

Moderno Enfoque de la Reparación Posendodóntica

Jorge Fernández Monjes, Beatriz M. Maresca

Resumen

En un caso clínico de un diente antero-inferior con corona clínica íntegra, lesión periapical radiolúcida y fístula cutánea en la zona mentoniana se utilizó un medio de diagnóstico complementario y como control del tratamiento endodóntico la gammametetría ósea.

Se utilizó para ello el Tecnecio 99M que se une al metilendifosfonato de calcio del tejido óseo indicando la relación entre la actividad metabólica y el flujo sanguíneo del mismo. De esta forma y luego del tratamiento endodóntico con acción terapéutica en el sitio de la lesión con LICON-D se pudo comparar que la sombra radiolúcida de la lesión preoperatoria difiere de la estructura de la imagen radiolúcida del control postoperatorio realizado a los cinco meses que presenta su metabolismo normal y hace suponer sobre la desaparición de la noxa y su reemplazo por material osteoide de reparación.

Palabras clave

Lesión periapical – metabolismo óseo – reparación posendodóntica

Introducción

El conocimiento de lesiones apicales basado en la clínica y la anatomía patológica, aunque limitado a su estructura y desconociendo la dinámica de su función, parece suficiente para una endodoncia mecanicista²⁵. En ella los materiales de obturación de conductos tienen la indicación precisa, de permanecer en forma inerte en el interior del endodonto accesible, sin invadir los tejidos periapicales¹⁵. Por tal razón, se acepta la “cicatrización” post endodóntica como una respuesta clínicamente exitosa.

El desarrollo de la biología molecular y los nuevos recursos tecnológicos para administración de drogas, posibilitan al endodoncista actual, modular la respuesta del organismo a las injurias producidas en la zona periapical y alcanzar la restitución ad integrum del sistema de inserción, a través de la regeneración post endodóntica^{19,20}. Se planteó, por lo tanto, la necesidad de actualizar los conocimientos sobre los fenómenos biológicos a nivel molecular, que se producen en la región apical.

Lesión apical. Respuesta defensiva-destructiva

La defensa contra las enfermedades infecciosas es un ardua y pavorosa tarea, no sólo por la vasta diversidad de patógenos (virus, bacterias y hongos), sino también por los elevados porcentajes de replicación y mutación de los microorganismos.

La respuesta a una injuria o herida es filogenéticamente muy primitiva siendo esencial la respuesta inmune en el organismo para restaurar la integridad de los tejidos.

La lesión periapical está formada por componentes heterogéneos, donde se asocian acciones, interacciones y retroacciones. Se relaciona el azar con lo incierto, con las incertidumbres y con fenómenos aleatorios propios de los sistemas complejos autoorganizados¹⁹.

En la región apical la injuria microbiana o el trauma del tratamiento, pone en marcha un cuadro inflamatorio local de fase aguda, que trata de neutralizar al agente infeccioso o la injuria eliminando el agente causal. Con una dinámica más lenta, comparada con la rápida y aguda respuesta inicial del organismo para conservar la integridad de los tejidos, el antígeno es procesado por células presentadoras de antígenos (APC) que lo presenta a los linfocitos en el ganglio linfático. Los linfocitos activados irán al foco lesionado atraídos por factores quimiotácticos.

Comienza la “fase vascular” con cambios en la microcirculación de la zona, vasodilatación de los capilares y arteriolas con mayor aporte sanguíneo en la zona. Se produce una disminución de la velocidad sanguínea, aumento de la permeabilidad vascular y un pasaje de agua y proteínas al medio extracelular con el consiguiente aumento de la presión del fluido intersticial y de la presión coloidosmótica¹¹. El aumento de volumen se acompaña con una red de fibrina, calor, rubor y dolor por la liberación de mediadores químicos.

