

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO PERIAPICAL
DE DIENTES CON ENFERMEDAD
PERIAPICAL POST TRATAMIENTO (EPP),
SOMETIDOS A MICROCIRUGIA
ENDODONTICA EN PACIENTES ATENDIDOS
EN EL POSGRADO DE ENDODONCIA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

Sergio Andrés Raguá Antolinez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Odontología
Bogotá, Colombia
2017

**ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO PERIAPICAL
DE DIENTES CON ENFERMEDAD
PERIAPICAL POST TRATAMIENTO (EPP),
SOMETIDOS A MICROCIRUGIA
ENDODONTICA EN PACIENTES ATENDIDOS
EN EL POSGRADO DE ENDODONCIA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

Sergio Andrés Raguá Antolinez

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Endodoncia

Director (a):

José Manuel González Carreño
Odontólogo, Esp. Endodoncia, MScs.

Codirector (a):

Claudia Patricia Peña Vega
Odontóloga, Esp. Cirugía oral y Maxilofacial. Esp. Patología y Cirugía oral. M. Ed.

Línea de Investigación:
Pronóstico en Endodoncia
Grupo de Investigación:
INVENDO

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Odontología
Bogotá, Colombia
2017

*A Mis Padres y Hermanos
por haberme apoyado en todo momento
su dedicación, entrega y fortaleza han sido
los pilares de cada uno de los pasos que he dado.
Sus consejos, sus valores, motivación constante
me han permitido ser una persona de bien.*

*“La perseverancia es la base de todas las acciones”
Lao Tzu*

Agradecimientos

Este trabajo de investigación fue posible gracias a la dedicación, entrega y apoyo de un sin número de personas, les doy mi gratitud a todos ellos.

En primer lugar, agradezco a la doctora Claudia Patricia Peña y al doctor José Manuel González quienes me brindaron su confianza, apoyo, paciencia, sabiduría e ímpetu desde el inicio de este proyecto. A la doctora Claudia C. García por su invaluable acompañamiento en cada momento difícil.

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia, institución que desde mi formación como Odontólogo me permitió ser y crecer como persona y profesional. A los docentes de esta institución quienes tras su ardua labor día a día nos han brindado su experiencia y conocimiento. Me enseñaron que detrás de todo sacrificio, la lucha y la perseverancia permiten cumplir sueños y proponernos metas en la vida. Sin lugar a duda también doy gracias a mis 3 compañeros de travesía, me llevo lo mejor de cada uno de ellos, y espero seguir compartiendo de su valiosa amistad.

Sin restar importancia a mis padres, mi madre María Constanza y mi padre Henry Antonio, los dos grandes motores de mi vida, son el pilar fundamental en todo lo que soy, en mi educación y formación personal. Su incondicional apoyo me ha permitido mantenerme a través del tiempo. Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos. A Mis hermanos, David y Alejandro, quienes saben lo difícil y poco reconfortante que es estar lejos de casa por cumplir un sueño. Sé que para la familia Raguá Antolinez también finaliza una gran y ardua etapa, espero poder retribuirles día a día todo el amor y confianza que han puesto en mí.

A los que mencione y no mencione, gracias por todo el apoyo, este logro también es de ustedes.

Resumen

La enfermedad periapical pos tratamiento endodóntico (EPP), es el resultado de un proceso inflamatorio crónico de los tejidos periapicales como respuesta del huésped a agentes etiológicos, generalmente bacterianos, en dientes previamente tratados. Por medio de estudios histológicos se ha descrito la ocurrencia de granulomas periapicales (9-87%) y quistes radiculares (6-55%), como dos de las patologías periapicales más frecuentes; sin embargo, el diagnóstico definitivo de estas lesiones periapicales, se realiza únicamente mediante la obtención de una muestra de tejido periapical afectado durante el procedimiento de microcirugía apical para su posterior estudio histopatológico. En este trabajo se analizaron histopatológicamente muestras de tejido periapical obtenidas de pacientes con enfermedad periapical post tratamiento, sometidos a microcirugía endodóntica en el Posgrado en Endodoncia de la FOUN que previamente conocieron y firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de ética de la Facultad de odontología de la U.N. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo observacional, de 21 muestras de tejido periapical obtenidas durante el procedimiento de microcirugía endodóntica en pacientes con enfermedad periapical pos tratamiento, los cortes fueron procesados y evaluados por un patólogo oral para su diagnóstico histológico. **Resultados:** del total de muestras estudiadas, 9 correspondieron con diagnóstico histológico de granulomas, seguido de 8 casos de quistes, 3 casos de osteomielitis y 1 caso de cicatriz apical. **Conclusiones:** Las lesiones periapicales más frecuentes fueron granulomas, y quistes periapical sin mayor diferencia entre ellos. El estudio histopatológico es el único predictor exacto de las patologías, debido a la poca correlación que existe entre las características clínico-radiográficas.

Palabras claves: histología, lesión periapical, periodontitis periapical, granuloma periapical, quiste periapical. Microcirugía apical.

Abstract

Introduction: Post-treatment periapical disease (PPE) is the result of a chronic inflammatory process of periapical tissues as a response of the host to etiological agents, usually bacterial, in previously treated teeth. Histological studies have described the occurrence of periapical granulomas (9-87%) and radicular cysts (6-55%), as two of the most frequent periapical pathologies. However, the definitive diagnosis of these periapical lesions is only obtained from a sample of affected periapical tissue during the apical microsurgery procedure for subsequent histopathological study. **Objective:** To analyze, histopathological, samples of periapical tissue obtained from patients with periapical disease after treatment and subjected to endodontic microsurgery in the Postgraduate Course in Endodontics in FOUN. **Materials and methods:** It is an observational descriptive study. Twenty one Samples of periapical tissue where taken from patients with periapical disease after treatment, the cuts were processed and evaluated by an oral pathologist for histological diagnosis. **Results:** the total of samples studied, 9 corresponded with histological diagnosis of granulomas, followed by 8 cases of cysts, 3 cases of osteomyelitis and 1 case of apical scar. **Conclusions:** The most frequent periapical lesions were granulomas, and periapical cysts without major difference between them. The histopathological study is the only exact predictor of the pathologies, due to the small correlation that exists between the clinical and radiographic characteristics.

Key words: histology, periapical lesion, periapical periodontitis, periapical granuloma, periapical cyst. Endodontic Microsurgery

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XII
Lista de tablas	1
1 Justificación	5
2 Objetivos	7
1.1 Objetivo General	7
1.2 Objetivo Especifico	7
3 Marco Teórico	8
1.1 Etiología	9
3.1 Patogenicidad	12
3.2 Microbiología	12
3.3 Respuesta del huésped	16
3.3.1 Elementos celulares	16
3.3.2 Mediadores Moleculares	20
3.4 Patogénesis de las lesiones periapicales	21
3.4.1 Proliferación, ciclo celular y apoptosis	28
3.4.2 Componentes inflamatorios	29
3.4.3 Relación con la matriz extracelular	30
3.4.4 Factores relacionados con el metabolismo óseo	31
3.4.5 Epigenética, nueva perspectiva sobre la patogénesis de la enfermedad periapical endodóntica	33
3.4.6 Histología de la patología periapical	37
4 Materiales y Métodos	45
4.1 Selección de la muestra	45
• Tipo de estudio:	45
• Población estudio	45
4.2 Criterios de inclusión y exclusión	45
4.2.1 Examen Tomográfico	47
4.2.2 Procedimiento Quirúrgico	47
4.2.3 Recolección y Almacenamiento	48
4.3 Procesamiento de muestras biológicas para el estudio histopatológico (protocolo)	48
5 Resultados	52
6 Casos clínicos	55
I. ANEXOS	117
10. Bibliografía	123

Lista de figuras

	Pág.
Figura 3-1: Adhesión del biofilm al foramen apical del diente afectado con periodontitis apical (GR) delta apical en (a) (20x) es ampliado en (b) (65x). Las ramificaciones a lado y lado de (b) son magnificada en (c) y (d) respectivamente (350x). (BA) bacterias; (NG) polimorfonuclear neutrófilos; (EP) epitelio.(46)	11
Figura 3-2: Prevalencia de los microorganismos detectados en el conducto radicular y dientes tratados con enfermedad periapical postratamiento tomado de estudios que usan métodos PCR.....	15
Figura 3-3: Biofilm Bacteriano	16
Figura 3-4: Osteoclastogenesis en la lesión periapical	19
Figura 3-5: Patogénesis de la lesión periapical.....	22
Figura 3-6: Mecanismos que activan la proliferación de los restos epiteliales de Malassez en las lesiones apicales.....	28
Figura 3-7: Vista esquemática de los factores relacionados con la patogénesis del quiste radicular expresada en epitelio y tejido conectivo	32
Figura 3-8: Factores ambientales desencadenantes de fenómenos epigenéticos que influyen en la expresión génica.	34
Figura 3-9: Principales mecanismos epigenéticos	35
Figura 3-10: Granuloma con restos celulares epiteliales (H&E 100x)	39
Figura 3-11: Granuloma con infiltrado inflamatorio mixto (H&E,200x).....	39
Figura 3-12: Quiste periapical verdadero.....	40
Figura 3-13: Quiste periapical en bolsillo	41
Figura 3-14: Epitelio escamosos estratificado bordeando la cavidad quística.....	41
Figura 3-15: Epitelio escamoso estratificado con numerosas células mucosas	42
Figura 3-16: Quiste con presencia de cuerpos de Rushton irregulares.....	42
Figura 3-17: Extendido de muestra Absceso periapical	43
Figura 3-18: Osteomielitis crónica.	44
Figura 4-1: Flujograma de recolección de muestras.	46
Figura 0-1: Caso Clínico 1	56
Figura 6-2: Caso Clínico 2. Examen Radiográfico e Histológico	58
Figura 6-3: Caso Clínico 3. Examen Radiográfico e Histológico.	60
Figura 6-4: Caso Clínico 4. <i>Examen radiográfico</i>	62
Figura 6-5: Caso Clínico 4. <i>Análisis histológico</i>	63
Figura 6-6: Caso Clínico 5 <i>Examen radiográfico</i>	65
Figura 6-7: Caso Clínico 5. <i>Análisis histológico</i>	66
Figura 6-8: Caso Clínico 6 <i>Examen radiográfico</i>	68
Figura 6-9: Caso Clínico 6. <i>Análisis histológico</i>	69
Figura 6-10: Caso Clínico 7 <i>Examen radiográfico</i>	71
Figura 6-11: Caso Clínico 7. <i>Análisis histológico</i>	72

Figura 6-12: Caso Clínico 8 Examen Clínico y análisis histológico	74
Figura 6-13: Caso Clínico 9. <i>Examen radiográfico</i>	76
Figura 6-14: Caso Clínico 9. <i>Análisis histológico</i>	77
Figura 6-15: Caso Clínico 10. <i>Examen radiográfico</i>	79
Figura 6-16: Caso Clínico 10. <i>Análisis histológico</i>	80

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1: Teorías de la formación del quiste periapical	25
Tabla 4-1: Diferentes tipos de coloración usadas en histoquímica.	51
Tabla 5-1: Distribución de presencia de lesión periapical por sexo	52
Tabla 5-2: Distribución de presencia de lesión periapical por rangos de edad.	52
Tabla 5-3: Tipo y localización de dientes sometido a microcirugía endodontica	53
Tabla 5-4: Diagnósticos periapicales de los dientes sometidos a microcirugía endodontica.....	53
Tabla 5-5: Diagnósticos histopatológicos de los dientes sometidos a microcirugía endodontica.....	54
Tabla 6-1: Caso Clínico 1.....	55
Tabla 6-2: Caso Clínico 2.....	57
Tabla 6-3: Caso Clínico 3.....	59
Tabla 6-4: Caso Clínico 4.....	61
Tabla 6-5: Caso Clínico 5.....	64
Tabla 6-6: Caso Clínico 6.....	67
Tabla 6-7: Caso Clínico 7.....	70
Tabla 6-8: Caso Clínico 8.....	73
Tabla 6-9: Caso Clínico 9.....	75
Tabla 6-10: Caso Clínico 10.....	78
Tabla 6-11: Caso Clínico 11.....	81
Tabla 6-12: Caso Clínico 12.....	83
Tabla 6-13: Caso Clínico 13.....	85
Tabla 6-14: Caso Clínico 14.....	88
Tabla 6-15: Caso Clínico 15.....	90
Tabla 6-16: Caso Clínico 16.....	93
Tabla 6-17: Caso Clínico 17.....	96
Tabla 6-18: Caso Clínico 18.....	98
Tabla 6-19: Caso Clínico 19.....	100
Tabla 6-20: Caso Clínico 20.....	103
Tabla 6-21: Caso Clínico 21.....	106

Introducción

Las lesiones periapicales de origen endodóntico, son el resultado de proceso inflamatorios crónicos de los tejidos periapicales como respuesta del huésped a diferentes factores etiológicos de origen endodóntico que no pueden ser resueltos por los mecanismos de defensa; se genera destrucción de los tejidos de soporte del diente como ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar (1).

El propósito del tratamiento endodóntico primario es prevenir y tratar la inflamación de los tejidos periapicales, por medio de la eliminación del material antigénico presente en el sistema de conductos radiculares. Esto es posible mediante la implementación de técnicas químico-mecánicas (preparación biomecánica) y la posterior obturación a nivel de la constricción dentino-cementaria (CDC) con un material biocompatible. De esta manera se puede mantener el diente en boca como una unidad funcional, y en condiciones histológicas favorables(2,3).

Se ha demostrado que factores como: el diagnóstico pulpar previo, la presencia o no de periodontitis y la calidad de la obturación (homogeneidad y límite apical), influyen en el éxito clínico del tratamiento endodóntico primario. Se han reportado tasas de éxito hasta del 95% en dientes con vitalidad pulpar, tasas superiores en comparación con los dientes que presentan necrosis pulpar (85%) (4).

Se debe tener en cuenta, que el comportamiento de las lesiones apicales post-tratamiento pueden tener tres tipos de respuestas diferentes: proceso de cicatrización, ausencia de cambios radiográficos o exacerbación de la lesión (aumento de la zona radiolúcida, presencia de signos y síntomas clínicos). Friedman y col, reportaron que de los dientes tratados endodónticamente el 98% se mantenían sin presencia de una zona radiolúcida apical y el 74% con presencia de una zona radiolúcida apical fueron registrados como sanos en su evaluación radiológica post-tratamiento (5) .

Las patologías periapicales de origen endodóntico reportadas con mayor ocurrencia son, los granulomas periapicales (9-87%) y quistes periapicales (6-55%) siendo este último una secuela directa de un granuloma periapical; con una frecuencia reportada del 47.3% en maxilar superior. Su diagnóstico se fundamenta en 3 aspectos: una exploración clínica, un análisis radiográfico y el examen histopatológico. Los resultados obtenidos en la exploración clínica y el análisis radiográfico nos permiten obtener un diagnóstico presuntivo; sin embargo, el

diagnóstico definitivo de las lesiones periapicales persistentes, se realiza después del procedimiento quirúrgico por resección del tejido para su posterior estudio histopatológico (6,7).

