuras celulares y matrices orgánicas de la dentina y de la pulpa.

Abbot reporta que posee una buena acción antibacteriana y baja toxicidad cuando es empleada a bajas concentraciones, igualmente es un solvente efectivo de tejido orgánico, es incapaz de disolver la materia inorgánica.

El hipoclorito de sodio reacciona con los restos orgánicos en el sistema de conductos y de esa manera facilita la limpieza.

CLORHEXIDINA:

Medina sobre la base de una amplia revisión literaria acerca de la Clorhexidina como solución irrigadora en la terapia endodóntica concluye, que la solución es un compuesto catiónico antibacteriano con excelentes propiedades antimicrobianas, con amplio espectro de acción, efecto residual por tiempo prolongado y no tóxico sobre el tejido vivo; características que le permiten emplearse como solución irrigante de los conductos radiculares.

EDTA:

El EDTA es un agente quelante inorgánico usado durante la instrumentación de conductos estrechos y como complemento para remover la capa de desecho dentinario.



ÁCIDO CÍTRICO

Es una sustancia irrigante clasificada como un quelante que por su bajo pH reacciona con los iones metálicos en los cristales de hidroxiapatita. La dentina se reblandece cambiando las características de solubilidad y permeabilidad del tejido especialmente la dentina peritubular rica en hidroxiapatita, incrementando el diámetro de los túbulos dentinales expuestos.

Yamaguchi et al han propuesto recientemente la solución acuosa de ácido cítrico como agente de irrigación en el tratamiento del sistema de conductos, en una investigación in vitro donde compararon el efecto descalcificante de varias concentraciones de ácido cítrico en solución, con una solución acuosa de EDTA, concluyeron que todas las concentraciones de ácido cítrico mostraron mayor capacidad antibacteriana y quelante que el EDTA. [28]

Las sustancias químicas consideradas en el tratamiento de conductos son aquellas capaces de facilitar la instrumentación, tener propiedades desmineralizantes, ser toleradas por los tejidos periapicales, ser no corrosivas, de fácil aplicación y tener propiedades antisépticas.

La limpieza químico-mecánica es una estrategia de tratamiento donde el agente irrigante posee una función antimicrobiana y de disolución de tejidos para minimizar la cantidad de dentina infectada, remanente pulpar y el mayor número de microorganismos contenidos dentro del sistema de conducto radicular [29].

Spratt y col [30] en el año 2001 evaluaron el efecto bactericida de la plata coloidal, hipoclorito de sodio al 2.25%, clorhexidina al 0,2% y yoduro al 10% sobre biopelículas de monoespecies de *E. faecalis*, *P. intermedia*, *P. micros*, *S. intermedius* y *F. nucleatum* desarrolladas sobre filtros de membrana.



El hipoclorito de sodio demostró ser el agente irrigante más efectivo seguido del yoduro, siendo ambos 100% efectivos contra todos los microorganismos después de una hora de exposición; sin embargo, a partir de los 15 minutos se evidenciaban efectos bactericidas dependiendo de la bacteria en estudio. Estos autores concluyen que el efecto bactericida de un agente en particular depende de la naturaleza del microorganismo en la biopelícula y del tiempo de contacto.

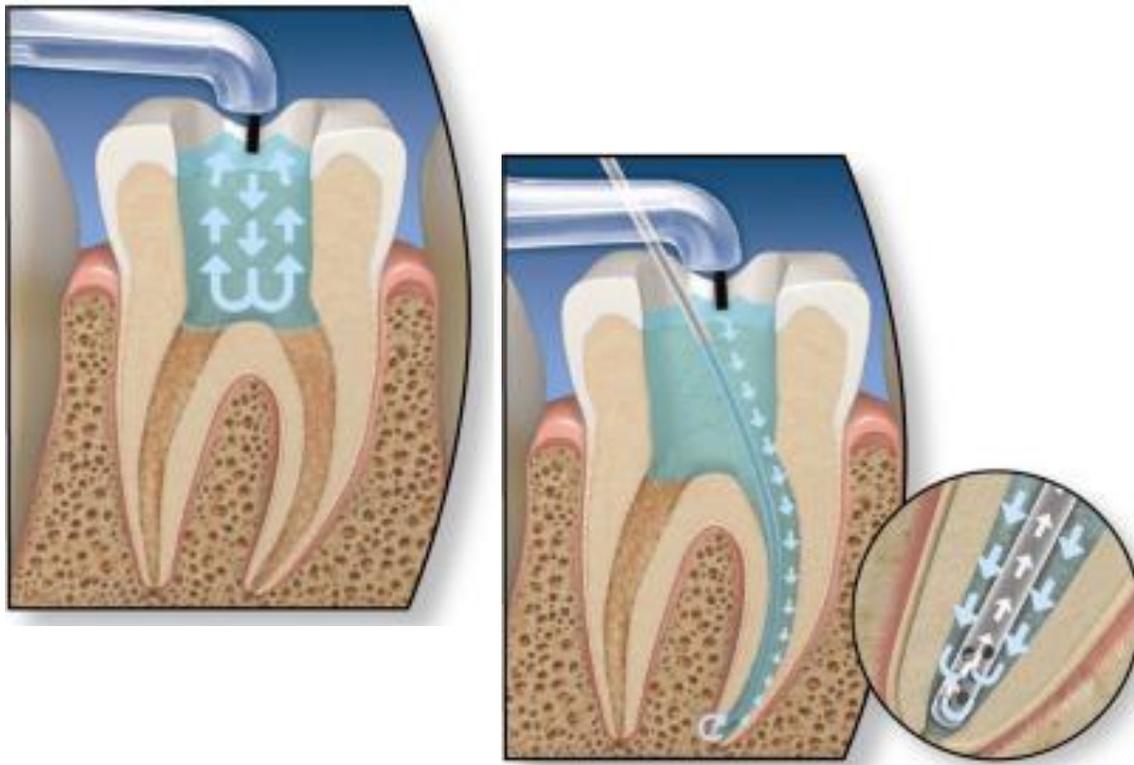
Estos resultados fueron confirmados por el estudio de Abdullah y col [28] en el 2005, quienes investigaron la eficacia de ciertos irrigantes y medicamentos sobre *Enterococcus faecalis* creciendo en biopelícula, sobre filtros de membrana, y en su forma planctónica.

Cuando las células se encontraban en suspensión planctónica, el 100% de los microorganismos fueron eliminados, luego de 1 minuto de exposición al hipoclorito de sodio, 15 minutos a la clorhexidina y 30 minutos al yodo. Cuando las bacterias crecieron en forma de biopelículas, se obtuvo la eliminación completa de microorganismos luego de la exposición al hipoclorito de sodio durante 2 minutos y al yodo durante 30 minutos

Estos modelos de estudio usando filtros de membrana tienen limitantes debido a que permiten un contacto directo del agente en estudio con la biopelícula, a diferencia de aquellos que permiten el desarrollo de microorganismos en biopelículas dentro de dientes extraídos, ya que éstos simulan mejor las condiciones clínicas al dificultar el contacto entre el agente y la biopelícula, debido a las complejidades anatómicas.

También se ha reportado que la irrigación manual convencional es menos efectiva que la irrigación ultrasónica, al momento de remover detritus y bacterias de las extensiones del sistema de conductos radiculares que permanecen no instrumentadas, como istmos e irregularidades. Cualquier régimen de irrigación puede dejar bacterias y detritus en el conducto, sin embargo, con el uso del ultrasonido es mucho más efectivo el desbridamiento, ya que la energía ultrasónica vigoriza el agente irrigante.

La energía de la punta se transmite al medio líquido (irrigante) dentro del sistema de conductos radiculares que transfiere la energía a las paredes dentinarias. En un estudio realizado por Martín indicó que la solución activada por energía muestra cavitación que se supone, posee miles de burbujas que aflojan y levantan desechos del sistema de conductos radiculares. [31]



A pesar de los agentes antisépticos utilizados durante la irrigación, los microorganismos en biopelículas, pueden permanecer dentro del sistema de conductos radiculares, haciendo necesario la aplicación de una medicación intraconducto para tratar de reducir la cantidad de microorganismos al nivel más bajo posible (32).