Fernández Monjes et al¹¹, registraron la presión de fluido intersticial de la zona periapical en humanos, obteniendo valores iniciales inmediatamente posterior a las biopulpectomías no superiores a 4 mm Hg ($5,32 \cdot 10^8$ Pa) que ascendieron a valores por encima de 10 mm Hg ($13,3 \cdot 10^8$ Pa) a los 10 minutos de realizada la extirpación pulpar vital. En los casos de necrosis pulpar con sintomatología clínica se obtuvo valores hasta 15,4 mm Hg. ($19,95 \cdot 10^8$ Pa)

A esta primera fase le sigue otra llamada “celular” y juntas constituyen el exudado inflamatorio. Las primeras células que migran al sitio de la lesión son los polimorfonucleares y los monocitos-macrófagos, siguiendo luego los mastocitos, linfocitos, células plasmáticas y NK.

En un proceso inflamatorio común, el reclutamiento máximo de neutrófilos se alcanza entre 2 y 4 horas posteriores a la injuria. A partir de las 4 horas se observa la presencia creciente de monocitos-macrófagos esenciales para la óptima activación de la curación. Como respuesta a su estimulación por patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP), cuyos receptores se encuentran en leucocitos neutrófilos, monocitos-macrófagos y células dendríticas, en el complejo ápicoperiapical se produce un aumento de la liberación de quimoquinas como la interleuquina-8 (IL-8), específica para polimorfonucleares y proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), el reclutamiento de refuerzos celulares y la amplificación de la respuesta con la liberación adicional de citoquinas como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleuquina-1 y 6 (IL-1 y IL-6), interferon- γ (IFN- γ) y prostaglandinas (PGE),

que actúan como secreciones autocrinas, paracrinas y potencialmente como mediadores endocrinos de defensa del organismo^{7,10,16}.

Los mastocitos participantes activos, responden a la proteína MCP-1, factores de crecimiento transformante-b1,2 y 3 (TGF-b1, TGF-b2 y TGF-b3) y dentro de la lesión liberan mediadores y citoquinas, incluidas TGF-b e interleuquina-4 (IL-4)²¹.

La degradación de fibras colágenas y otras proteínas de la matriz son conducidas por serino-proteasas y matriz mineraloproteasas (MMPs) bajo el control de la red de citoquinas. La estructura inicial del daño tisular o tejido de granulación, compuesta por células inflamatorias, fibroblastos y vasos neoformados sirve como una barrera temporaria contra el ambiente externo hostil. La angiogénesis es potenciada por la hipoxia, óxido nítrico (NO), factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico-2 (FGF-2) y por la quimoquina MCP-1 y proteína inflamatoria del macrófago-? (MIP-1?)⁴.

La actividad proteolítica no es constitutiva, pero es transcripcionalmente manejada por las citoquinas TGF-?, IL-1? y TNF-?, liberados de múltiples fuentes celulares.

La IL-1 y TNF-? juegan un importante rol en la regulación del remodelado y homeostasis ósea. A través de una variedad de mecanismos, estas citoquinas regulan la actividad osteoclástica y estimulan las células progenitoras hematopoyéticas a diferenciarse en osteoclastos o directamente estimulan la capacidad de reabsorción de los osteoclastos existentes⁵. El organismo reemplaza así, un tejido con escasa capacidad de defensa como es el tejido óseo, por otro altamente especializado en la misma¹⁹.

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

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

Regulación de la respuesta inmune: Tolerancia y Homeostasis.

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

La enorme expansión clonal producida frente a una infección bacteriana debe ser sumamente controlada y a los pocos días de eliminado el microorganismo, las células específicas, retornan a niveles basales. De las citoquinas con un claro perfil inmunosupresor, el TGF- β 1 es la que tiene los efectos más amplios en la homeostasis T¹⁰.

Del equilibrio resultante entre la virulencia microbiana y la respuesta próinflamatoria y reguladora de la misma, surgen las características radiográficas de lesiones circunscriptas o difusas, así como la sintomatología de las mismas.

Concepto de reparación

Reparación es la capacidad reguladora del organismo luego de perturbaciones en su equilibrio. La alteración del sistema de inserción pone en marcha dicha capacidad reguladora con el fin de alcanzar un nuevo estado de equilibrio uniforme.

Partiendo de diferentes condiciones iniciales y siguiendo distintos itinerarios, se desarrolla un proceso que alcanza un estado de equilibrio final, acorde al desarrollo del mismo.