La frecuencia y distribución de este tipo de lesiones según el momento de aparición tiene diferentes asociaciones, en el caso de la enfermedad periapical post tratamiento se relaciona con la presencia de errores en la técnica, según Loftus y col, los dientes sobreobturados presentaron periodontitis apical en un 71.4%; obturaciones cortas (menos de 2 mm del ápice radiográfico) mostraron periodontitis apical en el 57% de los casos, dientes con pobre homogeneidad en la obturación mostraron 64.6% de generar Periodontitis apical comparada con un 44.4% de dientes con obturación homogénea (8).

Por lo tanto, en el presente estudio se analizó histopatológicamente muestras de tejido periapical obtenidas de pacientes con enfermedad periapical post tratamiento, sometidos a microcirugía endodóntica en el posgrado de endodoncia de la Universidad Nacional de Colombia con el fin de describir los hallazgos histopatológicos, correlacionarlos con el diagnóstico endodóntico previo y sus características clínicas y radiográficas.

1 Justificación

Las lesiones periapicales de origen endodóntico son las patologías más frecuentes de origen odontogénico, éstas son el resultado de una necrosis pulpar o fracaso del tratamiento endodóntico; afectando los tejidos de soporte como ligamento periodontal y hueso.

Se han llevado a cabo numerosas investigaciones epidemiológicas en diferentes poblaciones con el fin de determinar la prevalencia de las patologías periapicales, factores asociados, éxito y fracaso de la terapia endodóntica; brindando diferentes niveles de evidencia.

Estudios que datan del año 1956 publicado por Strindberg (9), y otros más recientes indican que el tratamiento de conducto radicular tiene una alta eficacia, se reportan tasas aproximadamente del 90% de éxito (10). Por otro lado, estudios de tipo transversal han demostrado una alta prevalencia de periodontitis apical post tratamiento, detectadas con radiografías periapicales comunes.

La literatura disponible en cuanto a éxito y fracaso endodóntico reporta un amplio rango de porcentaje de éxito del tratamiento desde un 35% hasta un 96% en el caso de los tratamientos endodónticos primarios, sin embargo, los criterios de evaluación y metodología propuesta dentro de estos estudios pueden afectar el resultado. A pesar de ello, se han identificado factores durante los procedimientos endodónticos como los factores pre, intra y post operatorios que determinan el éxito de los tratamientos (11). Uno de los factores pronósticos más significativos es la presencia o ausencia de una lesión periapical.

Por otro lado, en cuanto a la calidad de la obturación endodóntica, estudios como el de Song y col (2014) examinaron 1030 dientes tratados endodónticamente, reportaron una incidencia del 43.7% de periodontitis apical en dientes con inadecuada obturación por medio del uso de radiografías convencionales, sin embargo, en dientes con tratamientos endodónticos adecuados y una aceptable restauración, se detectó patología periapical en un 17.7%(12).

Del mismo modo, los estudios histológicos muestran que una vez se han establecido los microorganismos y han formado biofilm, este se adhiere al interior de conductos accesorios, deltas apicales o istmos y no puede ser removido durante la instrumentación química mecánica, siendo un factor adicional que puede generar a futuro la persistencia o emergencia de la lesión periradicular. (13) La infección extraradicular a menudo se asocia con especies bacterianas específicas como las Actinomicetes en menos del 5% de casos reportados (14).

Entonces, únicamente mediante el análisis histopatológico, se puede aseverar de manera más conveniente el tipo y componentes de lesión que se encuentra en el tejido periapical del diente afectado. Kaur y col (2012), reportaron que la lesión más comúnmente encontrada fue el granuloma apical (83.8%), seguida por el absceso apical (9.6%), de igual forma, determinaron que la mayoría de las lesiones

periapicales se presentan más en hombres (62%) y en maxilar superior (62%), en rangos de edad entre los 21 a 30 años (48%). Concluyeron que el granuloma apical es la lesión más frecuentemente obtenida de muestras de tejido periapical infectado. Sin embargo, en la literatura se reporta que cerca de la mitad de lesiones extraídas de dientes tratados en cirugía apical pertenecen a quistes radiculares (15).

En el caso de Colombia Luna y col (2008) reportaron una ocurrencia de periodontitis apical post tratamiento del 79.6%, siendo mayor en hombres (16). En otros países como Suiza, la prevalencia de periodontitis apical post tratamiento es del 24,5%, en Finlandia 39% de las periodontitis apicales son asociadas a un diente previamente tratado endodónticamente (17), y en España este porcentaje alcanza el 40% (18), mostrando variabilidad en los resultados.

Debido a que en la facultad no se ha elaborado un estudio de serie de casos descriptivo de este tipo, el presente estudio registrará y describirá los hallazgos histopatológicos de la población tratada en el posgrado de endodoncia, obtenidos de muestras de tejido periapical de pacientes con enfermedad periapical persistente post tratamiento (EPP) durante microcirugía endodóntica; lo cual permitirá tener criterios para su diferenciación y correlacionarlos con hallazgos clínicos y radiográficos previos de cada paciente. Además, permitirá generar información que soporte posteriores estudios.

Por otra parte, se recomienda la elaboración e implementación de un protocolo de toma de muestras durante los procedimientos de microcirugía endodóntica, para su posterior procesamiento y diagnóstico. Con el fin de mejorar las técnicas, exactitud en la toma de decisiones, pronóstico de los tratamientos y la calidad de atención.

2 Objetivos

1.1 Objetivo General

Analizar histopatológicamente muestras de tejido periapical obtenidas de pacientes con enfermedad periapical post tratamiento, sometidos a microcirugía endodóntica en el Posgrado en Endodoncia de la Universidad Nacional de Colombia.

1.2 Objetivo Especifico

- Describir las características histopatológicas de las muestras tomadas de pacientes con enfermedad periapical post tratamiento en el Posgrado de Endodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia.
- Establecer un protocolo para la toma, conservación y procesamiento de muestras histopatológicas de tejidos periapical obtenidas durante procedimientos de microcirugía apical.

3 Marco Teórico

El objetivo del tratamiento endodóntico es preservar la funcionalidad del diente, sin afectar la salud del paciente. Dicho tratamiento puede abarcar procedimientos diseñados para conservar la totalidad o parte del complejo dentino pulpar. Cuando la pulpa es lesionada extensamente, el objetivo se convierte en preservar la salud de los tejidos periapicales. Existe en endodoncia un abanico amplio de estrategias para cumplir ese objetivo, por ejemplo la terapia pulpar en dientes vitales, el tratamiento endodóntico primario, el retratamiento endodóntico y la microcirugía apical (19).

La periodontitis apical es la inflamación y destrucción del tejido periradicular causada por agentes microbianos de origen endodóntico, se considera generalmente como una secuela de una infección post endodóntica; inicialmente, el complejo pulpar se contamina y se necrosa por la microflora oral autógena. El ambiente intraconducto proporciona un hábitat selectivo para el establecimiento de una flora mixta de predominio anaeróbico. De forma colectiva, esta comunidad polimicrobiana residente en el conducto radicular tiene varios cambios biológicos y patogénicos, tales como, antigenicidad, actividad mitogénicas, quimiotaxis, histólisis enzimática, y activación celular del huésped (20). Los agentes microbianos en el conducto radicular pueden avanzar, o sus productos pueden expandirse, hacia el periápice. En respuesta, el huésped despliega una serie de mecanismos de defensas que consta de varios tipos de células, mensajeros intercelulares, anticuerpos y moléculas efectoras. Los componentes microbianos y los mecanismos de defensa del huésped se encuentran, chocan entre sí y destruyen gran parte del tejido periapical (21).

A pesar de la óptima respuesta inmunológica del organismo, en ocasiones éste es incapaz de destruir los microorganismos que están adheridos dentro de la compleja anatomía del sistema de conductos radiculares, cuando el tejido pulpar se encuentra necrótico. Por lo tanto, la periodontitis apical no es auto curable. El tratamiento adecuado de la periodontitis apical, consiste en eliminar la infección del conducto radicular y/o prevenir la reinfección por medio de un sellado hermético del espacio del conducto radicular con el tejido periradicular (22).

El diagnóstico clínico de la enfermedad periapical inflamatoria está basado principalmente sobre signos y síntomas clínicos, duración de la enfermedad, pruebas de sensibilidad pulpar, percusión, palpación, y hallazgos radiográficos. En contraste, el diagnóstico histológico es una descripción biológica y morfológica del componente celular y la matriz extracelular del tejido afectado.

La ocurrencia de signos y síntomas de enfermedad asociada con dientes tratados endodónticamente supone la presencia de periodontitis apical. Nos referimos ante esta situación como enfermedad periapical post tratamiento (EPPT) y la podemos

categorizar como *emergente* (si se desarrolla después del tratamiento endodóntico), *persistente* (si se continua a pesar del tratamiento endodóntico), *recurrente* (si se desarrolla nuevamente después de haber reparado) (23).

Algunos autores han reportado una ocurrencia de la EPPT del 5 al 15% en dientes con periodontitis apical pre operatoria incluso cuando el tratamiento ha sido realizado bajo apropiados estándares de calidad (24).

Por su parte, Friedman propone la categoría de diente “funcional”, refiriéndose a un diente con enfermedad apical persistente que no presenta sintomatología alguna y asegurando la probabilidad que permanezca funcionalmente asintomático posterior al tratamiento, tanto inicial como retratamiento ortogrado, es del 91% al 97% (25).

El rango de éxito de la terapia endodóntica con lesión periapical ya sea tratamiento primario o retratamiento ortogrado está en el rango del 74% - 86% (26,27)(10,28). El hecho de que ambas opciones de tratamiento tengan similar comportamiento en la reparación de la periodontitis apical, ha cambiado la pobre percepción histórica del retratamiento endodóntico en relación a su pronóstico.

1.1 Etiología

La periodontitis apical puede ser causada tanto por factores exógenos como por factores endógenos. Los factores exógenos incluyen microorganismos, sus toxinas y productos metabólicos nocivos, agentes químicos, irritación mecánica, cuerpos extraños y trauma. Los factores endógenos, incluyen productos metabólicos del huésped (tales como cristales de colesterol y uratos) (29) también citoquinas y otros mediadores de la inflamación activadores de osteoclastos (30). Estos irritantes pueden inducir la activación de la respuesta inmuno-inflamatoria por vía antigénica o no antigénica, respectivamente.

La presencia de distintos tipos de bacterias en el tejido pulpar necrótico, fue demostrada siglos atrás con estudios de autores como, Kakehashi y col en 1965, que demostraron que en dientes de ratas libres de bacterias cuando la pulpa de sus molares fue mantenida en exposición con el medio oral, no se desarrollaba periodontitis apical, comparado esto con el experimento de control con una microflora convencional, donde ocurría mayor radiolucidez apical. (31) La importancia y el predominio de los anaerobios estrictos en la infección endodóntica fueron confirmados por algunos investigadores (Bergenholtz, 1974, Wittgow y Sabiston, 1975, Sundqvist, 1976). Inclusive se ha expuesto que dientes humanos traumatizados con corona intacta y pulpa necrótica, sin comunicación con bacterias no muestran evidencia radiográfica de destrucción ósea periapical (32). Nair, en 1997 demuestra bajo la aplicación de técnicas avanzadas de visualización microscópica, la organización ecológica de la flora al interior del biofilm, la agregación y coagregación de diversos tipos de especies suspendidas en un fluido en los conductos radiculares infectados(6). Al día de hoy, existe un claro consenso

sobre el papel primordial de los microorganismos al interior del conducto radicular en la etiología del desarrollo de la periodontitis apical.

Numerosos estudios se han concentrado en la identificación de patógenos claves en la EPPT, y revelan gran predominio de anaerobios Gram negativos, por ejemplo, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, y *Porphyromonas gingivalis*. (33,34) Estas bacterias producen ciertas toxinas bacterianas (ej., lipopolisacárido [LPS], ácido Lipoteicoico LTA), y productos metabólicos dañinos que son expulsados desde el interior del conducto radicular hacia el tejido periapical y son capaces de inducir reacción inflamatoria. (35,36) Estas sustancias pueden activar el sistema inmune innato por medio de unos receptores que reconoce cierto tipo de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que se encuentra en la estructura de dichas toxinas. Diferentes clases de microorganismos expresan patrones moleculares que son reconocidos por diversos patrones receptores de reconocimiento (PRRs) o los receptores tipo Toll 2 y 4 (TLR2 – TLR4), localizados sobre las células del huésped tales como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, desencadenando vías de señalización mitogénicas que resultan en la activación de citoquinas proinflamatorias, las cuales promueven la diferenciación y reclutamiento celular en el espacio periapical, según Medzhitove (37,38).

La infección periapical es relacionada tanto con la virulencia y con el número de especies de microorganismos presentes en los tejidos periapicales (39). De forma temporal, hay bacterias que pueden estar presentes en los tejidos inflamados y únicamente pueden ser eliminados por los mecanismos de defensa del huésped, una vez el foco de la inflamación al interior del conducto radicular ha sido eliminado efectivamente por acción de la instrumentación mecánica, irrigación y medicación intraconducto. Ejemplo de ello es que la mayoría de las lesiones apicales abscedadas o con tracto fistuloso, cicatrizan satisfactoriamente después del tratamiento endodóntico no quirúrgico, sin necesidad de terapia antibiótica (40) .

Agentes físicos como lo son la sobre-instrumentación y sobre-obturación, y químicos tales como irrigantes, medicación intraconducto y cemento sellador; así como lesiones traumáticas que afecten el tejido periapical, pueden causar periodontitis apical, dependiendo de la severidad del agente y la citotoxicidad química. El material obturador como cuerpo extraño ha demostrado que causa inflamación apical persistente. Sin embargo la posibilidad de contaminación bacteriana en periodontitis inducidas por reacción a cuerpo extraño, no han sido descartadas del todo, y posiblemente el cuerpo extraño actúe como vehículo de microorganismos al periápice, es decir que un cuerpo extraño puede favorecer la infección apical (41). Aunque muchos de los materiales de obturación son no inertes y capaces de inducir cierto grado de inflamación, su mayoría en general son biocompatibles y bien tolerados por los tejidos periapicales (42).

Le EPPT es causada ciertamente por una infección bacteriana que involucra cambios patológicos en hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento en la zona

del periápice radicular, incluso si el diente aparentemente presenta una adecuada obturación. La infección usualmente se localiza dentro del conducto radicular, pero en algunas ocasiones puede extenderse hasta los tejidos periradiculares (infección extraradicular). La infección persistente, causada por bacterias que no fueron eliminadas exitosamente durante el primer tratamiento, es la principal causa de periodontitis apical post tratamiento (43). La infección secundaria, es causada por bacterias no presentes en el conducto radicular, pero que son introducidas durante el tratamiento endodóntico, ya sea por deficiencias en las condiciones de asepsia o fallas en el sellado coronal una vez concluido el tratamiento (44).

El biofilm bacteriano frecuentemente resistente a los efectos del tratamiento (Fig.3-1), causantes de la inflamación persistente perirradicular, está localizados en áreas de difícil acceso a la instrumentación e irrigación, y usualmente en contacto directo con fuentes de nutrientes desde y hacia el espacio perirradicular (canales laterales, deltas apicales, istmos y túbulos dentinales) (45).