MEDICACIÓN INTRACONDUCTO

En infecciones de larga duración los microorganismos invaden los túbulos dentinarios y conductos accesorios, donde se protegen del alcance de la instrumentación e irrigación, que son efectivas únicamente en las paredes del sistema de conductos radiculares[33]; por esta razón es recomendable el uso de una efectiva medicación antibacteriana para reducir al máximo el número de microorganismos, su sustrato, y evitar de este modo un posible fracaso endodóntico ocasionado por la persistencia de la infección.

De acuerdo con Shuping y col [34], las posibilidades de obtener cultivos negativos después de una medicación entre citas con hidróxido de calcio por una semana es de alrededor del 92.5%.

El hidróxido de calcio es el medicamento intraconducto de elección debido a que presenta un excelente efecto antibacterial en sistema de conductos radiculares infectados, disuelve tejidos necróticos remanentes, e inactiva endotoxinas.

También hay que tomar en cuenta que debido a las complejidades anatómicas de los dientes, existen zonas que permanecen no instrumentadas y ocupadas por detritus bajo estas circunstancias, el hidróxido de calcio y otros desinfectantes no van a funcionar, ya que éstos solo actúan cuando están en contacto directo con los patógenos, y al no poder ocupar estas zonas, resultaran inefectivos.



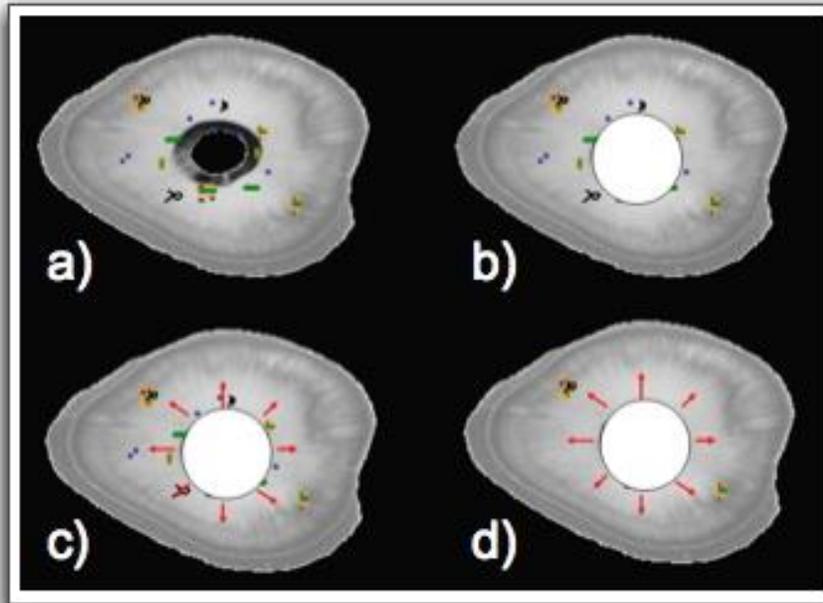


Diagrama del Rol del Hidróxido de Calcio. a) Colonización por parte de los microorganismos de los canaliculos dentinarios con formación de biopelículas, b) Colocación de hidróxido de calcio, c) Liberación de iones hidroxilos, d) Persistencia de Biopelículas luego de la aplicación del medicamento. Tomado de Goncalves Juan 2007

La utilización de colocar el hidróxido de calcio como medicación intraconducto si bien es eliminar las bacterias del sistema de conductos radiculares, es actuar como una barrera fisicoquímica al disminuir los nutrientes necesarios para la proliferación bacteriana y evitar la filtración periapical del exudado hacia el sistema de conductos radiculares.

Bezerra y Figueiredo demostraron que el hidróxido e calcio detoxifica a los lipopolisácaridos in vivo. La colocación de hidróxido de calcio dentro del sistema de conductos radiculares puede influir en su actividad. [35]



Siqueira y Uzeda, Chong y Pitt Ford entre otros afirman que la falta de una medicación intraconducto disminuye el porcentaje de éxito en los dientes infectados. Un agente antimicrobiano, al permanecer en el sistema de conductos radiculares nos ayuda a prevenir la reinfección en el sistema de conductos radiculares y reducir el riesgo de proliferación de bacterias residuales. [36]

El uso de hidróxido de calcio se ha visto incrementado en los últimos años por sus propiedades bactericidas (elevado ph), capacidad de disolución de tejidos y porque su consistencia de pasta restringe físicamente la formación de colonias bacterianas en el sistema de conductos radiculares.

Su actividad antimicrobiana está relacionada con la liberación de iones hidroxilos en un ambiente acuoso. Los iones hidroxilos son radicales libres altamente oxidantes que muestran reactividad extrema, reaccionando con diversas biomoléculas.



FISIOLOGÍA DE LA REABSORCIÓN ÓSEA

La destrucción del hueso apical circundante es una característica de la periodontitis apical. Durante el estadio crónico la periodontitis apical disminuye la actividad tanto de los osteoclastos como de los osteoblastos [37], así que las sesiones osteolíticas periapicales se mantienen estacionarias.

La reabsorción ósea se debe a la formación de osteoclastos. La formación de osteoclastos implica la diferenciación de los precursores de osteoblastos del linaje de monocitos-macrófagos en la medula ósea. Y hay varias citocinas y factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF), RANKL (Ligando del activador del receptor del factor nuclear KB), osteoprotegerina (OPG), IL-1, IL-6, TNF, y prostaglandinas, bradicininas, kalidina y trombina que median en la diferenciación de los osteoclastos

La hormona paratiroidea es capaz de estimular en los osteoblastos la síntesis de GM-CSF y RANKL. Las células del estroma óseo y los linfocitos T también producen RANKL, mientras que las células progenitoras de los osteoclastos, expresan el activador del receptor del factor nuclear KB (RANK). La OPG un factor descodificador para el RANKL segregado por los osteoblastos, regula negativamente la diferenciación de los osteoclastos al reabsorber el RANKL y reducir su capacidad de activar la vía RANK.

El RANKL activa la vía RANK en las células progenitoras de los osteoclastos, dando lugar a la diferenciación de éstas siguiendo el linaje de los osteoclastos. Las citocinas activadoras de la inflamación IL-1, IL-6, y TNF, también median la diferenciación de células progenitoras de los osteoclastos a osteoclastos. La diferenciación de las células mononucleares progenitoras de los osteoclastos termina con la fusión a osteoclastos



multinucleados, que finalmente se activan para convertirse en osteoclastos destinados a la reabsorción ósea.

COMPONENTES EN REMODELACIÓN ÓSEA

Células que participan:

Hormona Paratiroidea (PTH), producida en las glándulas paratiroideas, es la hormona hipercalcemiente por excelencia. Realiza su acción a tres niveles: Directamente sobre el hueso, estimulando los osteoclastos, y favoreciendo la resorción ósea, una acción ligada a la presencia de Vitamina D; en el riñón incrementando la reabsorción tubular distal de calcio; e indirectamente sobre el intestino, estimulando la síntesis de 1-25 OH colecalciferol que, a su vez, aumenta la absorción de calcio. [38]

Calcitonina, producida en las células C del tiroides, actúa directamente sobre receptores de los osteoclastos. Se ha demostrado que en situaciones en las que se produce un aumento en la secreción, o en las que hay ausencia de células C, la calcemia se mantiene en niveles normales y no hay alteraciones óseas. Sin embargo, a dosis farmacológicas, la calcitonina posee una actividad inhibitoria de la resorción ósea al reducir el número y la actividad de los osteoclastos, por lo que se puede considerar una hormona protectora del tejido óseo. [38]

Vitamina D3, en el hueso actúa con presencia de PTH, estimulando la diferenciación de los osteoclastos, y por tanto, la resorción ósea, posibilitando una mineralización adecuada. En el riñón aumenta la reabsorción tubular proximal de calcio. El déficit o la insuficiencia de vitamina D3 como ocurre en mujeres postmenopáusicas conllevan un riesgo aumentado de hiperparatiroidismo secundario con objeto de mantener la normocalcemia y una pérdida asociada de masa ósea. [38]



Hormona de crecimiento (GH), actúa directamente sobre receptores de los osteoblastos, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. Actúa de forma indirecta con el aumento de los factores de crecimiento análogos a la insulina I y II por los osteoblastos que, lo que favorece su proliferación y diferenciación. [38]

Osteoprotegerina (OPG): Es un receptor trampa que actúa como antagonista del RANKL.