El dinamismo de este proceso de reparación, permite ser influido mediante una adecuada terapéutica, cuya finalidad es lograr en el sistema de inserción dental, el estado de equilibrio dinámico más favorable

La reparación posendodóntica que nosotros deseamos, no se logra sólo con el cierre mecánico del espacio endodóntico independiente de las condiciones iniciales¹⁹.

Acción terapéutica del tratamiento endodóntico

La acción terapéutica puede y debe destruir la ecología bacteriana dentro del conducto, privándola de su fuente nutricional y fuera del mismo por acción directa bactericida y/o bacteriostática, estimulando además la acción destructiva y macrofágica de las células de defensa.

Durante el acceso radicular se puede utilizar como coadyuvante en la eliminación de los microorganismos al hipoclorito de sodio en bajas concentraciones, y en el resto del conducto a irrigantes como la solución yodada al 5 % y el agua de cal, que liberan rápidamente iones de yodo y calcio respectivamente, con acción bacteriostática y/o bactericida¹⁹.

La acción terapéutica en el mismo sitio de la lesión periradicular, se obtiene con una sobreobtención intencional de materiales de obturación endodóntica que permitan administrar y controlar la liberación inteligente de las drogas utilizadas, mediante el empleo de nuevos recursos tecnológicos como los sistemas matriciales (Licon-D)^{20,26}

El ión yodo suma a la acción directa bactericida su acción convocante sobre polimorfonucleares (PMN), reforzando y prolongando la respuesta defensiva de fase aguda del organismo e interviniendo como halógeno en la destrucción de agentes extraños por la vía de la mieloperoxidasa en los fagolisosomas.

La presencia de mediadores químicos y el aumento de la presión hidrodinámica del fluido intersticial en la prolongación de la fase aguda como resultante de la acción terapéutica, se puede manifestar clínicamente con dolor postoperatorio¹¹, que generalmente alcanza su pico máximo alrededor de las 48 hs.

Torabinejad³⁰, partiendo de una concepción mecanicista de la endodoncia, observó que existe una relación altamente significativa entre la presencia de complicaciones préoperatorias y la incidencia de emergencias post operatorias. Los pacientes con sintomatología aguda préoperatoria fueron altamente susceptibles a las emergencias post operatorias. En cambio los pacientes sin complicaciones préoperatorias fueron menos susceptibles a las mismas. Con un mayor estímulo terapéutico es lógico y hasta esperado por nosotros la manifestación clínica post operatoria, que confirma el aumento de la acción fagocítica de los polimorfonucleares en esta etapa defensiva-destruccion inducida por la acción terapéutica y el inminente inicio de la etapa defensiva-constructiva de la reparación.

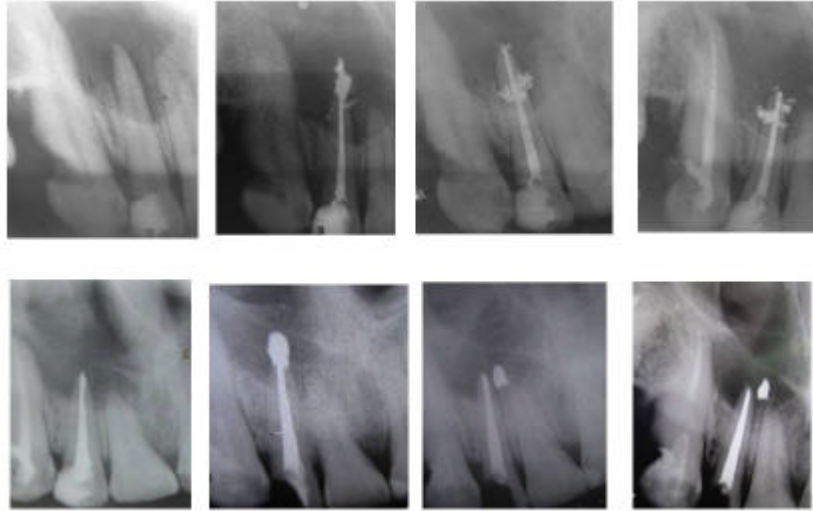
Hyakusoka en 1959, Nyborg en 1965 y Seltzer en 1966^{14,23,27}, expresan que la instrumentación dentro de los confines del sistema de conductos radiculares, produce un mínimo de irritación en los tejidos. Sin embargo el procedimiento que produce la mayor reacción inflamatoria dentro de límites aceptables, genera aparentemente la resolución más profunda del problema total, siempre que no se haga más daño mediante medicamentos o materiales de obturación con baja biocompatibilidad. Por tal razón, durante mucho tiempo se mantuvo esta verdad parcial de no sobreobturar, como un mito de la endodoncia, por no contar con materiales de obturación biocompatibles en el sitio de la lesión.