Figura 3-1: Adhesión del biofilm al foramen apical del diente afectado con periodontitis apical (GR) delta apical en (a) (20x) es ampliado en (b) (65x). Las ramificaciones a lado y lado de (b) son magnificada en (c) y (d) respectivamente (350x). (BA) bacterias; (NG) polimorfonuclear neutrófilos; (EP) epitelio.(46)

3.1 Patogenicidad

Es claro que la evidencia en la interacción microbiana juega un rol importante en la regulación y eventual desarrollo de una flora polimicrobiana adaptada al hábita del conducto radicular (39). Interacciones microbianas que influyen la ecología de la flora endodóntica pueden ser positivas (sinergismo) o asociaciones negativas, como resultado de la influencia de ciertos microorganismos en el ambiente respiratorio y nutricional del completo entorno de la flora intraconducto.

La capacidad de ciertos microorganismos de evadir e interferir en la respuesta del huésped, ha sido claramente descrita. El LPS bacteriano puede señalar células endoteliales que expresan moléculas de adhesión leucocitaria que inician la extravasación de leucocitos dentro del área de infección, esto ha sido demostrado por un importante patógeno endodóntico y periodontal como la *Porphyromonas gingivalis*, su LPS no señala a las células endoteliales para expresar E-selectina; por lo tanto tiene la capacidad de bloquear la fase inicial de la respuesta inflamatoria, “ocultándose” de la respuesta del huésped y multiplicándose.

Microorganismos endodónticos producen gran variedad de enzimas que directamente no son tóxicas, pero pueden contribuir a la diseminación de los microorganismos a los tejidos del huésped. Colagenasa, hialuronidasa fibrinolisisina, y varias proteasas, son algunos ejemplos. Los microorganismos también pueden producir estas enzimas que degradan varias proteínas plasmáticas involucradas en procesos de coagulación sanguínea y defensa. La capacidad de algunas especies de *Porphyromonas* y *Prevotella*, de degradar proteínas plasmáticas (particularmente IgG, IgM), factores del complemento (C3) (47), las cuales son importantes para opsonizar los antígenos necesarios en la respuesta inmune tanto humoral como fagocítica del huésped.

3.2 Microbiología

La infección endodóntica persistente es causada por microorganismos que han resistido a los procedimientos de desinfección intraconducto y sobreviven en un diente endodónticamente tratado. Los microorganismos implicados son los restos de una infección primaria o secundaria, en este último caso debida a microorganismos que en algún momento entraron en el sistema del conducto radicular como consecuencia de una intervención profesional (48,49).

Esta afirmación se apoya en dos importantes argumentos basados en la evidencia; en primer lugar, se ha demostrado que hay un aumento de riesgo de evolución adversa del tratamiento cuando hay bacterias en el conducto en el momento de la obturación (50). En segundo lugar, la mayoría de los dientes tratados, cuyo conducto radicular muestra indicios de lesión apical persistente alberga una infección intraradicular (51–53). A partir de estos argumentos, los estudios que investigan las bacterias que quedan en los conductos radiculares en la fase de llenado tienen como objetivo revelar las especies que podrían influir en el resultado del tratamiento.

En las muestras del conducto radicular que son positivas para el crecimiento bacteriano después de los procedimientos químicos y mecánicos, seguidos o no por la administración de medicación intraconducto, se demuestra la presencia de entre una y cinco especies bacterianas por caso, y el número de células bacterianas varía normalmente entre 10^2 y 10^3 por muestra (54,55).

No se han identificado especies aisladas importantes que persistan después de los procedimientos terapéuticos. Por lo general, las bacterias gramnegativas, que son miembros habituales de las infecciones primarias, se han eliminado, a excepción de algunos bacilos anaerobios como *F. nucleatum*, *Prevotellas* y *Campylobacter rectus*, que son algunas de las especies que podemos encontrar en muestras obtenidas después de la instrumentación o de administrar medicación intraconducto (Fig.3-2) (56). Las bacterias grampositivas facultativas o anaerobios que podemos detectar a menudo son estreptococos, *P. micra*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *P. alactolyticus*, lactobacilos, *E. faecalis* y *Olsenella ulic*, lo que apoya la teoría de que las bacterias grampositivas pueden ser más resistentes al tratamiento antimicrobiano y podrían tener la capacidad de adaptarse a las condiciones ambientales más adversas en los conductos radiculares instrumentados y medicados (57).

Las bacterias que persisten en el conducto radicular después de procedimientos químicos y mecánicos o de la administración de medicación intraconducto no siempre mantendrán un proceso infeccioso.

Esta afirmación se apoya en las evidencias que indican que algunas lesiones de periodontitis cicatrizaron incluso después de que las bacterias se encontraran en el conducto en la fase de obturación (48). Este comportamiento tiene algunas posibles explicaciones:

- Las bacterias residuales pueden morir después de la obturación, por los efectos tóxicos del material utilizado, la imposibilidad de acceder a los nutrientes o la alteración de la ecología bacteriana.
- Las bacterias residuales pueden estar presentes en cantidades y con una virulencia que no llegan al umbral crítico para mantener la inflamación perirradicular.
- Las bacterias residuales se mantienen en localizaciones en las que se niega el acceso a los tejidos periradicales.

En varios estudios de cultivos y biología molecular se ha demostrado que *E. faecalis* es la especie más frecuente en el conducto radicular y los dientes tratados endodónticamente, con prevalencia que asciende hasta el 90% de los casos. La capacidad de *E. faecalis* de penetrar en los túbulos de dentina, a veces hasta zonas muy profundas(58), le permitiría escapar a la acción de los instrumentos e irrigantes endodónticos utilizados durante la preparación quimicomecánica (44). Además, su capacidad de formar biopelículas en los conductos radiculares puede ser un factor

importante para su resistencia y persistencia después de los procedimientos antimicrobianos intraconducto (59).

Por último, las características del entorno pueden regular la expresión génica de *E. faecalis* y permitir que esta bacteria pueda adaptarse a condiciones cambiantes y adversas por ejemplo *E. faecalis* tiene la capacidad de sobrevivir en entornos con escasez de nutrientes y después vuelve a proliferar cuando se restablece la fuente de nutrientes(60)(61). Asimismo, posee la capacidad de recuperarse de un estado prolongado de ayuno en los conductos obturados, lo que indica que las células viables de esta especie que quedan sepultadas en el momento de la obturación radicular pueden crear un nido de supervivencia a largo plazo que dará lugar a la infección recurrente a futuro.

Otras bacterias que se pueden encontrar en el conducto radicular y los dientes tratados con periodontitis apical son los estreptococos y algunas especies bacterianas anaerobias exigentes, como *P. alactolyticus*, *Propionibacterium propionicum*, *Filifactor alocis*, *Dialister pneumosintes*, *Dialister invisus*, *Tannerella forsythia*, *P. micra*, *Prevotella intermedia* y *Treponema denticola* (58,62).

Los hongos logran acceder a los conductos radiculares por contaminación durante el tratamiento endodóntico (infección secundaria), o pueden crecer en exceso después de procedimientos antimicrobianos intraconducto deficientes que provocan un desequilibrio en la microbiota endodóntica primaria (63). *Candida albicans* es, con mucho, la especie detectada con mayor frecuencia en el conducto radicular y los dientes tratados. Esta especie posee varias propiedades que pueden estar implicadas en la persistencia después del tratamiento, incluida su capacidad de colonizar e invadir la dentina (63,64) y la resistencia al hidróxido de calcio(65).

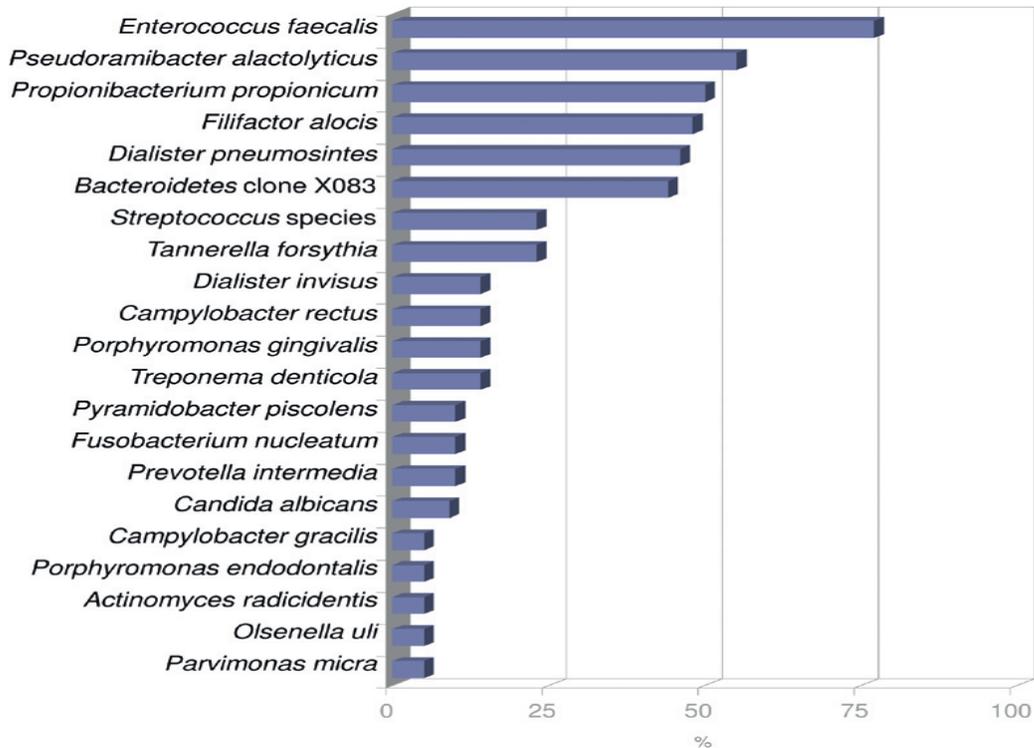


Figura 3-2: Prevalencia de los microorganismos detectados en el conducto radicular y dientes tratados con enfermedad periapical postratamiento tomado de estudios que usan métodos PCR.

En la mayoría de las situaciones, las reacciones inflamatorias de la periodontitis apical logran prevenir con éxito la invasión de los tejidos periradiculares por los microorganismos, si bien en otras circunstancias más específicas los microorganismos pueden superar esta barrera defensiva y establecer una infección extraradicular. Esta patología se caracteriza habitualmente por la ausencia de síntomas evidentes. Esta situación implica el establecimiento de los microorganismos en los tejidos peri radiculares, ya sea por adherencia en la superficie apical externa de la raíz en forma de biopelícula(66), o mediante la formación de colonias cohesivas actinomicóticas dentro del cuerpo de la lesión inflamatoria. Estos microorganismos extraradiculares se consideran una de las etiologías de la persistencia de las lesiones de periodontitis apical a pesar de un óptimo tratamiento del conducto radicular(67).

En algunas situaciones, las bacterias intraradiculares tienen la posibilidad de acceder a los tejidos periapicales y dan lugar a una infección extrarradicular. Esto puede ser debido a (68):

- El resultado del avance directo de especies bacterianas que superan las defensas del huésped, traspasando el foramen apical, expandiendo el proceso infeccioso intraradicular o la penetración en la luz del quiste en bolsillo que está en comunicación directa con el foramen apical.
- Debido a la persistencia bacteriana en la lesión de periodontitis apical después de la remisión de los abscesos apical agudo.

- Una secuela de la extrusión apical de detritus durante la instrumentación del conducto radicular (en particular, después de la sobre instrumentación).

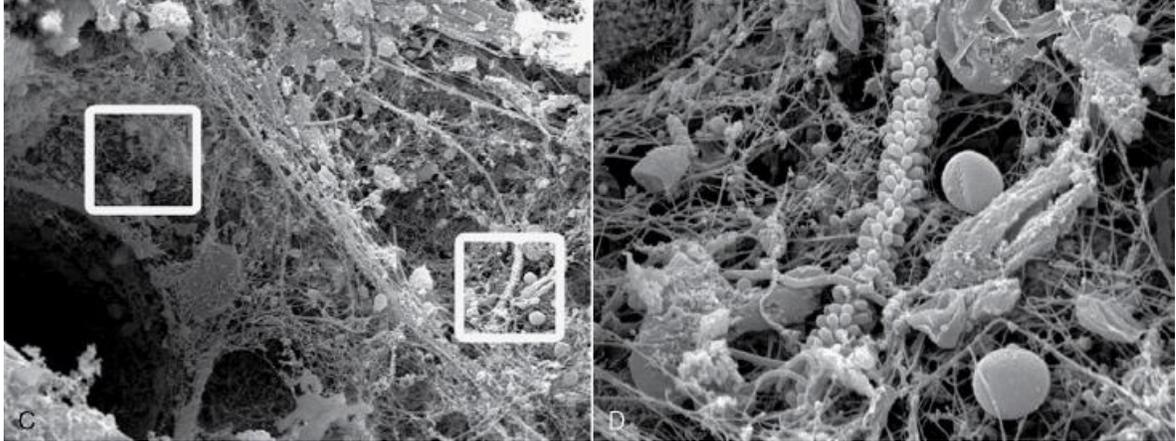


Figura 3-3: Biofilm Bacteriano

Imagen izquierda, se muestra el biofilm bacteriano adherido a las paredes más apicales del conducto (3700x), imagen derecha, aumento del recuadro muestra coagregación de bacterias adyacentes al foramen apical.

Hasta la fecha, se ha propuesto que las principales especies bacterianas implicadas en las infecciones extraradiculares independientes son *Actinomyces* y *P. propionicum*, en una entidad patológica denominada actinomicosis apical (69).

3.3 Respuesta del huésped

3.3.1 Elementos celulares

Varias tipos de células participan en la defensa de las lesiones periapicales. La mayoría de estas son células del sistema inmune incluyendo leucocitos polimorfonucleares (PMN), linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Juegan un papel importante también en el desarrollo de la enfermedad, células estructurales como fibroblastos, osteoblastos, y restos epiteliales de Malassez.

- **Mastocitos:** Histamina almacenada en sus gránulos citoplasmáticos, es el mediador que aparece primeramente en la inflamación aguda e induce vasodilatación e incrementa la permeabilidad vascular. Se encuentran ampliamente distribuidas en el espacio perivascular y se originan de un precursor celular en la médula ósea. La histamina liberada puede ser provocada por: I) estímulos físicos (frio, calor, trauma mecánico); II) unión de un antígeno específico de IgE a la membrana del mastocito; III) unión a

agentes quimiotácticos del complemento (C3a-C5a) y IV) estimulación por neuropeptidos (SP) y citoquinas (IL-1, IL-8) (70,71).