Es una proteína liberada por los osteoblastos en forma soluble para proteger al esqueleto de una resorción ósea aumentada. Al unirse al RANKL, lo bloquea para su unión al RANK inhibiendo la diferenciación y activación del precursor osteoclastico y aumentando su apoptosis, por lo cual la relación RANKL/OPG es indicativa de la osteoclastogénesis en una serie de enfermedades de la remodelación ósea. [39]

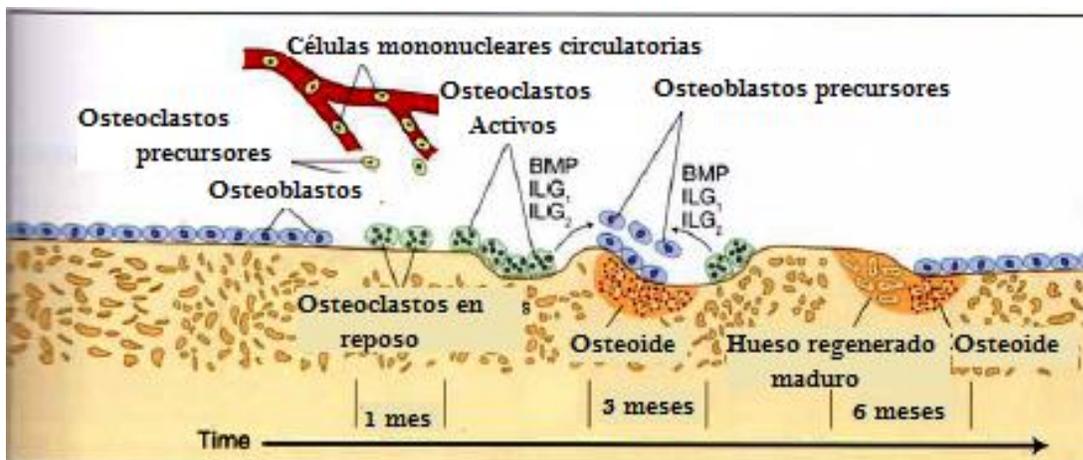
Proteína Quimiotáctica Monocítica-1 (MCP-1): Es producida por los osteoblastos, es una de las principales al actuar en el reclutamiento de precursores osteoclasticos. La expresión osteoblástica de cursores osteoclasticos de MCP-1 es activada por citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral beta (TNF-B) e interleuquina 1 alfa (IL-1a) y por PTH, mientras que la de sus receptores osteoclasticos es activada por RANKL. [39]

Factor estimulante de colonias de macrófagos (f-SCM): Citoquina indispensable para el reclutamiento, diferenciación y supervivencia de células de estirpe osteoclastica ya que controla la migración celular y la reorganización del citoesqueleto. [40]

RANKL: Este factor es una proteína sintetizada por osteoblastos, células en reposo y células del estroma que puede encontrarse unida a la membrana plasmática o en forma soluble. [39]

En forma soluble también es secretada por Linfocitos T activados. [40]

El RANKL se une al receptor activador del factor NF- κ B (RANK) que se encuentra presente en la membrana del preosteoclasto favoreciendo su diferenciación, activación a osteoclasto maduro y sobreviviendo inhibiendo su apoptosis. [39]



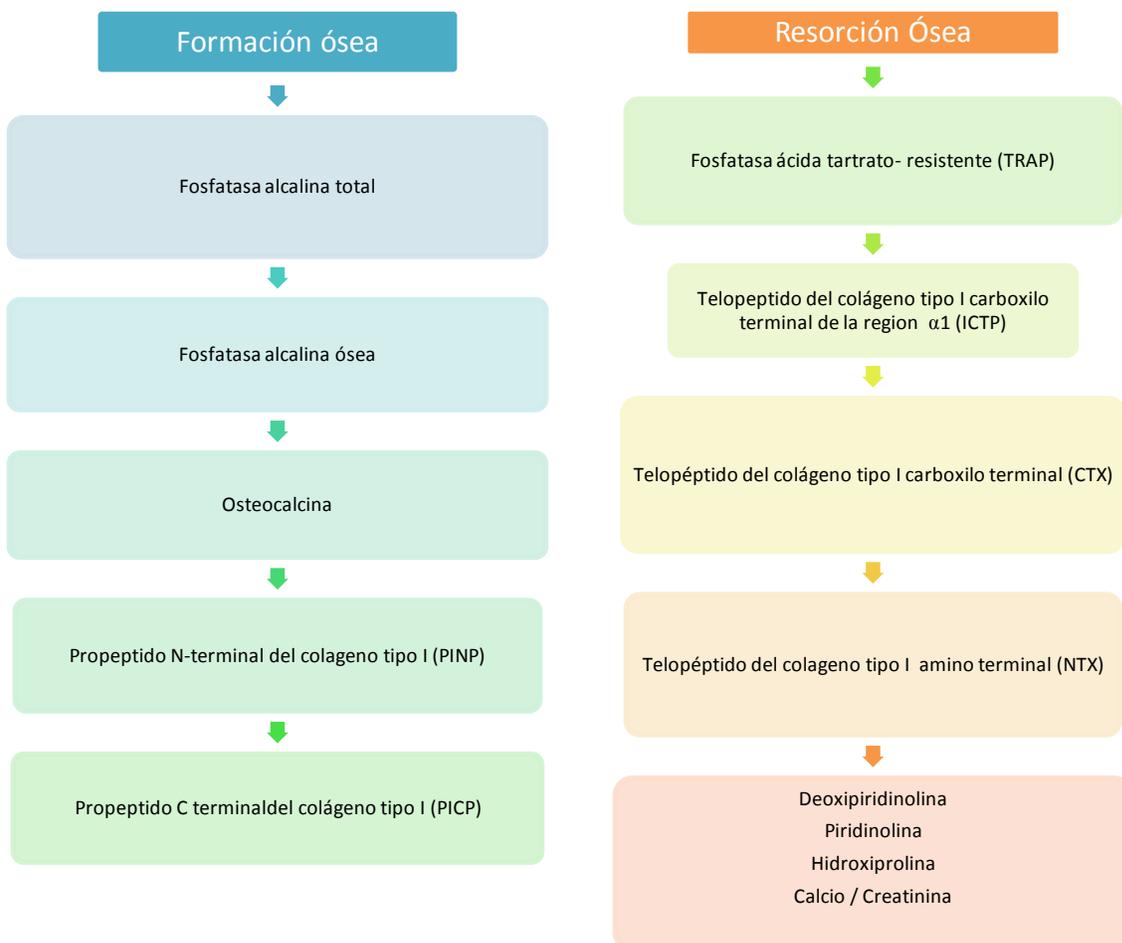
MARCADORES BIOQUÍMICOS DE LA REMODELACIÓN ÓSEA

Son productos secretados por la actividad de células óseas que se liberan al torrente sanguíneo. [39]

Los que provienen de la actividad de los osteoblastos se denominan marcadores de formación. [39]

Los provenientes de la actividad de los osteoclastos, se denominan marcadores de resorción. [39]

MARCADORES BIOQUÍMICOS ÓSEOS





CÉLULAS QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO DE RESORCIÓN ÓSEA

- **Fosfatasa ácida tartrato- resistente (TRAP):** Es una familia de isoenzimas que se expresan en diferentes tejidos, los niveles de esta representan el número y actividad de los osteoclastos, más que el nivel de degradación ósea, aun así su actividad en suero aumenta en condiciones clínicas en que el remodelamiento óseo se encuentra aumentado y un cambio en su concentración sérica se considera un índice específico de alteración aguda de la resorción ósea. [39]
- **Telopectido del colágeno tipo I carboxilo terminal de la región α 1 (ICTP)**
- **Telopéptido del colágeno tipo I carboxilo terminal (CTX)**
- **Telopéptido del colágeno tipo I amino terminal (NTX)** Son marcadores sensibles y específicos de la resorción ósea. [39]
- **Deoxipiridinolina:** Determinan las propiedades biomecánicas y estructurales del hueso.
- **Piridinolina:** Determinan las propiedades biomecánicas y estructurales del hueso.
- **Hidroxiprolina:** Se forma intracelularmente, es un aminoácido no esencial que proviene de la hidroxilación post-traslacional de prolina y constituye el 10% del contenido de colágeno maduro.
- **Calcio / Creatinina:** Proviene del metabolismo general y representa la cantidad filtrada por los glomérulos y no reabsorbida a nivel de los túbulos renales, se utilizan estos marcadores actualmente para detectar cambios en el recambio óseo.