La inflamación periapical aguda prétratamiento, puede ser celular y humoralmente aguda, pero clínicamente puede pasar inadvertida para el paciente. Aún así, magnifica y potencializa la respuesta postratamiento¹¹.

Cada diente constituye una unidad independiente de su vecino. Aún en los casos en que una zona radiolúcida involucre más de una pieza dental, el valor de la cantidad relativa de fluido intersticial puede variar en forma notable. Es interesante para el clínico conocer en el momento de evaluar la conducta terapéutica, si está frente a un estado de equilibrio o steady state o a un momento subclínico de hiperactividad.

La respuesta defensiva-destruccion, una vez neutralizada la noxa, se transforma en una respuesta constructiva-reparativa. Nuestra acción terapéutica debe “estimular” y “guiar” la reparación post endodóntica.

El calcio colocado en forma terapéutica conjuntamente con el yodo en la lesión, crea un ambiente hostil para el desarrollo bacteriano, influye sobre el fluido intersticial y modula la remodelación ósea.



Respuesta defensiva-transformante-constructiva

Los tejidos abandonados a su propia suerte, tratan de limitar el daño e iniciar la reparación, pero la mayoría de las veces no logra la restitución ad integrum del sistema de inserción. Es requisito indispensable para alcanzar la reparación la neutralización de la noxa. El endodoncista con su intervención directa en el sitio de la lesión puede contribuir a la eliminación del agente agresor y limita la respuesta defensiva-destructiva para guiar o modular la reparación

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

El ión calcio se constituye en esta etapa en el protagonista principal junto con los factores osteoprotegerina (OPG), receptor del factor nuclear kappa B (RANK), RANK ligando (RANK-L) y con la superfamilia del factor transformante de crecimiento- γ ⁵.

A través de receptores de superficie celulares se producen señales en vías intracelulares que movilizan el manejo de fenotipos y respuestas funcionales en poblaciones celulares blanco. Entre los factores producidos por la cascada de señales tenemos: NF-kB (Factor RANK), factores que intervienen en la regulación de la reabsorción ósea, genes de funcionamiento (early growth response-1 Egr-1), los receptores celulares de superficie serina/treonina cinasa (Smads) y proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAP kinases - mitogen-

activated protein kinases), que activan genes para la producción de moléculas de adhesión, factores de coagulación, citoquinas y factores de crecimiento.

Otra proteína liberada es la SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor), que inhibe la elastasa, la quinasa de los mastocitos, NF- κ B, y activación de TGF- β 1. En murinos, SLPI es una citoquina secretada por los macrófagos con actividad autocrina y paracrina mediadora de la defensa innata, su ausencia se asocia con una reparación aberrante³.

También se han identificado inhibidores de la revascularización como trombospondin (TSP-1), interferon- γ (IFN- γ), IL-10, IL-12, IL-4 y los inhibidores del tejido de MMPs (TIMPs), además de las actividades recientemente reconocidas de angiostatina y endostatin¹⁷.

La degradación del colágeno fibrilar y otras proteínas de la matriz es regulada por serino proteasas y MMPs bajo el control de la red de citoquinas. TIMs proporciona un contrapeso natural a las MMPs y la interrupción de este equilibrio puede llevar al exceso o degradación insuficiente de matriz extracelular.