- **Células endoteliales:** Sin la participación de células endoteliales, el huésped es incapaz de conducir los componentes celulares de defensa tanto innata como adaptativa desde el flujo sanguíneo al sitio de injuria. Mediadores inflamatorios, componentes del complemento, citoquinas pro inflamatorias, óxido nítrico, neuropeptidos y toxinas bacterianas pueden estimular a las células endoteliales expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAMs), moléculas de adhesión vascular (VCAM) y moléculas de adhesión plaquetaria endotelial (PECAM) las cuales ayudan a la adhesión y transmigración leucocitaria al interior de los vasos sanguíneos (70,71).
- **Polimorfonucleares neutrófilos (PMN):** La interacción de PMN con los microorganismos es de particular importancia en la progresión de la periodontitis, ya sea tanto a los sitios marginales como peri radiculares. Aunque PMN son células esencialmente protectoras, causan daño severo a los tejidos del huésped. Sus gránulos citoplasmáticos contienen enzimas (elastasa, mieloperoxidasa), que, al ser liberadas, degradan elementos estructurales del tejido celular y la matriz extracelular. Son los primeros leucocitos que transmigran a través de los vasos sanguíneos al espacio perivascular y luego se dirigen hacia la lesión o irritación, alcanzando un máximo entre las primeras 24 a 48 horas.
Por lo tanto, una acumulación y muerte masiva de neutrófilos es la principal causa de descomposición de tejido en la fase aguda de la periodontitis apical.
- **Macrófagos:** Llamados monocitos en el torrente sanguíneo, y se convierten en macrófagos una vez aparecen en el sitio de inflamación aproximadamente dentro de las primeras 48 a 96 horas en macrófagos maduros tiene un núcleo de forma irregular con abundante lisosomas y fagosomas. Los macrófagos son activados por microorganismos (factores de virulencia [LPS]), mediadores químicos, o partículas extrañas. Entre la variedad de moleculares secretados por macrófagos, encontramos enzimas lisosomales, factores de coagulación, lípidos bioactivos, especies reactivas de oxígeno (ROS), quimioquinas y factores de crecimiento y angiogénicos. Las citoquinas de particular importancia en la periodontitis apical son, IL-1, TNF- α , IFN- γ . También aportan componentes séricos y metabolitos, tales como prostaglandinas y leucotrienos, importantes en los procesos inflamatorios.
La destrucción de microorganismos fagocitados por macrófagos es mediada a través de mecanismos dependientes o independientes de oxígeno. Siendo más efectivos los dependientes de oxígeno. Algunas moléculas dependientes de oxígeno son: peróxido de hidrogeno anión superóxido

radical hidroxilo e hipoclorito. El sistema independiente de oxígeno es también importante en la destrucción de patógenos y se basa en las lisozimas, defensinas y lactoferrina contenidas dentro de los gránulos fagocíticos.

- **Plaquetas:** Fragmentos citoplasmáticos de megacariocito. Plaquetas son esenciales para procesos de coagulación sanguínea, hemostasia y fibrinólisis. Plaquetas producen aminas vaso activas (serotonina), quimioquinas y factores de crecimiento (PGDF, FGF, TGF) durante la inflamación
- **Natural Killer (NK):** Subconjunto de células linfocíticas encontradas circulando en sangre y en el tejido linfoide. Se derivan de células madre de la médula ósea, pero crecen de un receptor T específico para el reconocimiento de antígenos. Su función principal es lisar las células infectadas por virus que no expresan MHC clase I y la secreción de IFN- γ . Las células NK destruyen las células diana mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, debido a la expresión por parte de las NK del receptor del fragmento constante (Fc) de la IgG.
- **Macrófagos Activados:** En la respuesta inmune adaptativa, los macrófagos activados actúan como células presentadoras de antígenos (APCs). Fagocitan y presentan epítopes procesados de antígenos en asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a las células T; así, los macrófagos activados son células efectoras de la respuesta inmune adaptativa.
- **Linfocitos:** Subclase de linfocitos T CD4+, como los Th1 produce IL-2 e IF- γ y controlan la mediación celular del sistema inmune. Linfocitos Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10, que regulan la producción de anticuerpos por las células plasmáticas.
Los linfocitos B, directos responsables de la producción de anticuerpos, activados por señales de antígenos o linfocitos Th2, algunas células B, se transforman en células plasmáticas, que elaboran y secretan anticuerpos.
- **Célula dendrítica:** Células dendríticas son derivadas de células madre de la médula ósea y se relacionan con un linaje mononuclear fagocítico. Su principal función es la presentación de antígenos a los linfocitos T vírgenes y son esenciales en la iniciación de la respuesta inmune adaptativa por antígenos. Células dendríticas activadas producen IL-12, la cual es un importante inductor en la inmunidad mediada por células.
- **Osteoclastos:** El principal evento patológico de la periodontitis es la destrucción de hueso y tejido dental duro. Las células clásticas migran a través de la sangre como monocitos hasta el tejido periapical y se unen a la superficie del hueso. Allí permanecen latentes hasta la señalización de

proliferación dada por los osteoblastos. La formación de osteoclasto involucra la diferenciación de un precursor osteoclástico de un linaje celular monocito – macrófago de la médula ósea. Varias citoquinas como factor estimulador de colonias granulocito/macrófago (GM-CSF), RANKL, osteoprotegerina (OPG), IL-1, IL-6, TNF, así como prostaglandinas, bradiquinina, y trombina, han mostrado mediar la diferenciación celular del progenitor osteoclástico. Varias células se fusionan formando célula gigante multinucleada que se extiende sobre la superficie ósea afectada y expuesta. El osteoclasto se adhiere a la superficie ósea por receptores de vitronectina. Ésta tiene sitios de unión por secuencias de amino ácidos arginina- glicina aspartato (RGD) presentes en muchas proteínas de matriz extracelular, como por ejemplo, osteopontina, sialoproteína ósea y fibronectina, sobre la superficie expuesta de hueso mineralizado.

La destrucción ósea ocurre extracelularmente en la interfase osteoclasto/hueso e implica: (I) desmineralización del tejido óseo por solubilización de los componentes minerales en la laguna resortiva, como resultado de la disminución iónica del pH en el microambiente; y (II) disolución enzimática de la matriz orgánica.

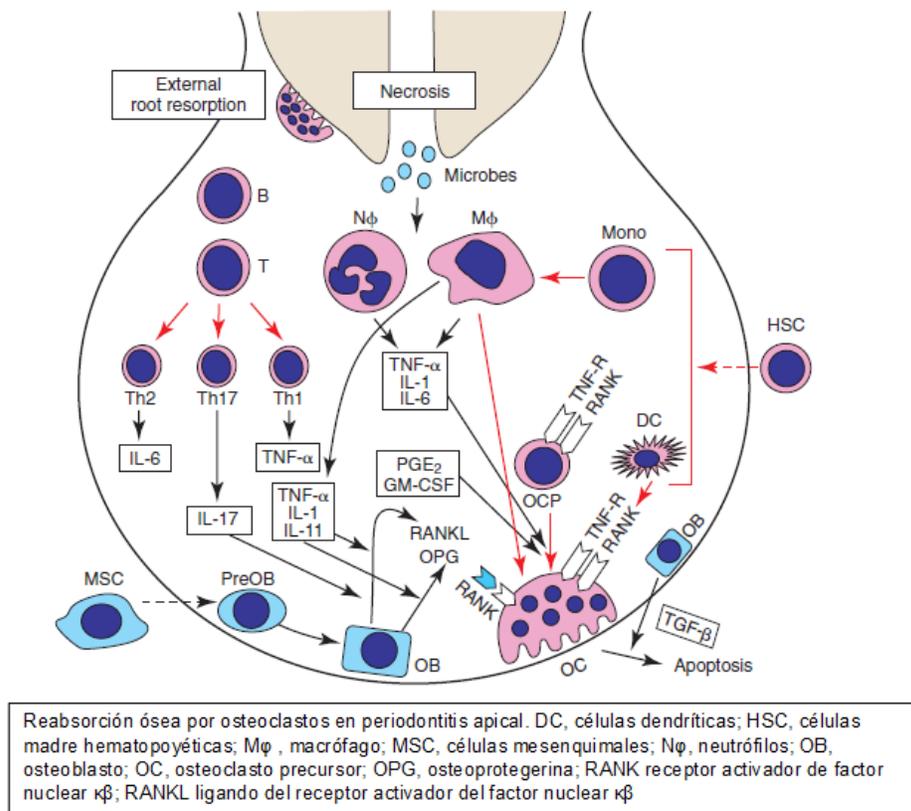


Figura 3-4: Osteoclastogénesis en la lesión periapical

- **Restos celulares epiteliales:** Cerca del 30-52% de todas las lesiones apicales contienen proliferación epitelial (72). Durante la inflamación periapical, los restos epiteliales de Malassez se cree que son estimulados a proliferar por citoquinas y factores de crecimiento producidas durante la respuesta inflamatoria. La extensión de la proliferación de estas células parece estar relacionado con el grado de infiltrado inflamatorio. Bajo condiciones epigenéticas los restos epiteliales son activados y sometidos a proceso de proliferación y diferenciación. Participes en la patogénesis de quistes radiculares, sirviendo como reservorio de epitelio.

Fibroblastos

Importantes en el tejido inflamatorio crónico y la cicatrización. Derivado de una célula mesenquimal indiferenciada, y se encuentra presente en todos los tejidos conjuntivos. Sintetizan y secretan proteoglicanos, glicoproteínas, colágeno y elastina. En la inflamación crónica, fibroblastos migran y proliferan bajo la acción de múltiples factores de crecimiento (TGF- β , PDGF, EGF, FGF), además produce metaloproteinasas, que degradan proteínas de la matriz extracelular. Importante en el proceso de reparación promoviendo la neovascularización mediada por la producción de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y TGF- β por parte de macrófagos, plaquetas y el endotelio.

3.3.2 Mediadores Moleculares

- **Citoquinas y quimioquinas pro inflamatorias:** Incluye IL-1, IL-6, IL-8, TNF. Efectos locales de la IL-1, incluye mejora de la adhesión leucocitaria a las paredes endoteliales, estimulación de linfocitos, potencialización de neutrófilos, activación de producción de prostaglandinas y enzimas proteolíticas, mejoras en la reabsorción ósea, e inhibición de osteogénesis (73). IL-8 es de las citoquinas quimiotácticas producidas por monocitos y fibroblastos bajo influencia de IL-1 β y TNF- α . Infiltración masiva de neutrófilos características de la fase aguda de la periodontitis, cobra suma importancia la IL-8, y otros quimio-atrayentes (tales como péptido bacteriano, factores del complemento plasmáticos C5a y leucotrieno B4). El TNF tiene efecto citotóxico directo en las enfermedades crónicas. Adicionalmente el TNF- α es derivado de macrófagos, y TNF- β derivado de linfocitos T, tienen numerosos efectos sistémicos y locales similares a los de la IL-1 (74).

El IFN- γ conocida como proteína antiviral producido por células infectadas por virus y linfocitos T, mientras que el IFN- α/β son producidas por macrófagos y linfocitos B.

- **Factor estimulante de colonias (CSF):** Citoquinas que regulan la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas. Tres proteicas distintas de esta categoría han sido aisladas, categorizadas (I) factor

estimulante de colonia granulocito – macrófago (G-MCF), (II) factor estimulante colonia granulocítica (G-CSF), (III) factor estimulante de colonia macrófago (M-CSF), producidos por los osteoblastos, estimulan la proliferación de neutrófilos y pre osteoclastos en la medula ósea.

- **Factores de Crecimiento (GF):** Regulan el crecimiento y diferenciación de células no hematopoyéticas. Factor de crecimiento transformante son producidos por células normales y neoplásicas. TGF- β es sintetizado por plaquetas y está involucrada en la activación de macrófagos, proliferación, de fibroblastos, síntesis de matriz y fibras de tejido conectivo, angiogénesis, cicatrización y disminución de la regulación de funciones de los linfocitos T. por lo tanto, El TGF- β es importante para contrarrestar los efectos adversos de la respuesta inflamatoria del huésped.
- **Eicosanoides:** Cuando las células son activadas o degradadas por diversos estímulos, en su membrana lipídica se liberan componentes que sirven como señalización intercelular. Uno de ellos es el ácido araquidónico, metabolizado en componentes denominados eicosanoides, como ejemplos las prostaglandinas y leucotrienos, los cuales median la respuesta inflamatoria, dolor, temperatura corporal, presión sanguínea, y coagulación sanguínea. Se han encontrado niveles altos de PGE2, LTB4 y LTC4 presentes en lesiones de periodontitis apical sintomática y asintomática(75).
- **Anticuerpos:** Diferentes clases de inmunoglobulinas han sido encontradas extracelularmente en periodontitis apical. Concentración de IgG, en patología periapical se encuentra cerca de cinco veces mayor en comparación mucosa oral no inflamada(76). Inmunoglobulinas también se han observado en células plasmáticas residentes en paredes de quistes apicales y el fluido quístico.

3.4 Patogénesis de las lesiones periapicales

La interacción dinámica en la zona periapical entre los agentes microbianos y factores del huésped, anteriormente mencionados, resulta en varias categorías de periodontitis apical. El equilibrio en el periápice, a favor o en contra de los mecanismos de defensa del huésped, determinara posteriormente la imagen histológica. (Fig. 3-5)

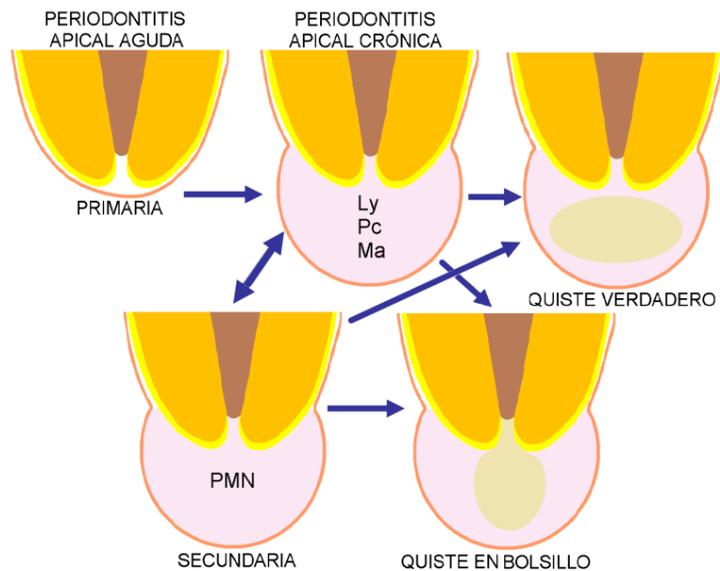


Figura 3-5: Patogénesis de la lesión periapical.

Lesión aguda puede ser primaria o secundaria y se caracteriza por la presencia de infiltrado neutrófilo. El principal componente de la lesión crónica son linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. El quiste periapical puede ser diferenciado en quiste verdadero o en bolsillo.

- **Inicio Periodontitis Apical:** Periodontitis apical causada por microorganismos residentes o que invaden provenientes del conducto radicular al tejido periapical. Pero la inflamación puede también ser inducida de manera accidental trauma, instrumentación, o irritación de los agentes químicos o materiales cementantes, cada uno de ellos puede provocar una respuesta intensa tisular de corta duración. Este proceso de acompaña clínicamente de síntomas, como dolor, sensación diente extruido, sensibilidad a la percusión.

Se inicia por la típica respuesta neurovascular inflamatoria, dando como resultado hiperemia, congestión vascular, edema del ligamento periodontal, y extravasación de neutrófilos. Estos últimos son atraídos a la zona por factores quimiotácticos como cambio en el pH, inducida por la lesión tisular, productos bacterianos (LPS) y factores del complemento C5a. Dado que la integridad del hueso, cemento y entina no han sido todavía alterados, cambios periapicales en esta etapa no son radiográficamente detectables.

Una vez establecida la infección, liberación de leucotrienos y prostaglandinas. La LTB₄ atrae más neutrófilos y macrófagos al área, y las prostaglandinas activan los osteoclastos, en pocos días, el hueso circundante el periápice puede reabsorberse y la zona radiolúcida puede llegar a ser detectable en el periápice.