CÉLULAS QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO DE REMODELACIÓN ÓSEA

- **Fosfatasa alcalina total:** Es una glicoproteína, que actualmente es utilizada para evaluar cambios en la remodelación ósea en sujetos con función hepática normal. Es un muy buen marcador óseo para determinar la actividad y realizar el seguimiento terapéutico de la enfermedad de Paget. [39]
- **Fosfatasa alcalina ósea:** En osteoporosis con bajo remodelado no es muy sensible, aunque su mayor utilidad radica en detectar el incremento del remodelamiento óseo durante la postmenopausia.
- **Osteocalcina:** Es el constituyente proteico no colágeno más importante de la matriz ósea. Es sintetizado por los osteoblastos en los últimos estadios de la formación ósea como una molécula precursora llamada pro-osteocalcina y bajo el control de la Vitamina D. [38]
- **Propéptido N-terminal del colágeno tipo I (PINP):** El colágeno tipo I no es específico del hueso, pero entre aquellos que lo contienen, este tejido es el que presenta mayor remodelamiento por ello sus propiedades representan la actividad total de formación ósea. [39]
- **Propéptido C terminal del colágeno tipo I (PICP)**

La utilidad de conocer los marcadores óseos es determinar cambios en la velocidad de remodelamiento, si bien los marcadores no sirven como diagnóstico, son útiles para identificar a sujetos denominados perdedores rápidos, que se caracterizan por niveles aumentados del remodelamiento óseo.

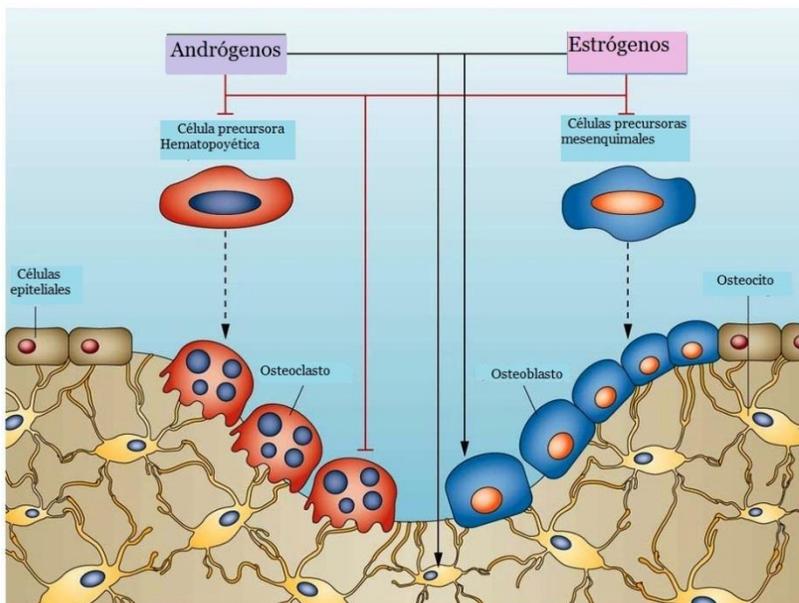


La utilidad clínica más importante de los marcadores óseos es, diferenciar un alto índice de recambio óseo de uno bajo. Así, niveles elevados de demarcadores óseos sensibles y específicos indicaran una pérdida acelerada de masa ósea, que si continúa en el tiempo podría provocar un incremento en el riesgo de fracturas. Si por el contrario los individuos tienen un elevado remodelamiento, podría permitirse aplicar en forma preventiva un tratamiento que disminuya el remodelamiento, evitando así la pérdida de hueso.

CICLO DE REMODELACIÓN ÓSEA

La **activación** produce la atracción desde la circulación de precursores osteoclásticos mononucleares (progenitores hematopoyéticos), cuya diferenciación celular a preosteoclastos multinucleados es realizada por citoquinas provenientes de las células en reposo que tapizan la superficie ósea y otras células del mesénquima. Los preosteoclastos se pegan a la superficie que estará en resorción mediante receptores de integrinas presentes en sus membranas las cuales pueden unirse a determinados péptidos presentes en la matriz extracelular, que contienen la secuencia arginina – glicina – aspártico (RGD). [39]

Esta unión delimita un compartimiento llamado **laguna de resorción** y desencadena la polarización del osteoclasto, que emite prolongaciones citoplasmáticas denominadas borde en cepillo, a través de las cuales emitirán sus productos iniciando la siguiente fase llamada resorción propiamente dicha.



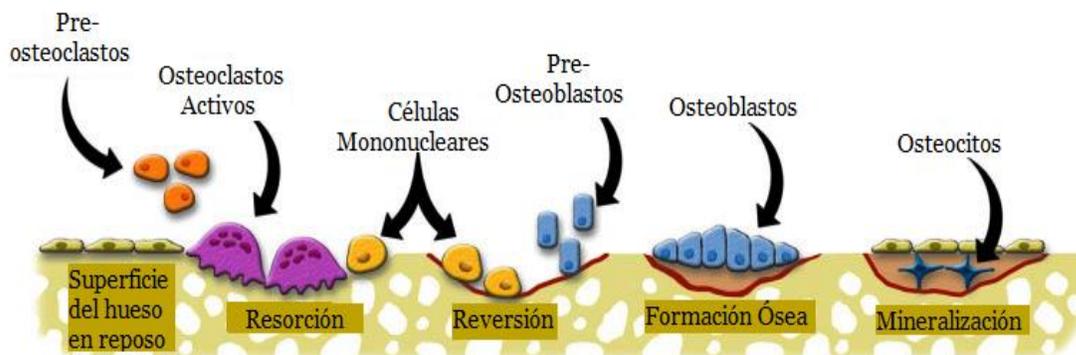
Durante la fase resortiva **(Resorción)** una bomba de protones Hidrógeno específica y otros canales iónicos presentes en la membrana del borde de cepillo del osteoclasto producen una disminución considerable del pH en la laguna de resorción. Esta acidificación es acompañada por la secreción de una serie de enzimas lisosomales como la fosfatasa acida tartrato resistente (TRAP) y catepsina K, entre otras. [39]

La disminución del pH en las lagunas de resorción en forma conjunta con la liberación de enzimas que presentan actividad máxima a pH ácidos produce la degradación del cristal de hidroxiapatita y en forma subsiguiente la del colágeno creando cavidades llamadas “lagunas de Howship” en el hueso trabecular y túneles cilíndricos en el hueso cortical.

Generalmente se encuentran uno o a lo sumo dos osteoclastos en el mismo sitio en resorción, pero en condiciones de resorción exagerada, es posible encontrar hasta cuatro o cinco células resortivas.

La resorción es un proceso rápido, que dura aproximadamente 10 a 12 días, finaliza con la **apoptosis del osteoclasto** y es seguida por la fase reversa.