Los fibroblastos degradan la matriz provisional mediante MMPs y responden a factores de crecimiento sintetizando una nueva matriz extracelular, reemplazando el tejido de granulación por un tejido conectivo de reparación. La migración de los fibroblastos y la síntesis de la matriz comienzan alrededor del segundo día, continuando durante semanas y meses. TGF- β contribuye al proceso de fibrosis y reclutamiento de fibroblastos estimulando la síntesis de colágeno I, III y V, proteoglicanos, fibronectina y otros componentes de la matriz extracelular. Al aumentar los inhibidores de proteasas favorece la acumulación de matriz. Otros miembros de la superfamilia de TGF- β , como la BMP (proteínas morfogenéticas óseas) que poseen una acción morfógena, también contribuyen a la respuesta reparativa.

Otra posible respuesta post endodóntica: Constructiva-irritativa

Una vez que las células inflamatorias son activadas llegan a ser sensibles a TGF- β 1, que media la supresión para invertir el proceso inflamatorio, además la IL-4 puede también disminuir o apagar la respuesta inflamatoria a medida que el agente irritante/trauma es tratado y promueve la síntesis de colágeno durante la fase de la reparación. El IFN- γ es un antagonista natural de la fibrogénesis por su capacidad de inhibir la proliferación de fibroblastos y la producción de matriz extracelular⁴.

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

La expresión autocrina de TGF- β 1 por leucocitos y fibroblastos produciría un mecanismo de reparación localizado en el sitio lesional y un aumento de la respuesta de protección cuando se sobreexpresa en presencia de infección^{1,2,9,12}.

Restitución del sistema de inserción. Remodelación ósea

El éxito en la remodelación ósea requiere de un balance entre la reabsorción y la neoformación, mantenida por el sistema osteoclasto-osteoblasto, el cual es controlado por tres simples señales de la familia de factor de necrosis tumoral (tumoral necrosis factor–TNF): RANK, receptor del factor nuclear kappa B, situado en la membrana celular del osteoclasto, RANK ligando (RANK-L), un receptor proteico de membrana unido sobre el osteoblasto y una osteoprotegerina (OPG) que es una proteína soluble secretada por el osteoblasto⁵.

Cuando el receptor RANK-L se une al receptor RANK de la membrana celular del osteoclasto se produce una estimulación osteoclástica. Por otra parte, si la (OPG) se une primero al RANK-L, se bloquea la interacción célula-célula y se previene la actividad osteoclástica permitiendo que el hueso continúe agregando material óseo.

Adquiere singular importancia el conocimiento de factores anabólicos y catabólicos que modulan y regulan el sistema osteoclasto-osteoblasto para influir sobre el mismo y regular terapéuticamente la remodelación ósea.

Acción del calcio en el microambiente de la zona periapical

Diversos microambientes localizados en la mayoría de los tejidos que no participan de la homeostasis sistémica del Ca²⁺, no ganan ni pierden este elemento como respuesta a los cambios en los niveles circulante de hormonas calciotrópicas destinadas a normalizar su nivel sistémico.

Numerosos tipos de células, aparentemente no involucradas en la homeostasis sistémica del Ca²⁺ (Ej. células de la microglía, neuronas, células epiteliales) igualmente expresan receptores de calcio (CaR), lo que les permite reconocer y responder a las señales en gran parte independientes de los procesos de homeostasis, para el mantenimiento de los niveles de Ca²⁺ en sangre.

En algunos casos estas células pueden formar parte en la regulación “local” de la homeostasis del Ca²⁺, reconociendo los cambios de concentración dentro de su microambiente y ajustando la traslocación de estos iones (Ej. cationes bivalentes) o la cantidad de agua, para regular la composición iónica a niveles fisiológicamente adecuados. El líquido tubular del riñón puede significar un buen ejemplo de un mecanismo homeostático local⁶. En otros casos las células pueden utilizar los indicios iónicos extracelulares característicos de un microambiente específico, para controlar funciones celulares, sin estar relacionadas con la homeostasis local o sistémica del Ca²⁺.