La liberación de gránulos enzimáticos de los neutrófilos, causan destrucción celular y degradación de la matriz celular. La destrucción auto inducida de los tejidos impide la diseminación de la infección hacia otras partes del cuerpo y proporciona espacio para la infiltración de las células especializadas de defensa. Durante la fase aguda la presencia de macrófagos se hace importante por la liberación de mediadores pro-inflamatorios (IL-1, IL-6 y TNF- α) y quimiotácticos (IL-8). La respuesta aguda puede intensificarse, particularmente en etapas posteriores, mediante la formación de complejos antígeno-anticuerpo.

Periodontitis apical sintomática puede converger en los siguientes resultados: curación espontánea, intensificación y diseminación en el hueso (absceso), comunicación con el exterior (tracto sinuoso) o convertirse en infección crónica.

- **Periodontitis apical crónica establecida:** La presencia prolongada de irritantes microbianos conduce a un cambio en los componentes celulares de la lesión dominada por neutrófilos, hacia una dominada por macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, encapsulado dentro de un tejido conectivo rico en colágeno.

Citoquinas pro inflamatorias producidas por macrófagos (IL-1, IL-6 y TNF- α) son potentes estimuladores de linfocitos. Linfocitos T activos producen una variedad de citoquinas que regulan la disminución de secreción de citoquinas pro-inflamatorias, guiando la supresión de la actividad osteoclástica y reducción de la reabsorción ósea. En contraste las citoquinas liberadas por células T pueden de forma concomitante aumentar la producción de factores de crecimiento de tejido conectivo (TGF- β), con efectos estimulantes y proliferativos sobre fibroblastos y células endoteliales. En consecuencia, las lesiones crónicas pueden permanecer “latentes” y asintomáticas por largos periodos de tiempo sin mayores cambios radiográficos. Pero una vez el delicado equilibrio que impera en el tejido periapical puede ser perturbado por uno o varios factores que pueden favorecer que microorganismos en estado quiescente se activen y migren hacia el periápice y convertir la lesión espontáneamente en una exacerbación de la patología periapical.

Periodontitis apical crónica comúnmente se refiere a un granuloma apical. Este consiste en tejido granulomatoso con infiltrado celular, fibroblastos, y una capsula fibrosa bien definida. Se ha demostrado que cerca del 45% de todas las lesiones periapicales crónicas están epitelializadas, pero únicamente 15% en realidad corresponde a quiste periapical (77). Cuando las células epiteliales inician la proliferación, en diferentes direcciones, se forma un depósito de epitelio irregular vascularizado con infiltrado de tejido conectivo encapsulado. Las células epiteliales generan una adherencia a la superficie radicular, en la cual bajo microscopía electrónica de barrido se han revelado una lámina basal y uniones tipo hemidesmosoma.

- **Formación del quiste radicular en periodontitis apical:** Varias teorías han sido propuestas como posibles causas de la formación del quiste periapical (1). La teoría de la deficiencia nutricional asume que cuando islas de epitelio mantienen su crecimiento en una masa tridimensional. Las células ubicadas en el centro de esa masa epitelial se moverán hacia afuera de su fuente nutricional sufriendo una necrosis por licuefacción. La acumulación de dichos productos atrae neutrófilos al interior del área necrótica. Posteriormente las microcavidades se unen para formar una cavidad quística alineada por epitelio escamoso estratificado.

La teoría de absceso postula, que cuando una microcavidad abscedada formada por tejido conectivo, células epiteliales proliferan y bordean la cavidad preexistente debido a su inherente tendencia de cubrir superficies expuestas de tejido conectivo. Sin embargo, la proliferación epitelial es más prominente en la periodontitis apical crónica que en un absceso apical.

Los restos celulares epiteliales pueden ser considerados como células madre con potencial restringido. Cuando son estimulados a proliferar, se someten a una división celular asimétrica produciendo dos células hijas. Una será similar a la célula madre de potencial restringido, la cual permanece como una célula basal. La otra será una célula progenitora, incapaz de entrar en mitosis y eventualmente madurará y se convertirá en una célula escamosa supra basal completamente diferenciada. Este proceso mantiene la población de células madre basales proliferando en filamentos epiteliales. Al recibir las señales estimulantes apropiadas del medio, las células madre basales localizadas en los fragmentos epiteliales continuarán dividiéndose y proliferando.

Otra hipótesis que plantea la formación de quiste periapical inflamatorio es probablemente causada por la fusión de filamentos epiteliales en proliferación en varias direcciones formando una masa ovalada tridimensional. Los tejidos, principalmente el tejido conectivo fibroso con infiltrado celular inflamatorio, quedan atrapados al interior de la masa epitelial y gradualmente irán sufriendo degeneración, debido a la pérdida del flujo sanguíneo, formando de esta manera la cavidad quística.

TEORÍAS FORMACIÓN QUISTE PERIAPICAL	
Teoría de la deficiencia nutricional	Una isla de epitelio extendido, las células más centrales están carentes de su suplemento nutricional y sometido a necrosis. Una cavidad quística resulta en el centro de la masa generada por una necrosis por licuefacción.
Teoría micro abscesos	Una cavidad abscedada es formada por tejido periapical conectivo. Subsecuentemente, el absceso está completamente rodeado por invaginaciones del epitelio escamosos estratificado cubriendo la superficie de tejido conectivo expuesto
Teoría cadena epiteliales emergentes	A medida que crecen las cadenas de epitelio, emergen en forma de esferas tridimensionales. Cuando el tejido conectivo queda atrapado dentro del tejido degradado, iniciando la formación quística.

Tabla 3-1: Teorías de la formación del quiste periapical

Un quiste periapical inflamatorio puede resistir a la terapia convencional de conducto radicular. Sin embargo, el epitelio del revestimiento de los quistes apicales puede actuar como una barrera física para limitar los irritantes al interior del conducto radicular o al lumen del quiste, de esta manera evita la propagación de la infección intraconducto en el hueso alveolar circundante. Por lo tanto, la proliferación de células epiteliales en periodontitis apical puede considerarse una medida de defensa de los tejidos periapicales en respuesta a los irritantes del conducto radicular.

- **Quiste Periapical:** Quiste periapical es una secuela directa de la periodontitis apical, pero no todas las lesiones crónicas desarrollan un quiste. Aunque la incidencia de quistes reportada de lesiones apicales varía desde 6%-55% (78), investigaciones con criterios histológicos estrictos demuestran una real prevalencia menor al 20%. Autores como Simon (1980), Nair (1996) han categorizado en dos tipos los quistes radiculares, nombrando aquellas que contienen cavidades completamente revestidas por epitelio como: *quistes verdaderos*, y aquellas que contienen cavidades revestidas de epitelio con comunicación con el conducto radicular como *quistes en bolsillo*. Más de la mitad de las lesiones quísticas (61%) corresponden a quistes verdaderos, y el restante son quistes apicales en bolsillo (77).
- **Quiste periapical verdadero:** El origen del quiste verdadero ha sido discutido, según Shear (1992), existen tres etapas. Durante una primera fase, los restos epiteliales de Malassez que se encuentran latentes, se cree que proliferan probablemente bajo influencia de factores de crecimiento y cambios en el microambiente periapical(79). Durante la segunda fase, comienza la formación de la cavidad recubierta por epitelio. Hay dos teorías estudiadas ampliamente que explican dicho proceso: 1) teoría de la deficiencia nutricional basada, se asume que las células del centro de la formación epitelial se alejan de su fuente de nutrición, sufriendo una degeneración y posterior necrosis. Estos productos a su vez atraen

neutrófilos a las zonas de necrosis. Se generan entonces microcavidades que contienen células epiteliales, infiltrado leucocitario y exudado, y la unión de varias de ellas va a formar la luz del quiste recubierta por un epitelio celular estratificado. II) la teoría del absceso, postula que la proliferación epitelial bordea un absceso formado por tejido necrótico, debido a la naturaleza innata de las células epiteliales para cubrir superficies de tejido conectivo expuesto. Durante la tercera fase el quiste empieza a expandirse, por mecanismos de presión osmótica, la lisis de neutrófilos al interior del quiste proporciona un continuo recurso prostaglandinas las cuales pueden difundirse por los poros de la pared epitelial al tejido adyacente. Las células residentes en el área extra epitelial contienen numerosos linfocitos, y los macrófagos produciendo citoquinas (IL-1 β). Estos mediadores inflamatorios pueden activar las células clásticas, generando a reabsorción.

- **Quiste periapical en bolsillo:** Probablemente iniciad por la acumulación de neutrófilos alrededor del foramen apical en respuesta a la presencia de microorganismos en el tercio apical del conducto radicular. El microabsceso puede quedar encapsulad por la proliferación epitelial que al entrar en contacto con el cemento radicular va creciendo en forma de collar epitelial alrededor del periópice (6).Dicha proliferación sella el conducto radicular infectado con el microabsceso del tejido apical. Cuando los neutrófilos más externos sufren degradación, el espacio que ocupaban se convierte en una bolsa micro quística. La presencia de microorganismos en el tercio apical del conducto, sus productos, y las células necróticas en la luz del quiste atrae más neutrófilos por gradientes quimiotácticos. A medida que se acumulan gran cantidad de células necróticas, el lumen del conducto se formando un divertículo voluminoso que se extiende hacia el área periapical.

Importancia de los restos epiteliales de Malassez:

Durante en desarrollo embrionario incluye interacción ectomesenquimal que participa en la formación dental. Las células de epitelio tanto interno como externo proliferan desde el asa del órgano dental, formando una doble capa celular conocida como vaina epitelial radicular de Hertwig (HERS)(80). Una vez se forma la HERS inicia rápida formación radicular, extendiéndose desde el asa cervical hasta el foramen apical, formando una red fenestrada alrededor del diente (mediada por procesos apoptóticos) (81). Dicha fenestracion aparecen como un aglomerado de células denominadas restos epiteliales de Malassez (ERMs).

Ten Cate, usando histoquímica, y microscopia electrónica, mostro que los restos celulares epiteliales no son metabólicamente activos y contienen mínimas cantidades de retículo endoplasmico rugoso, ribosomas libres y una alta relación entre el núcleo y citoplasma (82).

En un diente sano, tanto los ERMs y los odontoblastos, se encuentran en fase G0 del ciclo celular. Sin embargo, los odontoblastos son células postmitóticas, o diferenciadas y no tienen el potencial de someterse a mitosis incluso en presencia de factores de crecimiento. Los ERMs son células estables con un potencial regenerativo al inducir división celular si señales extracelulares apropiadas, están presentes para estimularlas y entrar en ciclo celular. Estos grupos de células experimentan un recambio celular y pueden disminuir gradualmente con la edad (83).

El alto poder proliferativo sobre las células epiteliales estimulados por IL-1, juega un papel importante en evocar una respuesta inflamatoria y estimulando los ERMs a proliferar y formar quistes radiculares (84).

La proliferación de ERM ha sido propuesta como un paso fundamental en la patogénesis en el desarrollo del quiste radicular. Aun es incierta el mecanismo perfecto de proliferación epitelial y formación del quiste. Brunette, demostró que la elevación de niveles intracelulares de adenosin monofosfato cíclico (cAMP) causada por las prostaglandinas (PGE2), estimula el crecimiento de los restos células epiteliales (85).

Estudios han mostrado una expresión aumentada de moléculas como IL-1 α , IL-6, IL-8), factor de crecimiento queratinocito (KGF), y proteínas de choque térmico (HSP27) estimulan la proliferación celular de las células epiteliales. Los receptores de factor de crecimiento epidermal (EGF), son expresados normalmente por celulares epiteliales en el ligamento periodontal y están aumentadas en inflamación periradicular. TGF- α es también un potente factor mitogénico de las células epiteliales y comparte el mismo receptor y actividades biológicas que el EGF.

Autores como Gao y col, mostraron que citoquinas pro inflamatorias pueden estimular directamente la proliferación y crecimiento de los restos celulares epiteliales por inducir la expresión de KGF en los fibroblastos del tejido estromal que circunda el quiste (86).

Señales extracelulares (mitogénicas) se requieren para estimular células en fase G0 entren a fase G1 del ciclo celular. Factores de crecimiento son parte importante para la proliferación celular y otras funciones, incluidas: el crecimiento celular, diferenciación, activación celular, secreción y quimiotaxis. La unión de factores de crecimiento con su receptor específico sobre la superficie de la membrana celular activa una serie de enzimas intracelulares, protein quinasas, las cuales influye en la transcripción y control del ciclo celular (87).

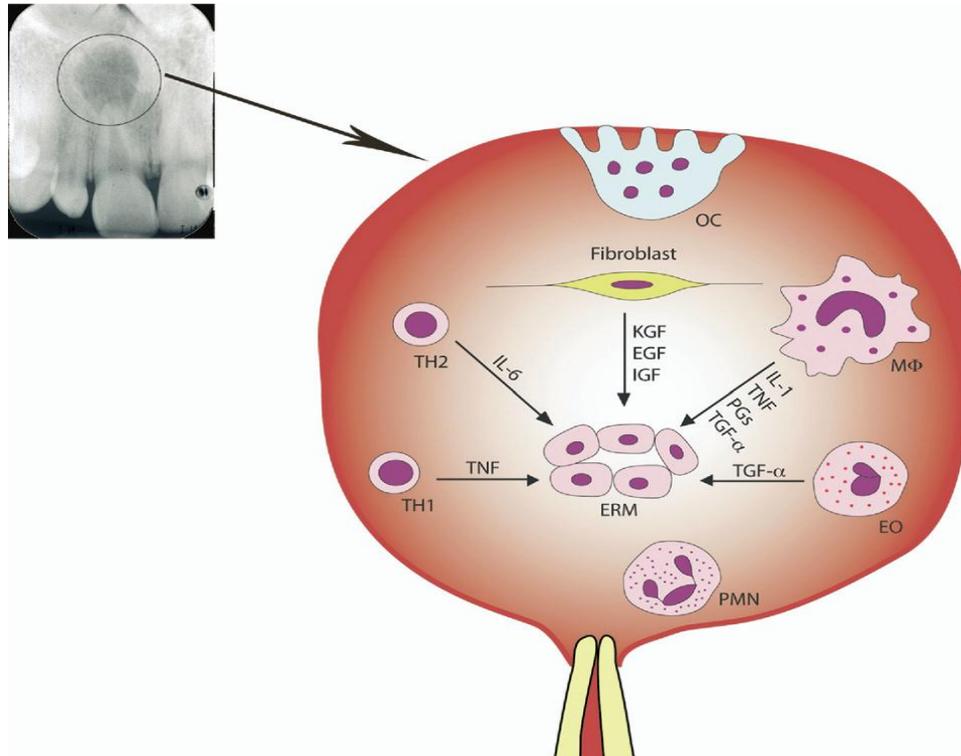


Figura 3-6: Mecanismos que activan la proliferación de los restos epiteliales de Malassez en las lesiones apicales

3.4.1 Proliferación, ciclo celular y apoptosis

El crecimiento de tejido, y desarrollo son intrínsecamente dependiente del control de ciclo celular, esto incluye además eventos de muerte celular. El balance entre crecimiento celular y apoptosis probablemente está involucrado en el establecimiento, crecimiento y sostenimiento del quiste radicular.

Marcadores de proliferación como Ki-67 y antígenos nucleares de proliferación celular (PCNA) se han observado en la capa basal en el quiste radicular, debido a su usual organización epitelial, en otras lesiones más agresivas tales como queratoquiste odontogénico, dichos marcadores estuvieron presentes más a menudo en capas suprabasales.