Ciclo de Remodelación Ósea





Durante la etapa de **reversión** la laguna de resorción es reemplazada por monocitos y osteocitos, que fueron liberados de la matriz mineralizada durante la resorción, y por preosteoblastos que fueron reclutados para comenzar a formar hueso nuevo. En esta etapa se producen las señales de acoplamiento más importantes y aunque, hasta el momento, la naturaleza exacta de dichas señales es desconocida existen una serie de hipótesis respecto a ello. [40]

- ➔ Una sugiere que durante la resorción, los osteoclastos liberarían ciertos factores de crecimiento que habían quedado inmersos en la matriz ósea mineralizada, los que actuarían como factores quimiotácticos osteoblásticos estimulando su proliferación y diferenciación. Alguno de los potenciales que se sugieren son: factor de crecimiento tumoral beta (TGFB); factor de crecimiento insulínico I y II (IGF I y II); proteínas morfogenéticas (BMP's); factor de crecimiento y diferenciación plaquetario (PDGF) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF).[40]

Entre ellos, el más importante es el TGFB, ya que algunos estudios demuestran que prolonga la vida media de los osteoblastos inhibiendo su apoptosis, a la vez que inhibe la producción por dichas células de otros factores que aumentan la resorción.

- ➔ Otra sugiere que el propio osteoclasto juega un rol de acoplamiento donde estarían implicadas señales entre osteoblastos y osteoclastos vía receptores de efrina.

Debido al proceso de acoplamiento en los adultos, los osteoblastos son traídos al lugar donde se generó previamente la resorción, esta etapa es la menos conocida de todo el ciclo de remodelación ósea. No se observa durante el crecimiento, por ello se denomina modelamiento. [41]

La **formación** comprende dos etapas, en la que los osteoblastos sintetizan primeramente la matriz del osteoide y luego regulan su mineralización.

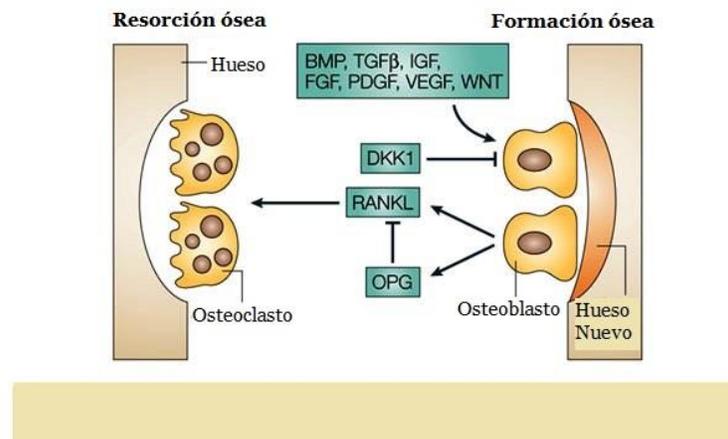
Los osteoblastos provienen de progenitores mesenquimáticos que pueden proliferar y diferenciarse a precursores osteoblásticos, preosteoblastos, y osteoblastos maduros. [40]

A diferencia del osteoclasto que llega al hueso desde la circulación, los precursores osteoblásticos mayoritariamente lo alcanzan por migración de progenitores de los tejidos conectivos circundantes.

Cuando el hueso está inactivo los osteoblastos se encuentran sobre la superficie ósea y se les llama células en reposo, las cuales presentan una forma alargada, plana, que se modifica hacia una forma cubica, cuando existe formación activa.

Dentro de la cavidad de resorción los osteoblastos primeramente forman una capa sintetizando proteínas de la matriz, principalmente colágeno tipo I y otras proteínas no colágenas (osteocalcina, osteonectina, factores de crecimiento, citoquinas) todas ellas importantes para el proceso de mineralización. [41]

A continuación se incorporan factores locales y citoquinas produciendo la maduración del osteoide. Comenzando el proceso de calcificación sobre las fibras de colágeno maduro.





EN MEDICINA AVANCES DE LOS FACTORES DE REMODELACIÓN ÓSEA

En medicina los factores de remodelación ósea son muy importantes ya que gracias a ellos han surgido avances en el tratamiento de enfermedades crónicas, como lo es la osteoporosis.

Independientemente de su causa, la pérdida patológica de hueso se debe a un desequilibrio entre la degradación de hueso por osteoclastos respecto a la formación de osteoblastos

Los conocimientos sobre el sistema RANK/RANKL/OPG han contribuido de manera fundamental al estudio de los mecanismos moleculares que se producen en distintas enfermedades metabólicas óseas produciendo nuevas líneas de investigación para la prevención y tratamiento de estos procesos.

Diversas patologías ven alterado el balance entre RANKL/OPG. En las osteoporosis postmenopausica se ha observado que la expresión del ligando RANK se relaciona directamente con los marcadores de resorción ósea, mientras que es inversamente proporcional a los niveles de 17 beta estradiol. Los estrógenos también producen aumento de la producción de OPG por parte de los osteoblastos, que disminuyen cuando se produce el déficit de estrógenos.

En la osteoporosis corticoidea se ha observado un aumento de RANKL y disminución de OPG producida por los osteoblastos.



Los efectos de los análogos de la parathormona (PTH) no han sido evaluados en humanos, pero a nivel experimental en modelos murinos se ha visto que los niveles mantenidos de PTH (hiperparatiroidismo) producen un efecto catabólico sobre el hueso al aumentar el RANKL/OPG y promover la diferenciación de los osteoclastos, mientras que los niveles intermitentes estimulan la expresión de genes de los factores de crecimiento anabólicos.

Basándose en modelos animales, enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, a través de diversas citocinas locales va a hacer que el balance RANKL/OPG sea favorecedor del daño óseo, produciéndose erosiones por pérdida localizada de masa ósea. Se ha demostrado el papel de los linfocitos T activados al aumentar la producción del ligando RANK por los osteoblastos

Terapéutica → Inhibición del RANKL

Dada la participación del RANK/OPG en la pérdida ósea de diversos trastornos, su bloqueo se ha convertido en una de las actuales líneas de investigación para el tratamiento e incluso prevención de los trastornos metabólicos.

Los trastornos metabólicos se producen por un desequilibrio entre la formación y la destrucción de hueso. El equilibrio entre RANKL y OPG se ve alterado en ellos, de forma que las investigaciones en los últimos años van dirigidas a restablecer este equilibrio, mediante la administración de proteínas exógenas (OPG) o anticuerpos monoclonales RANKL principalmente. Ambas vías son válidas para bloquear la resorción ósea

En ensayos clínicos realizados en humanos se observa que cuando se bloquea el ligando RANK, por anticuerpos monoclonales o por aumento de su receptor señuelo mediante OPG exógena, se produce un aumento en los niveles de marcadores de formación ósea con una disminución de los de resorción.



REGULACIÓN DE REMODELACIÓN ÓSEA

Para que se inicie la remodelación ósea debe existir una correcta comunicación osteoblasto- osteoclasto asociados en tiempo y espacio en la misma Unidad de Remodelado Óseo (URO). Existen tres modelos sugeridos de comunicación celular; uno de ellos determina una comunicación directa entre estas dos células mediante ligandos y receptores unidos a las membranas celulares que interaccionan iniciando señales intracelulares; otro sugiere la existencia de interconexiones tipo uniones “gap” permitiendo el pasaje de pequeñas moléculas entre ambas células, y finalmente el tercero señala que las comunicaciones podrían efectuarse por factores parácrinos como las citoquinas, factores de crecimiento, quimioquinas u otras moléculas.

- ➔ El remodelado óseo se inicia en respuesta a diferentes estímulos como son: generación de microfracturas con pérdida de carga mecánica, baja concentración del Ca^{++} en el líquido extracelular (LEC) y alteración en la concentración de hormonas y citoquinas.
- ➔ La apoptosis del osteocito produce señales regulatorias que desencadenan la diferenciación osteoclástica para iniciar la reparación del hueso dañado. Estos van a determinar que parte del hueso va a degradarse ya que censan microfracturas y pérdida de carga mecánica y mediante sus prolongaciones dendríticas envían señales químicas (citoquinas) que se encuentran involucradas en la interacción celular hasta la superficie ósea.