Es decir que los cambios locales de Ca^{2+} debidos a modificaciones en la actividad celular, transporte de iones u otros procesos pueden producir respuestas celulares por expresión del CaR, una vía de comunicación análoga a la secreción paracrina o autocrina clásica de hormonas o citoquinas. En algunos casos, la activación del CaR inducida por Ca^{2+} , puede servir para restaurar la homeostasis iónica local como en el líquido del túbulo colector de la médula interna (IMCD) del riñón. En otros el reconocimiento y respuesta de las células a concentraciones elevadas de Ca^{2+} a nivel local, induce quimiotactismo de osteoblastos y sus precursores y puede ser así un componente importante del mecanismo de "curación" con la formación de hueso nuevo, de la "herida" ósea producida por osteoclastos en el microambiente local de la lesión periapical. El grado de formación ósea depende del número de osteoblastos funcionalmente activos, por lo tanto es de suma importancia la identificación de los factores extracelulares que regulan la proliferación de osteoblastos en el hueso⁶.

Es probable que no sólo el Ca^{2+} , sino también otros activadores endógenos moduladores del CaR contribuyan a regular la actividad de éste receptor en el microambiente local y determinen el impacto funcional del receptor en una célula dada^{2,7}.

Este mecanismo posibilita inducir, modular o guiar la respuesta reparativa y/o regenerativa post endodóntica, mediante el uso de una terapéutica basada en la liberación controlada de estos iones o moléculas,

En el caso de los osteoblastos y sus precursores, la respuesta quimotáctica a altos niveles de Ca^{2+} puede proporcionar una señal que los dirige a sitios de reabsorción progresiva de tejido óseo, donde se requiere el reemplazo del hueso perdido durante la fase de reabsorción osteoclástica de la remodelación (turnover) ósea. Las células mononucleares con apariencia de monocitos/macrófagos emigran a sitios de reabsorción de hueso durante la fase de reversión del remodelado, entre las fases de reabsorción y neoformación. Sugimoto et al. demostraron, que el tratamiento de monocitos con elevado Ca^{2+} produce la liberación de factores que estimulan la expresión de fosfatasa alcalina (un marcador de la diferenciación o maduración osteoblástica) en células MC3T3-E1, inhibiendo dicho medio in vitro, la formación de células multinucleadas (supuestos osteoclastos)⁶.

No sólo osteoclastos y osteoblastos, si no también los osteocitos son sensibles a cambios en el nivel de Ca^{2+} . Los osteoblastos que han quedado encerrados dentro de la matriz ósea donde extienden procesos en estrechos canalículos, pueden tomar parte en la homeostasis de iones minerales, reconociendo las fuerzas mecánicas en el hueso

La reabsorción de hueso puede producir un aumento local de Ca^{2+} , bajo la reabsorción osteoclástica y pueden alcanzar niveles tan altos como 8 a 40mM. Proporciona por lo tanto a los macrófagos mononucleares y a los preosteoblastos en el microambiente local una señal que modula sus respuestas subsiguientes, tales como la migración y proliferación¹⁸.

La concentración de Ca^{2+}_e es verdaderamente un factor extracelular que estimula la proliferación en humanos de células precursoras de osteoblastos y la clonación de líneas odontoblásticas a través de varias especies. La sensibilidad al Ca^{2+}_e está presente en el osteoblasto maduro humano a través del estímulo de mecanismos moleculares y celulares jugando un importante papel en el proceso de remodelado óseo. Sus efectos mitógenos están mediados a través de la activación específica prolongada de señales extracelulares reguladoras de las cinasas (Extracellular signal-regulated kinases - ERK1 y ERK2 TRAZA Kinasa)²⁹.

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

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

Para controlar la dosis de liberación de Ca^{++} , su duración y localización, utilizamos un sistema matricial, producido mediante el precipitado de un polisacárido aniónico con el agregado de soluciones de calcio. Obtenemos así microesferas biodegradables y bioerodibles, con calcio en su estructura y un exceso de iones Ca^{++} atrapados en su interior y en su superficie.

Mediante un carrier son transportadas a la zona de lesión para la liberación de calcio al medio circundante por diferencia de concentración, cuando se presentan las condiciones adecuadas²⁰.