Suluk Tekkesin y col (88), compararon un epitelio quístico y el estroma en relación con la expresión de marcadores apoptóticos. En presencia de una cavidad quística, el análisis de reguladores apoptóticos indica un microambiente pro apoptótico tanto

en el epitelio como en el estroma demostrando baja expresión de bcl-2 (anti-apoptótico), y alta expresión de bax (pro-apoptótico).

Las vías Notch es un sistema fundamental de señalización que regula el desarrollo embriológico y la homeostasis tisular. En mamíferos se conocen 4 receptores Notch y 5 ligandos Notch estructuralmente similares. Señalización vía Notch Influye en el curso de procesos celulares, como diferenciación, supervivencia/apoptosis, y ciclo celular en procesos fisiológicos o patológicos (89). Meliou y col (90), usando análisis inmunohistoquímicos encontraron receptores Notch-1 y Notch-2, ligando delta 1 y factores de transcripción HES-1, HES-5, en el epitelio que reviste quistes periapicales en humanos. Demostrando activación vías Notch afecta la dinámica del ciclo celular, y en particular presenta efecto anti-apoptótico en células como linfocitos T, y en la célula epitelial, por tal motivo se asume que efecto anti-apoptótico en las células epiteliales del quiste periapical contribuye a la preservación del revestimiento epitelial del quiste.

Nickolaychuk y col (91), investigaron la activación de señalización intracelular involucrando miembros de la familia de las protein quinasa-activadores mitogénicas. Protein-quinasa de señalización extracelular 1, 1 /2 (ERK1), (pERK1/2) fue encontrada expresada significativamente en mayor proporción en lesiones con componentes epiteliales diferenciadas y altamente proliferativos en comparación con aquellos restos epiteliales no diferenciados y en estado quiescentes. Los epitelios de los quistes periapicales exhibieron mayor proporción de células pERK 1/ 2 positivas, confirmando la participación de la pERK 1/ 2 en la activación del epitelio odontogénico en respuesta a la inflamación.

3.4.2 Componentes inflamatorios

La proliferación epitelial en granulomas periapicales que sufren la transformación a quistes muestra alta incidencia de células CD8+ comparadas con CD4+. A diferencia de las células CD8+, las células B eran menos abundantes, lo que nos indica que las reacciones mediadas por anticuerpo no están implicadas críticamente en la fase inicial del desarrollo de la lesión quística periapical (92) La proliferación epitelial esta frecuentemente asociada con una infiltración de células polimorfonucleares, las cuales parece que contribuyen a la formación de canales que se extienden a través del espesor completo del epitelio. Estos canales ubicados entre las células epiteliales que revisten el quiste permiten que los polimorfonucleares migren desde capilares del tejido conectivo para alcanzar el lumen del quiste con el fin de promover su expansión. El tejido conectivo de la capsula quística es infiltrado inflamatorio crónico.

Citoquinas inflamatorias fueron identificadas en la capa epitelial del quiste radicular. De acuerdo con Honma y col (93), los Keratinocitos expresan IL-1 α , IL- β , IL-6, IL-8, TNF- α . A pesar de mostrar variables niveles y distribución irregular, las citoquinas fueron identificadas claramente en la capa celular basal. IL-1 α podría estar involucrada en la inducción de secreción de gelatinasas tales como

metaloproteinasa (MMP9), y así participa en la degradación enzimática de la matriz extracelular osteoide y membrana basal permitiendo la expansión quística odontogénica (94). Estos hallazgos sugieren un mecanismo de continua reabsorción y aposición de hueso, vista en los quistes radiculares, por la capacidad de modular la regulación ósea de la IL-1, IL-6 y TNF- α .

Además del rol de las citoquinas inflamatoria y células inmunes, la participación de proteína quimiotáctica monocito -3 (MCP-3) (95), la presencia de un inmunomodulador CD57 (96) , y óxido nítrico (NO)(97) , también han sido evaluada su presencia y rol en quistes radiculares. Entre las proteínas quimiotácticas (MCP-3), es comúnmente expresada por células endoteliales, monocitos y fibroblastos inducidos por IL- β , TNF- α , IFN- γ , por lo tanto, es altamente expresada en desordenes crónicos. Dezerega y col (2000), concluyen que la MCP-3 juega un papel en la patogénesis de quistes radiculares, posiblemente por estimulación quimiotaxis mononuclear. En estudio de Moreira y col (2000), se evidencio un porcentaje elevado de células CD57+ en quistes radiculares con predominio epitelio atrófico comparado con epitelio hiperplásico.

Se ha demostrado que el óxido nítrico (NO) regula procesos inflamatorios y daños en el ADN mediado por el (NO) puede llevar a la muerte celular apoptótica o necrótica. La isoforma inducible de óxido nítrico (iNOS) es una enzima citosólica independiente de calcio, estimulada principalmente por ciertas citoquinas (LPS) bacteriano en los sitios de inflamación. Inhibe la actividad citocromo c mitocondrial que regula la expresión de la proteína bcl-2. En general niveles bajos de (NO) protegen contra el daño tisular. En el quiste periapical se encontró altamente liberado por fibroblastos y macrófagos, mediando la destrucción del tejido periapical y expansión de la lesión a causa de la inflamación crónica.

3.4.3 Relación con la matriz extracelular

A pesar que la proliferación celular epitelial es indispensable para la formación quística, también es importante entender la relación entre epitelio - mesénquima en los quistes inflamatorios periapicales. La actividad reciproca de células epiteliales con su estroma regula el control del crecimiento y diferenciación en situaciones normales o patológicas.

El contenido de colágeno en el quiste radicular ha sido analizado en comparación con otras lesiones odontogénicas. Examinación las fibras colágeno por coloración bajo microscopia es una metodología para analizar las fibras colágeno afectadas de las normales (98).

Por otra parte, Toida y col, investigaron la relación entre células que contienen F XIII y componentes colágenos en las paredes del quiste radicular. Factor XIII también se le conoce como estabilizador de fibrina, el cual puede estimular la proliferación de fibroblastos. Autores verificaron que las leves capas fibrosas intermedias de la pared quística, las células positivas para factor XIII aumentaron

notablemente lo que sugiere que dichas células juegan un papel importante en el proceso de fibrosis que se produce en la pared del quiste.

Perlecan y el heparán sulfato son proteoglicanos, se ha demostrado que están presentes no solo en las membranas basales, sino también en el estroma de diferentes condiciones patológicas(99). Yamazaki y col (2004), sugieren que el perlecan está involucrado en acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y en consecuencia formación de cristales de colesterol(100).

El crecimiento de la lesión puede estar relacionado con la degradación de la matriz extracelular (ECM). MMPs son una familia de enzimas proteolíticas dependientes del calcio que degradan macromoléculas de la EMC. La expresión MMP-2, MMP-9, MMP-13 ha sido identificada en quistes radiculares. La MMP-2 es una gelatinasa, capaz de degradar colágeno de las láminas basales tipo IV, V, X y colágeno fibrilar tipo I, II, III. Khalifa y col, compararon la expresión de MMP-2, entre queratoquiste y quiste radicular. Reportando que el 71% de los quistes analizados mostraba inmunoreactividad de la MMP-2. El quiste radicular presenta menor reacción comparada con el queratoquiste. Lin y col estudiaron la expresión e la MMP-1 y su inhibidor tisular metaloproteinasa-1 (TIMP-1) en 3 quistes radiculares. Se observa la alta expresión de MMP-1 en el epitelio por los fibroblastos subepiteliales, macrófagos, células endoteliales y osteoblastos. Muy diferente a la expresión de TIMP-1 únicamente por los odontoblastos y células epiteliales en quistes con un intenso infiltrado celular inflamatorio(101). Autor sugiere que el desequilibrio en la expresión de la metaloproteinasa y su inhibidor puede relacionarse con la expansión del quiste periapical.

3.4.4 Factores relacionados con el metabolismo óseo

La presencia de algunos reguladores claves en el metabolismo óseo, tales como receptor de la hormona paratiroidea-1 (PTHr1), receptor factor activador nuclear- κ B (RANK). Ligando RANK (RANKL), la osteoprotegerina (OPG) y expresión de genes Runx2, han sido investigados en quistes radiculares. La presencia de (PTHr1) y la interacción con el RANK y RANKL produce un ambiente que favorece el proceso de diferenciación, proliferación y activación de los osteoclastos.

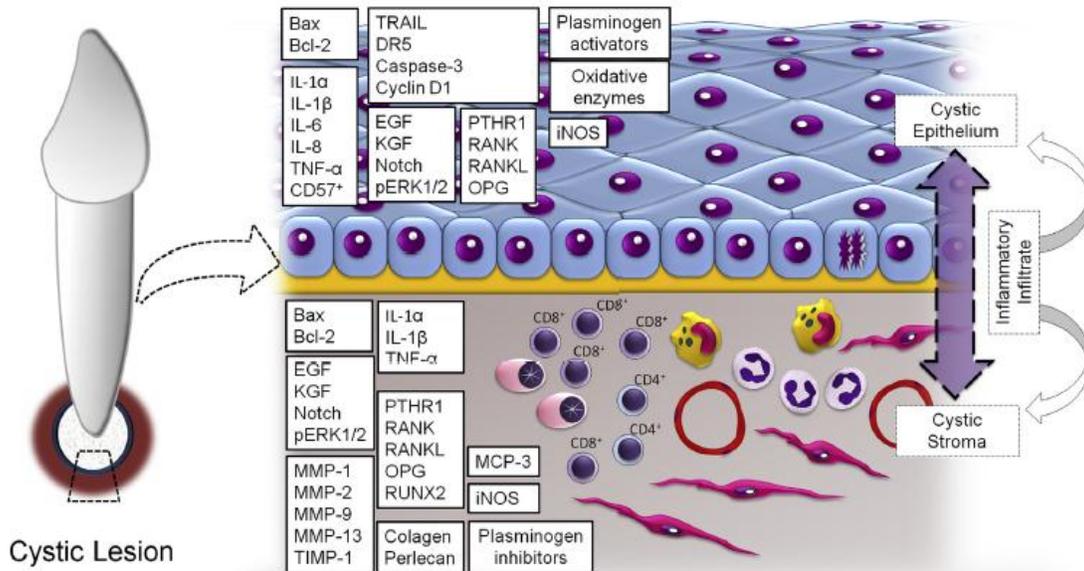
Además, Runx 2 ha sido sugerido como el factor de transcripción más importante en la regulación génica de la formación de hueso y la regulación positiva de la unión RANK/RANKL, siendo un factor decisivo en determinar la diferenciación de células madre mesénquimales al linaje osteoblastico.

La PTHr1 estuvo presente en el revestimiento epitelial de todos los restos radiculares analizados por Lima y col (2012), con más del 90% mostrando alta expresión en las células epiteliales. En la cápsula fibrosa se identificó en un 94% de los casos, en células inflamatorias como fibroblastos y células endoteliales(102). De Moraes y col (2011), mostraron que tanto RANK, RANKL, OPG fueron detectados en el núcleo y citoplasma de células epiteliales en el 100% de los quistes(103). El epitelio del revestimiento mostraba un número mayor de células

positivas para OPG que células positivas para RANKL, mientras que la cápsula fibrosa de los quistes tenía una tendencia a presentar una expresión similar. La mayor inmunexpresión de OPG en el epitelio de los quistes radiculares podría estar relacionada con la teoría de los microabscesos, en el que las células inflamatorias dentro del tejido de granulación secretan RANKL y las células epiteliales circundantes liberan OPG en un intento de restringir la expansión quística.

Señalización vía Runx2 fueron observadas por Kusafuka y col (2006), en el 56% de quistes radiculares con formación ósea, observa alta actividad de células osteoprogenitoras, presentes en un denso tejido fibroso de la pared quística. Adicionalmente identifico la presencia de proteína TGF- β en osteocitos de huesos fibrosos. El TGF- β puede desempeñar un papel en la producción de colágeno tipo I, que actúa como una plantilla para la neo formación patológica de hueso en los quistes radiculares.

Diversos factores (células epiteliales, células estromales, matriz extracelular y matriz ósea) están implicados en la patogénesis de los quistes apicales, lo que permite sugerir que los mecanismos de sustento y crecimiento de los quistes apicales son más complejos que simplemente un desequilibrio de la osmolaridad. (Fig. 3-7)



Tomado de Bernardi, L., Visioli, F., Nör, C., & Rados, P. V. (2015). Radicular cyst: An update of the biological factors related to lining epithelium. *Journal of endodontics*, 41(12), 1951-1961.

Figura 3-7: Vista esquemática de los factores relacionados con la patogénesis del quiste radicular expresada en epitelio y tejido conectivo

3.4.5 Epigenética, nueva perspectiva sobre la patogénesis de la enfermedad periapical endodóntica

Estudios acerca de la patogénesis de la enfermedad periapical se han centrado ampliamente en el impacto relevante que tienen citoquinas, por ejemplo, TNF- α , IL-1 β , RANKL, MCP-1, y su rol en la inflamación, reabsorción ósea a nivel del periápice. Sin embargo, los mecanismos que regulan la expresión de estas moléculas aún son ampliamente desconocidos y son materia de investigación. La evidencia reciente sugiere que la predisposición genética del huésped puede contribuir a la susceptibilidad de un individuo a la periodontitis apical persistente. Se ha demostrado polimorfismos en genes relevantes para el desarrollo de la patología, tales como citoquinas y metaloproteinasas de matriz, asociadas con la enfermedad pulpar y periapical. En los últimos años ha crecido el interés del papel que juega la epigenética sobre la regulación génica en la inflamación y la señalización de procesos inmunes, en gran parte debido al descubrimiento de múltiples reguladores epigenéticos.

Epigenética se refiere al modo de regulación genética que no depende de la secuencia del ADN sino de estructuras secundarias de la doble hélice de ADN determinada por modificación de las histonas, por ejemplo, metilación, acetilación o ubiquitinación. El genoma puede tener modificaciones funcionalmente relevantes que no alteran la secuencia de nucleótidos (104).

El estado de la cromatina es crítico para determinar cuándo, cómo y dónde debe efectuarse la transcripción de un gen en un producto determinado. Este fenómeno es crucial en determinados procesos, como por ejemplo el de diferenciación celular.

La cromatina altamente condensada (heterocromatina) impide el acceso de los elementos activadores de la transcripción y determina el silenciamiento génico de la zona. Por otra parte, regiones más laxas de cromatina (eucromatina) permiten el acceso de activadores que se acoplan a las regiones promotoras de los genes, dando lugar al proceso de transcripción.

Las marcas epigenéticas regulan el estado “abierto” o “cerrado” de las regiones del genoma y por tanto controlan el estado activado o inactivado de los genes. Los tres mecanismos básicos referidos como fenómenos epigenéticos son: I) la metilación del ADN, II) la modificación de las histonas y III) la intervención de secuencias de micro ARNs no codificantes (Fig. 3-9) (105,106). Adicionalmente, las modificaciones epigenéticas son potencialmente reversibles y transitorias y muchos factores medioambientales afectan dichos mecanismos (107).