Quienes inducen a las células de la estirpe osteoblástica, la secreción del factor estimulante de colonias de macrófagos (f-SCM), son dos señales osteocíticas involucradas en la remodelación ósea, son el TGF-B y el óxido nítrico.



APORTACIONES EN ODONTOLOGÍA

Autores como Boyle, Sahara N. y Götz W, consideran, ahora, que la expresión de RANKL por los linfocitos T, estimulados por las bacterias, es un factor importante en el reclutamiento de los osteoclastos que destruyen el hueso alveolar en las periodontitis. Se ha observado factor RANKL en los fibroblastos del ligamento periodontal y de la encía, así como en los odontoblastos y otras células pulpares, mientras que el RANK se ha localizado en los osteoclastos y odontoclastos alveolares. También se ha demostrado la presencia del factor inhibidor OPG.

Están relacionadas con esto las observaciones del establecimiento de contactos directos entre los odontoclastos y los fibroblastos o cementoblastos en los dientes temporales, lo que quizás facilite la interacción de estos factores.

La presencia del sistema RANK/RANKL en la cavidad pulpar de los dientes temporales humanos indica que también se producen diferenciaciones de los odontoclastos de forma local en la pulpa. [42]

También parece que intervienen en la patogenia de las reabsorciones dentarias inflamatorias; las endotoxinas liberadas por el porfirinoma gingival, parece que inducen la formación de osteoclastos si disponen del suficiente RANKL. En las periodontitis graves, el RANKL parece ser un elemento de unión entre la inflamación y la pérdida de hueso, ya que los macrófagos y los linfocitos son una fuente de sobre-expresión del RANKL.

Los autores antes citados coinciden en las **grandes expectativas que estos conocimientos pueden aportar al tratamiento futuro de las resorciones dentarias y periodontales con fármacos inhibidores del RANKL, potenciadores de la OPG, bloqueadores de los receptores de adhesión, modificadores de las integrinas, etc.** [18]



La inflamación y la reparación son dos fases enlazadas de un mismo conjunto; ambas son situaciones con periodos de actividad y de reposo, consecutivos o simultáneos.

La primera demanda para que la reparación se produzca es la eliminación local del o de los agentes agresores.

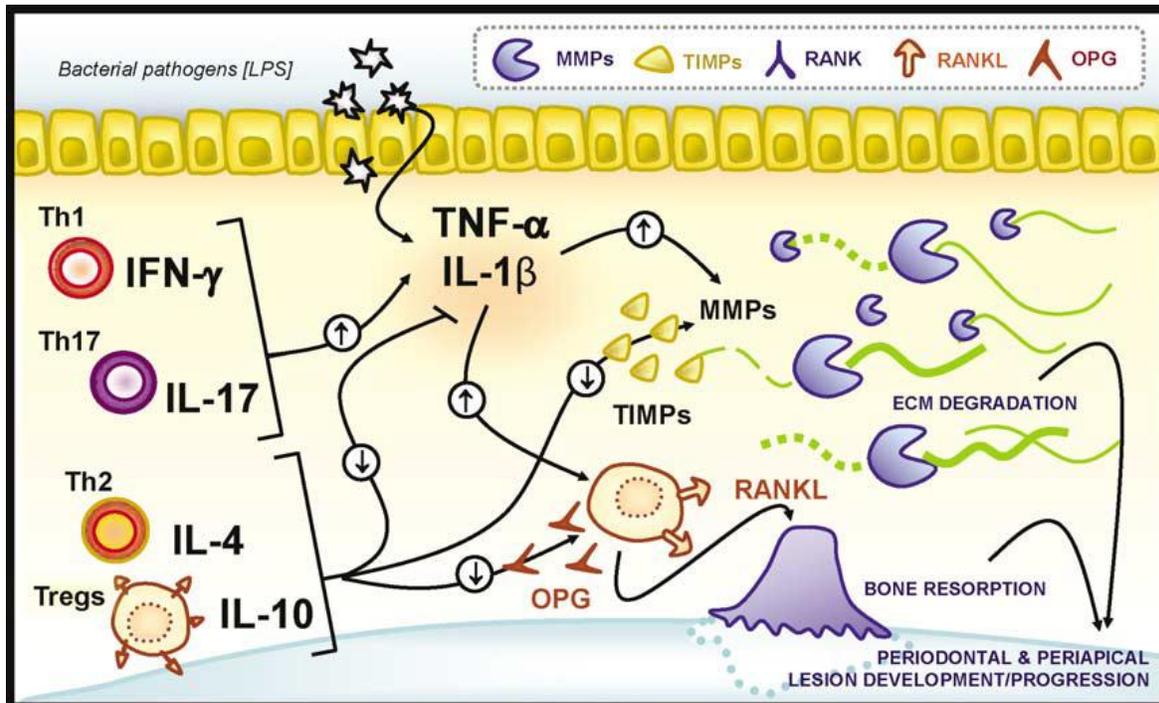
Una vez vencida la agresión y eliminada la fracción tisular dañada, la inflamación cede y sobreviene la reparación del daño causado en esa zona. Cuando la agresión persiste y actúa como un factor de mantenimiento, lo habitual es que la destrucción y la reparación sucedan simultáneamente en un individuo.

Cuando se logra erradicar en su totalidad las causas que actúan como factores desencadenantes y de mantenimiento, la inflamación cede y el organismo repara el daño.

Esto es válido tanto para los tejidos blandos como para los duros y supone el fundamento del tratamiento etiológico. [42]

En relación con la síntesis ósea, Canalis (1996), dice: El cese de la actividad osteoclástica se produce por el aumento local de productos liberados de la matriz ósea, como Ca, P, TGF, interviniendo este último factor también en la proliferación de los precursores osteoblásticos.

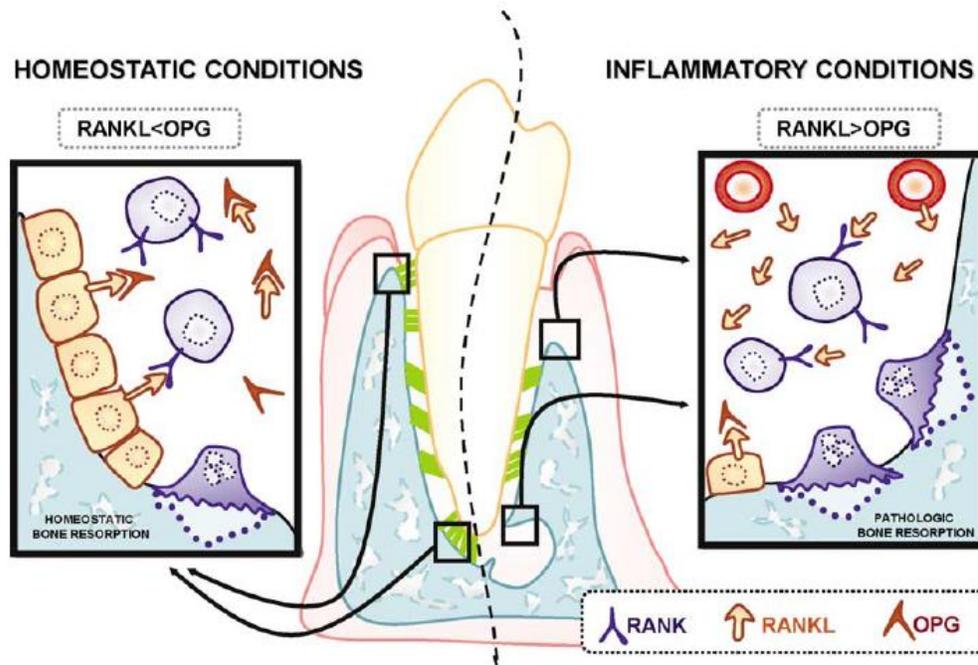
Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) activan la diferenciación de los osteoblastos para formar hueso, que posteriormente se mineraliza. Una vez terminada la formación, la superficie del hueso se cubre con osteoblastos muy diferenciados (lining cells) en reposo, que se activaran en un ciclo posterior. [42]



La reparación del daño causado en el diente y en su entorno por el agente agresor y por el componente de autoagresión de la propia inflamación (la resorción dentaria y la periodontal), también está a cargo de células blásticas derivadas de células primarias pluripotenciales. La diferenciación hacia células de uno u otro tipo de tejido posiblemente esté ligada a la magnitud del daño tisular, a la cantidad y grado de proximidad de las fuentes celulares, y a la demanda generada en cada momento a través de la interacción de estímulos fisicoquímicos, factores de crecimiento como los derivados de las plaquetas (PDGF), el epitelial (EGF), el fibroblástico (FGF), del crecimiento beta (TGFB) y mediadores biomoleculares específicos finales que incluyen la mayor presencia local de OPG que de RANKL. [42]

Algunos autores opinan que la interacción entre el estrés mecánico y el sistema EGF y su receptor incidiría en la diferenciación de las células madre perivasculares periodontales hacia fibroblastos, osteoblastos o cementoblastos.