Para poder realizar el importante paso biológico de la diferenciación en osteoblasto, se necesita que los materiales terapéuticos sean biocompatibles y la no contaminación del medio con antígenos bacterianos. Si se reúnen estas condiciones el fibroblasto formará fibras colágenas mineralizables y se diferenciarán los osteoblastos. Sin embargo de nada servirá la biocompatibilidad de los materiales, si el tejido óseo no fue tratado adecuadamente durante los procedimientos operatorios. A nivel molecular no debe existir desnaturalización de proteínas que conduzcan a una fibrosis. Si persiste la presencia de antígenos bacterianos, se impide una correcta formación de tejido óseo, pues se desvía el organismo hacia el ataque de estas moléculas oportunistas, poniendo en marcha el sistema inmunológico y sus habituales conductas de ataque celular y humoral.²⁸

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

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

Estas laminillas de tejido óseo inmaduro o reticular tardan aproximadamente 42 días en formarse. A partir de la sexta semana, se suceden una serie de cambios histológicos en el hueso inmaduro que se caracteriza por tener menor número de células, organización de la trama colágena desorganizada y aumento en el grado de calcificación. Durante este proceso de remodelado suelen convivir sectores de hueso inmaduro rodeado de hueso maduro hasta completar la maduración del conjunto alrededor de los 120 días. Esta dinámica ósea, se visualiza claramente con la gammametria o centellografía ósea, como lo observó Fernández Monjes en el estudio de casos clínicos con fístula cutánea¹¹.

Este mecanismo es lo que nos permite denominar constructiva-transformante a esta etapa de la reparación post endodóntica, aunque radiográficamente aparezca como una zona radiolúcida (granuloma de reparación de Maisto). El tejido de granulación defensivo-destructivo con predominio de expresión de citoquinas pro inflamatorias del tipo de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23 e IL-27, se ha transformado en un tejido defensivo-constructivo con predominio del FGT- β e IL-10.

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

Bibliografía

1. Akdis CA, Joss A, Akdis M, Blaser K. Mechanism of IL-10-induced T cell inactivation in allergic inflammation and normal response to allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001 Jan-Mar;124(1-3):180-2. Review
2. CA, Blaser K. Mechanisms of interleukin-10-mediated immune suppression. *Immunology*. 2001 Jun;103(2):131-6. Review.
3. Ashcroft GS Bidirectional regulation of macrophage function by TGF- β . *Microbes Infect*.;1(15):1275-82. Review. Dec 1999.
4. Belperio JA, Keane MP, Arenberg DA, Addison CL, Ehlert JE, Burdick MD, Strieter RM. CXC chemokines in angiogenesis. *J Leukoc Biol*. 2000 Jul;68(1):1-8. Review..

5. Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *NATURE*;Vol 423:15 May 2003
6. Brown Edward M. and MacLeod R. John. Extracellular Calcium Sensing and Extracellular Calcium Signaling. *Physiological Reviews*, Vol. 81, No. 1, pp. 239-297, Jan 2001
7. Clarke RAF. Wound repair overview and general considerations. *The molecular and cellular biology of wound repair*. Clark RAF. Ed Pelenium. New York pp.3-50
8. Colera Martin L. *Biología molecular del óxido nítrico y su vía metabólica en la respuesta inmune*. Tesis. Carrera de especialización en endodoncia. Cat. de Endodoncia. Fac. Odontología. UBA. 1997.
9. Duncan MR, Berman B. Gamma interferon is the lymphokine and beta interferon the monokine responsible for inhibition of fibroblast collagen production and late but not early fibroblast proliferation. *J Exp Med*. 1985 Aug 1;162(2):516-27.
10. Fainboin L, Geffner J. *Introducción a la Inmunología Humana*. Ed. Panamericana, Bs. As. 5ta Ed. 2005
11. Fernández Monjes J, Maresca B, Sierra L. Determinación de presión del fluido intersticial ápicoperiapical en humanos. *Rev. Asociac. Odontol. Argent.* 60(4) ; 235-240:1992
12. Ghosh AK, Yan W, Mori Y, Chen SJ, Varga J. Antagonistic regulation of type I collagen gene expression by interferon-gamma and transforming growth factor-beta. Integration at the level of p300/CBP transcriptional coactivators. *J Biol Chem*. 2001 Apr 6;276(14):11041-8. 2001
13. Gilroy DW. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005. Sep-Oct;73(3-4):203-10.
14. Hyakusoka H. Effect of filling material on healing of periapical tissues in treatment of human infected root canal. *Tokyo Dental Coll. Publ. Oral Path* 4;51-78:1959
15. Ingle J. *Endodontics*. 4ta Ed. Williams & Wilkins. 1995
16. Leibovich SJ & Ross R. *Am. J. Pathol.* 71-78. 1975.
17. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. Feb 1;61(3):253-70. Review. 2001
18. Lorget F, Kamel S, Mentaverri R, Wattel A, Naassila M, Maamer M, Brazier M. High Extracellular Calcium Concentrations Directly Stimulate Osteoclast Apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol 269(3);899-903:Feb 2000
19. Maresca BM, Fernández Monjes J, Fernández Monjes E, Taddei EM. La biología molecular como instrumento de una terapia endodóntica. *R.A.A.O*;Vol. XLIV. N° 2:May-Ago 2005
20. Maresca BM, Fernández Monjes J, Taddei E. Acción terapéutica en endodoncia, para la resolución de diferentes casos clínicos. *EJER. Electronic Journal of Endodontics Rosario*. Año 1. Vol.2. Oct. 2002
21. McCartney-Francis, N.L. & S.M. Wahl (2001) "TGF-beta and macrophages in the rise and fall of inflammation." in *TGF-beta and Related Cytokines in Inflammation*, Breit, S.N. and S.M. Wahl, ed., Birkhauser, Basel, pp. 65-90
22. Melita M. Dvorak and Daniela Riccardi. $^{45}Ca^{2+}$ as an extracellular signal in bone. *Cell Calcium*. Vol 35(3);249-255: March 2004
23. Nyborg H. And Tullin B. Healing processes after vital pulp extirpation. *Odon. Tidskr.* 73;430-446:1965
24. Paul-Clark MJ, van Cao T, Moradi-Bidhendi N, Cooper D, and Gilroy DW. 15-epi-lipoxin A₄-Mediated Induction of Nitric Oxide Explains How Aspirin. *JEM*, 2005;Vol 200,Num 1:69-78.
25. Rickett UG., and Dixon CM. The controlling of root surgery. 8th Internat. Dent. Cong. Tr. París. Section IIIa. pp. 15-22; 1931
26. Sabaté R, Sánchez G, Rodríguez Llimós AC, Fernández Monjes J, Bregni C, Alonso G, Maresca B. Liberación de calcio de un sistema matricial para terapia endodóntica. Estudio piloto. *EJER. Electronic Journal of Endodontics Rosario*. Año 3. Vol.1. Abr. 2004
27. Seltzer S. Soltanoff W. Bender IB: and Zionitz M. Biologic aspects of endodontics. *Oral Surge. Oral Med. Oral Path* 22;375+385:1966
28. Sun-ichi Harada & Gideon A. Rodan. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* Vol. 423(25);349-355: May 2003

29. Tomiyo Kon, Tae-joon Cho, Toshimi Aizawa, Masashi Yamazaki, Nasser Nooh, Dana Graves, Louis C. Gerstenfeld, Thomas a Einhorn. Expression of Osteoprotegerin, receptor Activator of NF- κ B Ligand (Osteoprotegerin Ligand) and Related Proinflammatory Cytokines During Fracture Healing. JBMR, Vol. 16(6);1004:Jun 2001
30. Torabinejad M, Kettering JD, McGraw JC, Cummings RR, Dwyer TG, Tobias TS. Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. J Endod;14(5):261-6. May 1988.
31. Toru Yamaguchi, Naibedya Chattopadhyay, Olga Kifor, Chianping Ye, Peter M. Vassilev, Jennifer L. Sanders, and Edward M. Brown Expression of extracellular calcium-sensing receptor in human osteoblastic MG-63 cell lineAm J Physiol Cell Physiol Vol. 280;Issue 2: C382-C393:Feb 2001
32. Wahl SM, Chen W. Transforming growth factor-beta-induced regulatory T cells referee inflammatory and autoimmune diseases. Arthritis Res Ther.;7(2):62-8.2005