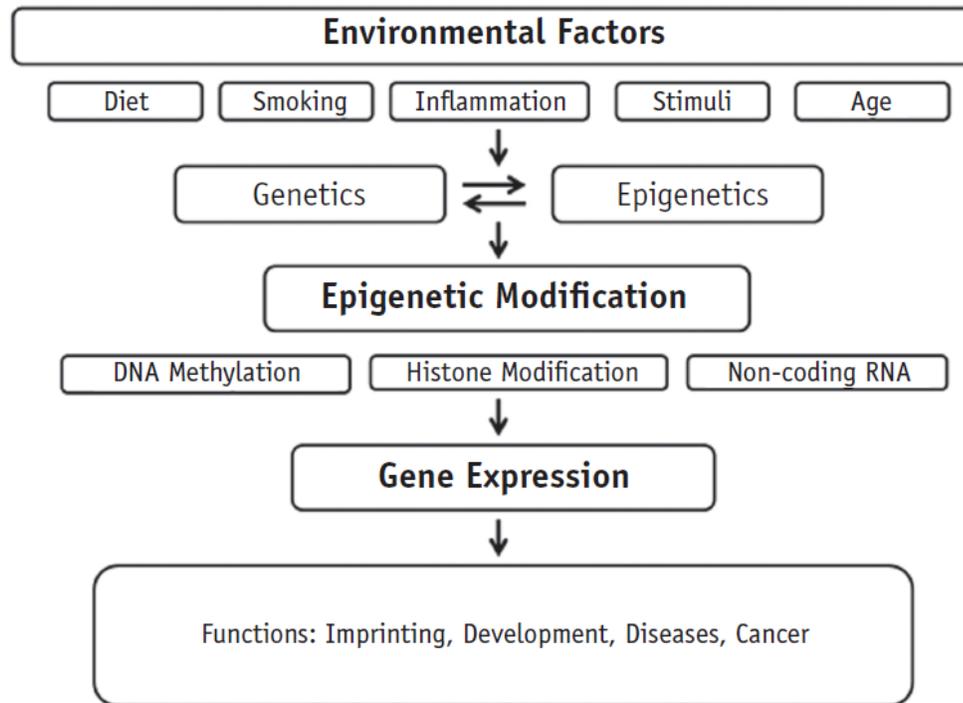


Figura 3-8: Factores ambientales desencadenantes de fenómenos epigenéticos que influyen en la expresión génica.

- **Metilación del ADN:** Adición de un grupo químico denominado metilo a una de las 4 bases nitrogenadas principalmente restringida a la citosina. La citosina metilada se asocia a la formación de cromatina “cerrada” y por tanto con la desactivación de genes. La metilación puede estar sujeta a la acción de agentes ambientales y la edad. La metilación excesiva de genes reguladores del ciclo celular, como los genes supresores de tumores y reparadores del ADN, puede favorecer el desarrollo de cáncer.
- **Modificación de las histonas:** El nucleosoma (unidad básica de repetición de la cromatina) consiste en 147 pares de bases de ADN “enrolladas” en un octámero de histonas, conformado por dos copias de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 ligadas por la histona H1 en asociación con otras proteínas. Se ha determinado que las histonas pueden sufrir modificaciones post-traduccionales que alteran la conformación de la cromatina. Dichas modificaciones de las histonas incluyen principalmente: acetilación, fosforilación, metilación, deaminación, ubiquitinización e isomerización de prolinas histónicas.

Micro RNAs no codificantes: No siempre la secuencia de ADN de un gen determina un ARNm que se traduce en proteína. Pequeños ARN no codificantes pueden causar el silenciamiento génico a través de los denominados ARN de interferencia, que representan un importante elemento regulador de la actividad génica. Estas secuencias de ARN interfieren por complementariedad con secuencias de ARN codificantes en el ribosoma alterando la síntesis proteica.

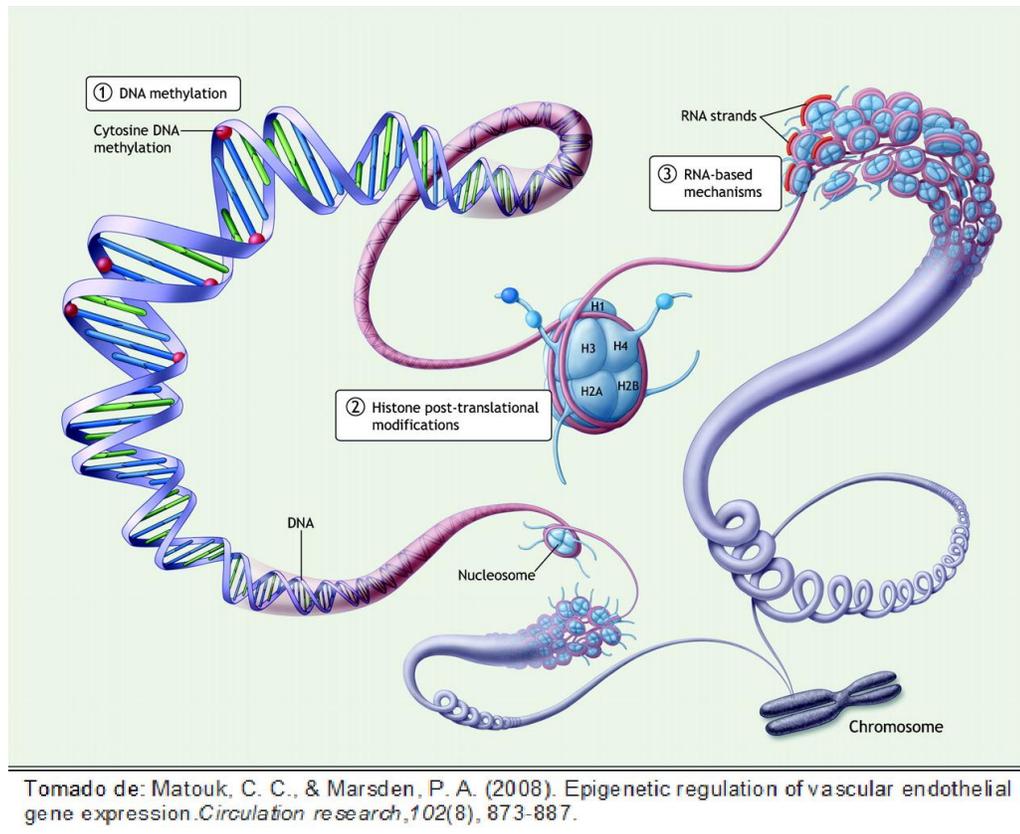


Figura 3-9: Principales mecanismos epigenéticos

De los mecanismos epigenéticos citados anteriormente, el más investigado en endodoncia son los micro-RNAs. Las alteraciones en los niveles de expresión han sido demostradas en enfermedad periodontal, comparando tejido gingival sano y enfermo. En endodoncia el primer estudio en este campo epigenético, encontró diferencias significativas en la expresión de varios micro-RNAs entre tejido pulpar sano e infectado (108). Aunque su rol en la infección periradicular, no ha sido descubierta totalmente, últimos estudios de la patogénesis periapical, se basan en la expresión de estos micro-RNAs.

Chan y col (109), demostraron que múltiples micro-RNAs de la familia MiR-181, regulan significativamente la inflamación de los tejidos periapicales, comparados con controles sanos. Las proteínas objeto de los micro-RNAs incluyen los TLR-4, el cual juega un papel clave en el reconocimiento de patógenos y activación de la respuesta inmune innata. Otra molécula diana es la citoquina IL-6, la cual estimula la proliferación de neutrófilos y colabora en la maduración de las células B.

Otro miembro de la familia de microRNAs (miR-181b), interviene en la síntesis de CCL-8, la cual actúa como quimiotáctica para activación de varias células inmunes como, por ejemplo, monocitos, células T, y NKs. MMP-9 asociada con la diferenciación de macrófagos, y el TGF- β 1, la cual incrementa la biosíntesis de colágeno y proliferación fibroblástica.

miR-149 actúa sobre VEGF- α , citoquina que actúa sobre células endoteliales que median la permeabilidad vascular y promueve la migración celular al sitio de inflamación.

Más reciente Yue y col (110), mostraron bajo técnicas genéticas, diferentes perfiles de expresión de micro-RNAs (miR-29b, miR-106b, miR-143, miR-155 y miR-198) asociados con inflamación, entre una periodontitis apical y una inflamación del ligamento periodontal. Adicionalmente, presentaron evidencia que, miR-155 tiene un papel crucial en la progresión de la lesión periapical por ejercer acción directa sobre SEMA3A (semaforina inmune) (111), identificada en la regulación del desarrollo del sistema nervioso. Además, suprime la producción de citoquinas pro inflamatorias e inhibe la diferenciación osteoclástica, promovida por los osteoblastos. Por ende tiene un impacto importante sobre la progresión de la inflamación y el metabolismo óseo en las lesiones periapicales (112).

Perfiles genéticos pueden influenciar en la aparición de periodontitis apical persistente. Korman y col (113), demostraron que marcadores genéticos específicos asociados con incremento en la producción de IL-1 es un fuerte indicador de periodontitis apical crónica. Ellos encontraron que genotipo (alelo 2 de IL-1 α y IL-1 β) estaba presente en el 84% de los casos de periodontitis apical. Pociot y col (114), reportaron que el polimorfismo bi-alelico en el gen de la IL-1 β (posición +3954), resulta en la producción de grandes cantidades de esta citoquina por monocitos. De Sa y col (115), evaluaron la influencia de polimorfismos genéticos en el desarrollo de abscesos dentales, encontrando el aumento de CD14, IL-1 β , IL-6, IL-10 y TNF- α .

Campos y col (2015) observaron los perfiles de metilación de ADN de 22 genes responsables de la respuesta inmune en la periodontitis apical. Usando muestras de 138 granulomas y 8 quistes periapicales. Encontrando que el gen FOXP3

presenta mayores niveles de metilación de ADN en ambos tipos de patología periapical. Adicionalmente BCL3, ELANE, GATA3, INHA, MAP3K7 y TRAF2 estuvieron altamente metilados en los quistes periapicales (116). La importancia de la metilación FOXP3 y su subsecuente regulación de mRNA se destacan en el papel inmunoregulador de este gen como factor de transcripción, expresado por los linfocitos Tregs, que se supone cumplen una función protectora, modulando la respuesta inmune periapical y la reabsorción ósea posterior a la infección intraradicular (117).

Recientemente en endodoncia han surgido diferentes enfoques terapéuticos basados tanto en las ciencias básicas como en la evidencia clínica. Con el auge de la epigenética, se podría abrir un abanico de oportunidades para el diagnóstico, tratamiento y sobre todo la prevención de la enfermedad. A futuro se podría pensar en la lectura previa de marcadores que nos indiquen la predisposición genética del individuo para desarrollar persistencia de la enfermedad periapical posterior al tratamiento endodóntico, y de esta manera pensar en opciones de manejo, que nos den una mayor tasa de éxito a largo plazo.

3.4.6 Histología de la patología periapical

La radiografía es una herramienta de gran ayuda diagnóstica, para detectar cambios patológicos en el tejido. Inclusive, pruebas con alta sensibilidad, se hace imposible determinar la presencia de células inflamatorias o cambios sutiles en el periápice. La radiografía es incapaz de predecir el curso de una inflamación periapical crónica ya sea hacia granuloma o quiste periapical.

La ausencia de síntomas clínicos y hallazgos radiográficos periapicales negativos en dientes tratados endodónticamente no necesariamente es indicativo de la ausencia de enfermedad periapical pos-tratamiento. De igual forma, el éxito clínico de dientes con tratamiento endodóntico no necesariamente implica la completa reparación histológica. De esta forma, actuales métodos diagnósticos usados en endodoncia, tales como percusión palpación, y pruebas térmicas no son lo suficientemente sensibles para proporcionar un diagnóstico histológico certero de una patología inflamatoria periapical.

Basados en la etiología, signos y síntomas y el proceso de evolución de la enfermedad la organización mundial de la salud (WHO) clasificó la enfermedad periapical dentro de algunas categorías. A su vez existen variedad de clasificaciones de enfermedad periapical en textos de endodoncia. En el año 2008 la sociedad americana de endodoncia, celebró un consenso sobre la unificación de términos en el diagnóstico.

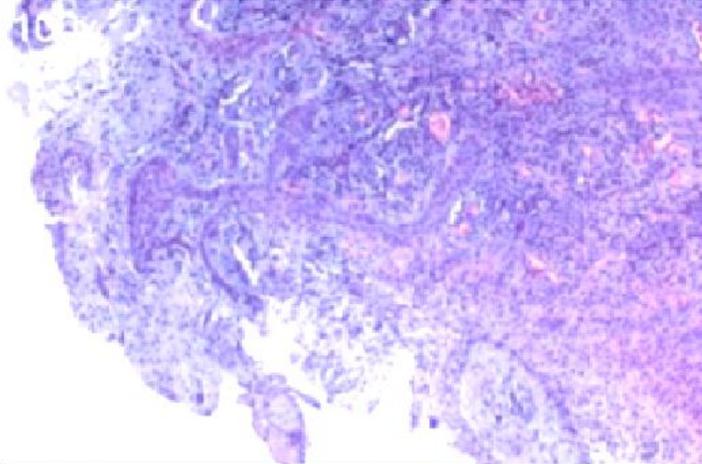
El análisis histopatológico del tejido afectado, únicamente muestra cambios estructurales celulares o de matriz extracelular al momento que el tejido es removido. Por lo tanto, no representa una cinética completa del desarrollo de la enfermedad. La clasificación histológica de la periodontitis apical está basada en el tipo de células que participan en la respuesta inmuno-inflamatoria en el tejido periapical. En general la inflamación puede dividirse en una respuesta aguda o crónica, dependiendo el infiltrado celular predominante (70).

Respuesta inflamatoria aguda es caracterizada por la participación de leucocitos (PMN) y macrófagos dentro de un tejido granulomatoso, mientras que en la respuesta crónica observamos la alta presencia de linfocitos, plaquetas (angiogénesis) y fibroblastos (formación colágena) conformando el tejido de granulación, propio de un proceso reparativo.

3.4.6.1 Granuloma periapical

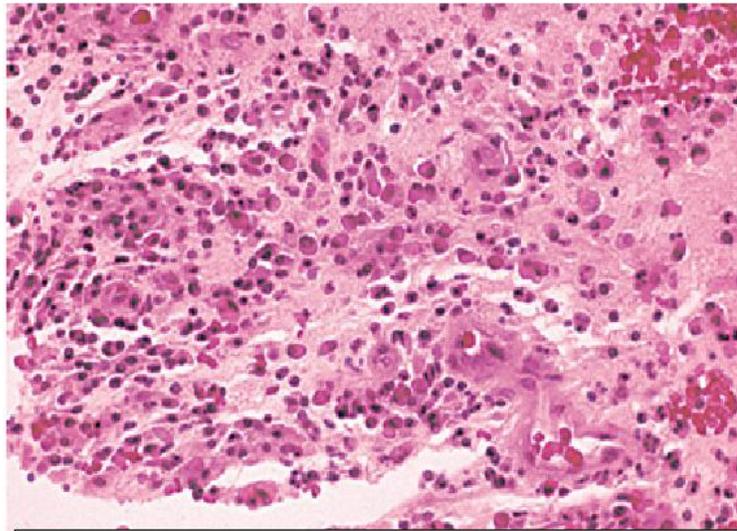
Consiste en un tejido de granulación rodeado por una pared de tejido conectivo fibroso. Macrófagos y linfocitos son las células predominantes en lesiones crónicas. Ocasionalmente células gigantes multinucleadas se observan, especialmente asociadas con depósitos de cristales de colesterol, producto de la desintegración de las membranas celulares. Los cristales de colesterol están presentes entre un 18% a 44% aproximadamente todas las lesiones apicales (118).