Posiblemente sea un exceso local de OPG, el factor final que justifica el proceso de mineralización de la pulpa y la obliteración del espacio pulpar con osteoide metaplásico. Tal situación puede darse cuando los fibroblastos y los dentinoblastos pulpares son sobreexcitados por las citocinas generadas en una pulpitis crónica aséptica secundaria, por ejemplo, a un traumatismo moderado. [43]





CAPITULO XII

ENDODONCIA REGENERATIVA.

La ingeniería regenerativa se define como una combinación de principios y métodos científicos con métodos de ingeniería para alcanzar el desarrollo de materiales y métodos para reparar el tejido dañado o enfermo y crear el reemplazo completo del tejido.

En endodoncia los procedimientos de regeneración están destinados a reemplazar células del complejo dentino-pulpar, la dentina y estructuras radiculares dañadas o perdidas. La terapia de regeneración endodóncica en un futuro es alcanzar esto. Así como la reparación y reemplazo de tejido mineralizado y el uso de genes de transferencia para promover la cicatrización.

Cabe señalar que este campo se ha construido sobre la relación de materiales científicos biocompatibles, y células, soportes naturales y sintéticos y señalizadores específicos para crear un nuevo tejido. Esta ingeniería de tejidos tendrá resultados importantes en la práctica dental durante los próximos 25 años.

Su mayor efecto estará relacionado con la reparación y reemplazo de tejido mineralizado y el uso de genes de transferencia para promover la cicatrización.

En estas investigaciones intervienen las biomoléculas bioactivas que inducen la formación de tejido o células en el laboratorio. Estas son frecuentemente factores de crecimiento (proteínas) que están relacionadas en la formación y remodelación natural del tejido.

La liberación local apropiada de estos factores a una correcta dosis por un período de tiempo definido puede guiar el reclutamiento, proliferación y diferenciación de células de un paciente, desde un sitio adyacente.



Son estas células las que pueden participar en la reparación y regeneración de un tejido. Otra estrategia consiste en la utilización de células cultivadas en el laboratorio y colocadas en una matriz en el sitio donde la formación de un nuevo tejido u órgano es deseado.

En ambos casos se requiere de un material específico que de un soporte mecánico para la formación del tejido, es como un andamiaje o soporte ya que éste es la guía para la formación de un tejido nuevo, puede ser sintético o natural.

Kaigler y Mooney señalan que las estrategias empleadas en la ingeniería de tejido pueden clasificarse como conductiva, inductiva y transplante de células semejantes. [44]

La conductiva utiliza biomateriales de una manera pasiva facilita el crecimiento o capacidad regenerativa de un tejido existente, la inductiva envuelve la activación de células en estrecha proximidad en el sitio del defecto con señales biológicas específicas y el transplante se refiere a células cultivadas en el laboratorio,

Es importante mencionar que los procedimientos de regeneración dentaria tienen una larga historia desde 1952 Heman reportó la aplicación de hidróxido de calcio sobre la amputación de una pulpa vital.

El hidróxido de calcio promueve la formación de un puente dentinario sobre la pulpa expuesta en pacientes jóvenes que no han terminado su formación radicular, su acción se relaciona con su efecto antimicrobiano, atribuida a su alto pH y a la estimulación de la formación de dentina terciaria, atribuida a la liberación de iones de calcio.

Hoy en día un gran apoyo es el mineral trióxido agregado (MTA) es un material compuesto por diversos óxidos minerales donde el calcio es el principal ión. El material consiste en un polvo de partículas finas hidrofílicas que al hidratarse forman un gel coloidal que fragua y se transforma en una estructura sólida.



EL MTA (mineral trióxido agregado) parece ofrecer un sustrato propicio en la activación de los osteoclastos y puede estimular la formación de fosfato de calcio, que favorece la comunicación con el contenido celular. Esta fase, no presenta cristales de hidroxiapatita al análisis del microscopio electrónico, lo que ocasiona es un cambio en el comportamiento celular, para estimular el crecimiento óseo sobre el sustrato. [45]

Actualmente, las principales áreas de investigación que pueden tener aplicación en el desarrollo de técnicas de regeneración en endodoncia son en revascularización del sistema de conducto radicular vía coagulo de sangre, terapia con células madre postnatales, implantación pulpar, implantación de soportes, liberación de soporte inyectable, imprimiendo células en tres dimensiones, y liberación de genes.

Estas técnicas de regeneración endodóntica se relacionan directamente con la preparación limpieza, desinfección y obturación del sistema de conducto radicular así como con los factores de remodelación ósea.



CONCLUSIONES

Los factores de remodelación ósea dependen de la respuesta inmune que modula en forma diversa las características clínicas y evolutivas de la lesión en los distintos individuos, no hay por lo tanto una respuesta determinada y única.

La vía de señalización RANK/RANK-L/ OPG protege o aumenta la actividad osteoclástica y consta de cuatro fases principales que son la activación, resorción, proliferación y formación fundamentales en los factores de remodelación ósea.

La reparación y remodelación del tejido óseo en lesiones periapicales radiolúcidas tiene como objetivo recuperar el equilibrio, homeostasis, reparación y cicatrización del sitio lesionado.

Dichos factores no se pueden desconocer ya que una lesión perirradicular se asocia con ellos. El conocimiento de los factores de remodelación ósea nos permite entender los avances en biología molecular en endodoncia y biología regenerativa.

En la primera, la genética molecular mediante técnicas como la reacción de cadena polimerasa (PCR) y de hibridación, son identificados muchos microorganismos. Siqueira demostró en un sistema de conductos radiculares infectados a Filifactor alocis detectado con técnicas de identificación PCR, lo que implica la posibilidad de estar involucrado en la patogénesis y mantenimiento de lesiones perirradiculares.

Es decir los factores de remodelación ósea también se ven modificados con estos estudios.

La biología regenerativa está relacionada con la reparación y remplazo del tejido mineralizado, y el uso de genes de transferencia para promover su cicatrización, sin el conocimiento de los factores de remodelación ósea, sería muy difícil comprender como las nuevas investigaciones en las cuales intervienen biomoléculas bioactivas inducen la formación de tejido. Cabe señalar que su objetivo es remplazar células del complejo dentino-pulpar en estructuras perdidas.



Forma parte de esta ingeniería el hidróxido de calcio y el MTA, este último parece ofrecer un sustrato en la activación de osteoclastos y estimular la formación de calcio favoreciendo la comunicación con los factores de remodelación ósea.

Dichos factores no se pueden desconocer, no solo porque que una lesión perirradicular se asocia con ellos, sino porque las áreas de investigación avanzan haciendo necesario el conocimiento de los factores de remodelación ósea.

Y debemos, como Maresca lo señala, tener la necesidad de cambiar una endodoncia mecanicista, en la cual si bien la identificación del agente etiológico en el sistema de conducto radicular es fundamental durante la preparación, limpieza, desinfección y obturación, así lo es también el conocimiento de los factores de remodelación ósea, porque conociendo estos, es decir los elementos constitutivos, podemos realizar tratamientos no solo para eliminar la causa y el síntoma sino influir sobre todo el sistema de inserción para lograr su curación.



REFERENCIAS

1. Maresca B., Mascaro A., Ferreira S., Fernández Monjes J. y Sierra L. Estudio fisicoquímico del sistema óxido de cinc-yodoformo en un material de obturación endodóntico. Bolletino Chimico Farmaceutico. Revista di Scienze Farmaceutiche e Biologiche 136:488-491;1997 [67]
2. Prigogine I. La fin des certitudes. 1ra Ed. Odile Jacob. Cap. II. 19961 abaté R. et al. Liberación de calcio de un sistema matricial para terapia endodóntica. Estudio piloto. XXXVII Reunión científica anual de la División Argentina de la Internacional Dental Research. 2004 [68]
3. Kakehashi S, Stanley H, Fitzgerald R. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats, Oral Surg Oral Med Oral Pathol 20:340, 1965 [4]
4. Muñoz - Torres M, et al. Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: El sistema Osteoprotegerina- Ligando del RANK. Med. Clin. (Barc) 2004;122 (2): 75-7[9]
5. Riancho José A., Gutiérrez Gloria E. Factores Reguladores de la resorción ósea. Rev. Metabolismo óseo Min. 2003;1 (2): 51-66 [14]
6. Olsen Bjorn. Bone Embryology. Department of Cell Biology, Harvard Medical School of Dental Medicine Boston Massachusetts. 2006 American society for Bone and Mineral Research
7. Möller AJR, Fabricius L, Dahlén G, Öhman AE, Heyden G: Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. Scand J Dent Res. 89:475,1981
8. Marezca Beatriz, Monjes Jorge, Monjes Eduardo, Taddei. Biología molecular como instrumento de una terapia endodóntica. RAAO • Vol. XLIV / Núm. 2 • Mayo - Agosto de 2005
9. R., N. (20001). Apical Periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology*, 2:121:148



10. Gutierrez L. José, P. J., Romero, M. M., & José., G. A. (2004). Infecciones Orofaciales de origen Odontogénico. *Oral Medicine and Pathology. Oral Medicine and Pathology* 9;280-7
11. PNR, N. (1987). Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesion. *J. Endodo*, 19-29-39
12. Liébana, U. José. *Microbiología Oral*. Ed. Mc Graw Hill. 1a ed. 1997.
13. Chaves, Luis E. *Microbiología Endodóntica: últimos avances. Recent advances in endodontic microbiology. Revista Estomatológica Vision Dental*, Vol.9, 2005
14. Maresca Beatriz, Monjes Jorge, Monjes Eduardo, Taddei Eduardo. *La Biología molecular como instrumento de una terapia endodóntica. RAAO.2005. Vol. XLIV.Núm.2: 9-17*
15. Nair PNR. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology* 2000. 1997; 13:121-148
16. Alcala Luis, Betriu Carmen, Garcia SanchezJose Elias. *Procedimientos en microbiología clínica: Recomendaciones de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2004.*
17. Friedman S. Prognosis of inicial endodontic therapy. *Endodontics Topics*, 2002, 2:59-88
18. Nair PNR Pajarola G, S. H. (1996). Types and incidence of human periapical lesion obtained with extracted teeth. *Oral Surg*, 81-93-101
19. Schein B, S. H. (1975). Endotoxin content in endodontically involved teeth. *J Endod* , 1;19-21
20. A.P, V. F. (2004). Internal apical resorption and its correlation with the type of apical lesión. *Int Endodo J.*, 730-737
21. Costerton JW, , Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284: 1318- 1322
22. Leonardo MR, Rossi MA, Silva LA, et al. Evaluation of bacterial biofilm and microorganisms on the apical external root surface of human teeth. *Journal of endodontics*. Diciembre 2002; 28(12)pp 815-818



23. Trostad L, Sunde PT: The evolving new understanding of endodontic infections. *Endodontic Topics*; 6:57,2003
24. Peters L, Wesselink P, Buys J, van Winkelhoff A. Viable bacteria in root dentinal tubules of teeth with apical periodontitis. *J Endod*, 2001, 27:76-81
25. Siqueira J, Rocas I, Santos S, Lima K, Magalhaes F, y Uzeda M. Efficacy of instrumentation techniques and irrigation regimens in reducing the bacterial population within root canals. *J. Endod*, 2002, 28:181-184
26. Siqueira J, Lima K, Uzeda M. Mechanical reduction of the bacterial population in the root canal by three instrumentation techniques. *J Endod*, 1999, 25(5):332-5
27. Nair R, Henry S, Cano V, Vera J. Microbial status of apical root canal system of human mandibular first molars with primary apical periodontitis after "one-visit" endodontic treatment. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endodon*, 2005, 99:231-52
28. Abdullah M, Ng Y, Gulabivala K, Moles D, Spratt D. Susceptibilities of two *Enterococcus faecalis* phenotypes to root canal medications. *J of Endod*, 2005, 31(1):30-6
29. Goncalves Juan. Relevancia y participación de las biopelículas microbianas en las infecciones endodónticas. Junio 2007
30. Dunavant T, Regan J, Glickman G, Solomon E, Honeyman A. Comparative Evaluation of Endodontic Irrigants against *Enterococcus faecalis* Biofilms. *J Endod*, 2006; 32:527-31
31. Martin H: Desinfección ultrasónica del conducto radicular. *Oral Surg*. 42 (1):92
32. A.P, V. F. (2004). Internal apical resorption and its correlation with the type of apical lesion. *Int Endodo J*, 730-737 [20]
33. Siqueira J, Araújo M, García P. Histological evaluation of the effectiveness of five instrumentation techniques for cleaning the apical third of root canals. *J Endod*, 1997, 23(8):499-502
34. Shuping G, Orstavik D, Sirgurdsson A, Trope M. Reduction of intracanal bacteria using nickel-titanium rotary instrumentation and various medications. *J Endod*, 2000; 26:751-55



35. Bezerra L, Leonardo M, Figuerido F. Inflammatory response to calcium hydroxide based root canal sealers. *J. Endod.* 1997. 23 (2): 86-90
36. Siqueira JF Jr, Rocas IN, Valois CR. Apical sealing ability of five endodontic sealers. *Aust. Endod J.* 2001. 27:33-35
37. Wang CY, Stashenko P: Kinetics of bone resorbing activity in developing periapical lesion, *J Dent Res.* 70:1362, 1991
38. Neyro Bilbao JL, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Rev. Osteoporosis Metab Miner* 2011 3;2:105-112
39. Reynaga Montecinos B y Zeni SN. Marcadores Bioquímicos del remodelamiento óseo. *Utilidad clínica. Acta Bioquímica Clín Latinoam* 2009; 43 (2): 177- 93
40. Muñoz - Torres M, et al. Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: El sistema Osteoprotegerina- Ligando del RANK. *Med. Clin. (Barc)* 2004;122 (2): 75-7
41. Martin R, Rosas J, Santos G. Avances en el conocimiento de la fisiopatología ósea: Rank/Rankl/Osteoprotegerina. *Revista Sociedad Val. Reuma.* 2008, 2; 5: 29-32
42. Del Nero-Viera Guillermo. La resorcion como proceso inflamatorio. *Aproximacion a la patogenia de las resorciones dentarias y periodontales. RCOE* 2005;10(5-6):545-556
43. Graves Dana T, Oates Thomas, Garlet Gustavo. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions *Journal of Oral Microbiology* 2011, 3: 5304
44. Kaigler D, Mooney D. Tissue engineering's impact on dentistry. *Journal of Dental Education* 2001,65(5): 456-462
45. Torabinejad, M.; Pitt Ford, T. R.; McKendry, D. J.; Abedi, H. R.; Miller, D. A.; Kariyawasam, S. P.; (1996). Perirradicular tissue response to mineral trioxide aggregate. Abstract N° 4. *J. Endod.*, 22(4):189