Proliferación de restos celulares epiteliales, a menudo están presentes en periodontitis apical asintomática. ERM proliferan en tres dimensiones y forman cadenas o islas irregulares de epitelio, las cuales generalmente son infiltradas por células inflamatorias. Una característica clave de la periodontitis apical asintomática es la proliferación de un tejido de granulación fibrovascular, en un intento por prevenir la dispersión del proceso infeccioso y reparación de la lesión perirradicular. Este tejido de granulación muestra denso infiltrado linfocitario que frecuentemente se entremezcla con neutrófilos, células plasmáticas, histiocitos y menor frecuencia mastocitos y eosinófilos (Fig. 3-10). Pequeño foco de inflamación aguda con formación focal abscedada puede ser observada pero no garantiza el diagnóstico de absceso periapical.



Tomado de Carrillo G.C., Vera S.F.,Peñarocha D.M., & Martí B. E. (2007). The post-endodontic periapical lesion: histologic and etiopathogenic aspects. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 12(8), 585-590. Lesión granulomatosa de una periodontitis apical asintomática con islas de restos epiteliales (H-E; 100x)

Figura 3-10: Granuloma con restos celulares epiteliales (H&E 100x)



Tomado de Neville, B. W., Damm, D. D., Chi, A. C., & Allen, C. M. (2015). *Oral and maxillofacial pathology*. Elsevier Health Sciences. Tejido granulación exhibe infiltrado inflamatorio mixto constituido de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. (H E; 200x)

Figura 3-11: Granuloma con infiltrado inflamatorio mixto (H&E,200x)

3.4.6.2 Quiste Periapical

Proliferación epitelial a nivel del ápice de dientes no vitales pueden ser estimulados por el proceso inflamatorio para la formación de quiste periapical. La fuente epitelial suele ser los REM, pero también se puede remontar a epitelio crevicular, o revestimiento epitelial de tracto sinuoso. El quiste verdadero se encuentra completamente encapsulado por un revestimiento epitelial, y su lumen no tiene comunicación con el conducto radicular del diente involucrado (Fig. 3-12). A diferencia del lumen del quiste en bolsillo que se encuentra abierto y en contacto directo con el conducto radicular del diente implicado (Fig. 3 -13).

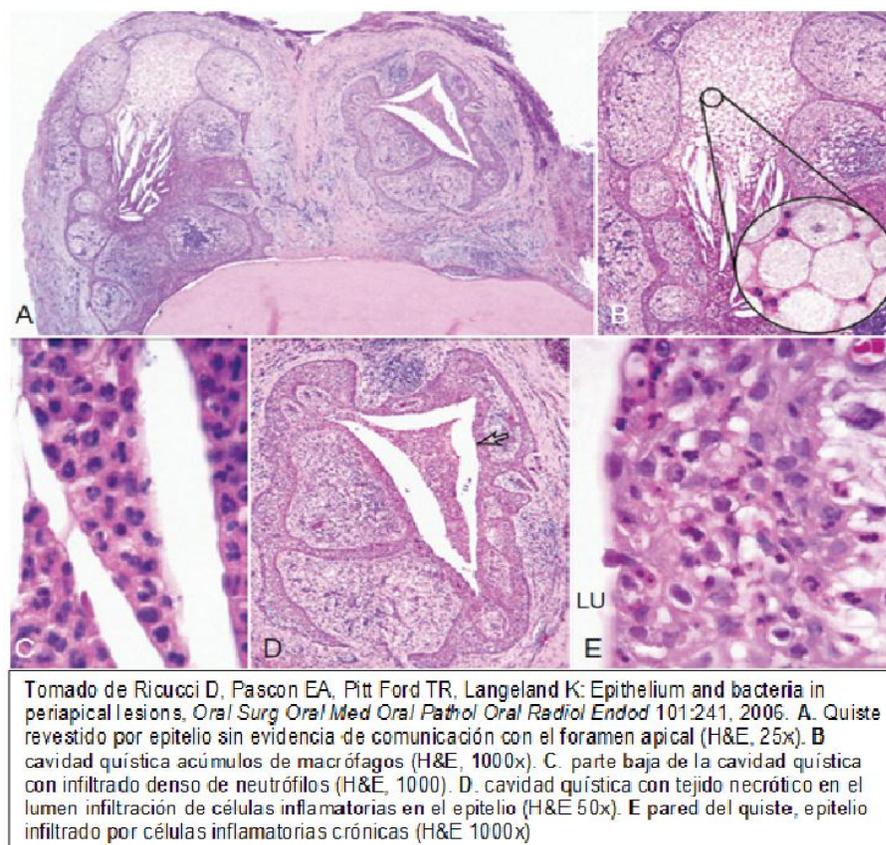
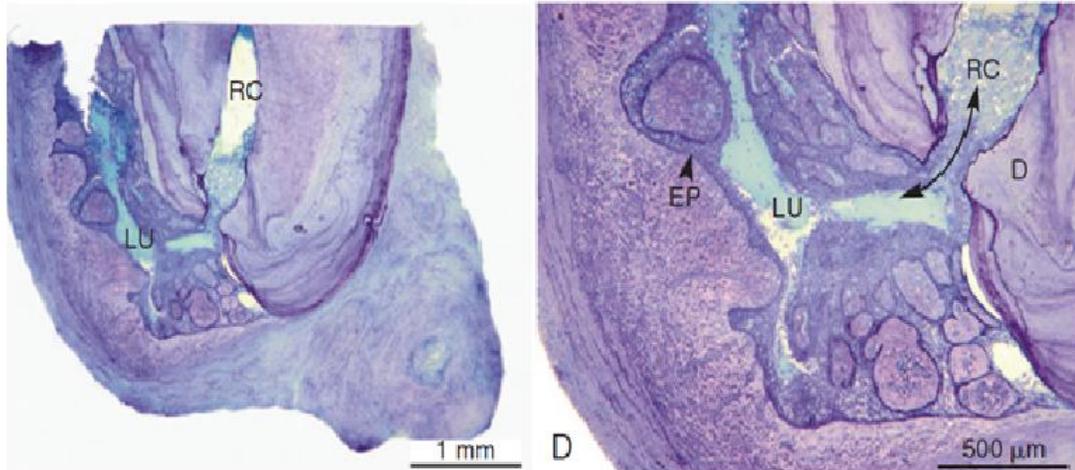


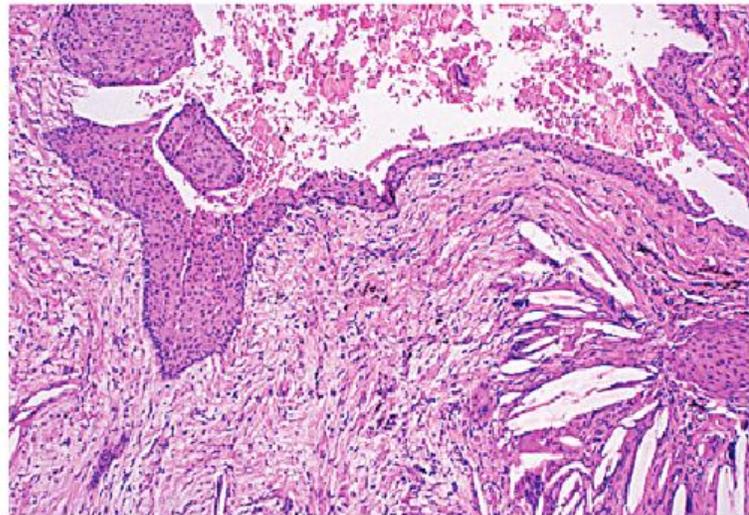
Figura 3-12: Quiste periapical verdadero



Tomado de Nair PNR: Non-microbial etiology: foreign body reaction maintaining post-treatment apical periodontitis, *Endod Topics* 6:96, 2003. Quiste periapical en bolsillo en un corte axial, mostrando la continuidad del lumen con el conducto radicular. 16x y 40x

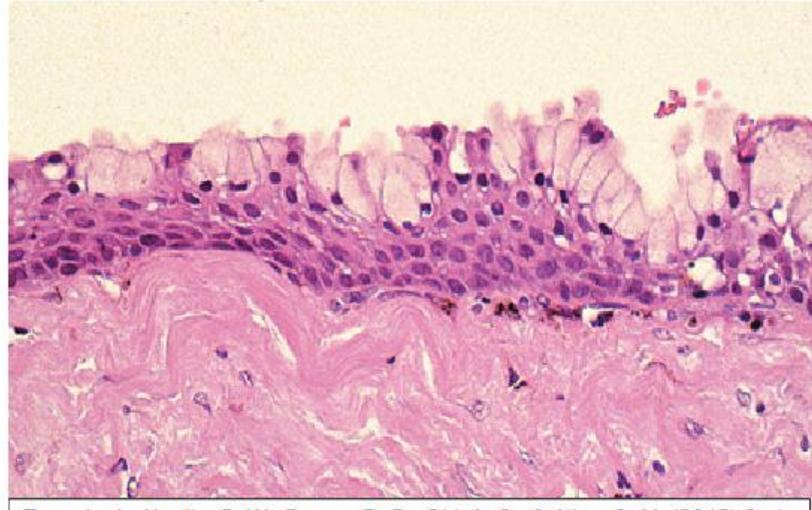
Figura 3-13: Quiste periapical en bolsillo

El quiste es bordeado por un epitelio escamoso estratificado, el cual puede demostrar exocitosis, espongirosis, o hiperplasia (Fig. 3 - 14). Como en algunos quistes dentígeros, se puede observar células mucosas diseminadas o áreas de epitelio ciliado columnar pseudo estratificado en quistes periapicales (Fig. 3 -15).



Tomado de Neville, B. W., Damm, D. D., Chi, A. C., & Allen, C. M. (2015). *Oral and maxillofacial pathology*. Elsevier Health Sciences. Quiste periapical bordeado por epitelio escamoso estratificado. Con capa de tejido conectivo, la cual contiene infiltrado inflamatorio crónico (H&E, 50x)

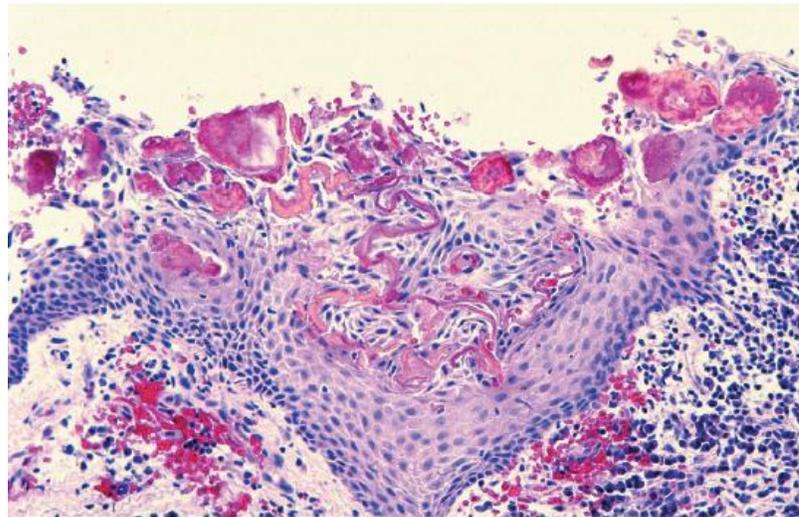
Figura 3-14: Epitelio escamosos estratificado bordeando la cavidad quística



Tomado de Neville, B. W., Damm, D. D., Chi, A. C., & Allen, C. M. (2015). *Oral and maxillofacial pathology*. Elsevier Health Sciences. Quiste periapical bordeado por epitelio escamoso estratificado conteniendo numerosas células mucosas (H&E, 100x)

Figura 3-15: Epitelio escamoso estratificado con numerosas células mucosas

En ocasiones, el epitelio del revestimiento puede mostrar calcificaciones lineales conocidas como cuerpos de *Rushton*. La calcificación distrófica, las hendiduras de colesterol con células gigantes multinucleadas, los glóbulos rojos y las áreas de pigmentación con hemosiderina pueden estar presentes en la luz, la pared o ambas (Fig. 3 – 16).

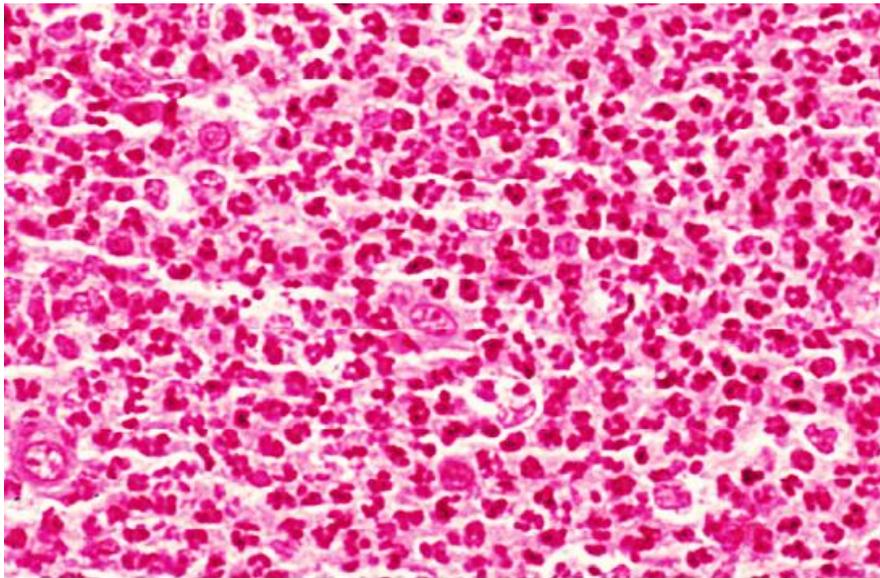


Tomado de Neville, B. W., Damm, D. D., Chi, A. C., & Allen, C. M. (2015). *Oral and maxillofacial pathology*. Elsevier Health Sciences. Quiste bordeado por epitelio escamoso presentando numerosos cuerpos de Rushton irregulares.

Figura 3-16: Quiste con presencia de cuerpos de Rushton irregulares.

3.4.6.3 Absceso periapical

Acumulación de células inflamatorias agudas con formación de absceso puede surgir como patología periapical inicial o desde una exacerbación de una lesión periapical inflamatoria crónica. Con la progresión, el absceso se extiende hacia las vías de menor resistencia. El contenido purulento puede extenderse a través de los espacios medulares lejos del área apical resultando en osteomielitis. Especímenes de un absceso puro son infrecuentes debido a la forma líquida de su contenido. Consiste en una laguna de leucocitos polimorfonucleares a menudo mezclado con exudado inflamatorio, restos celulares, material necrótico, colonias bacterianas o histiocitos (Fig 3.1-17)



Tomado de Neville, B. W., Damm, D. D., Chi, A. C., & Allen, C. M. (2015). Oral and maxillofacial pathology. Elsevier Health Sciences. **Absceso periapical**.
Extendido de leucocitos polimorfonucleares entremezclados con histiocitos dispersos (H&E, 100x)

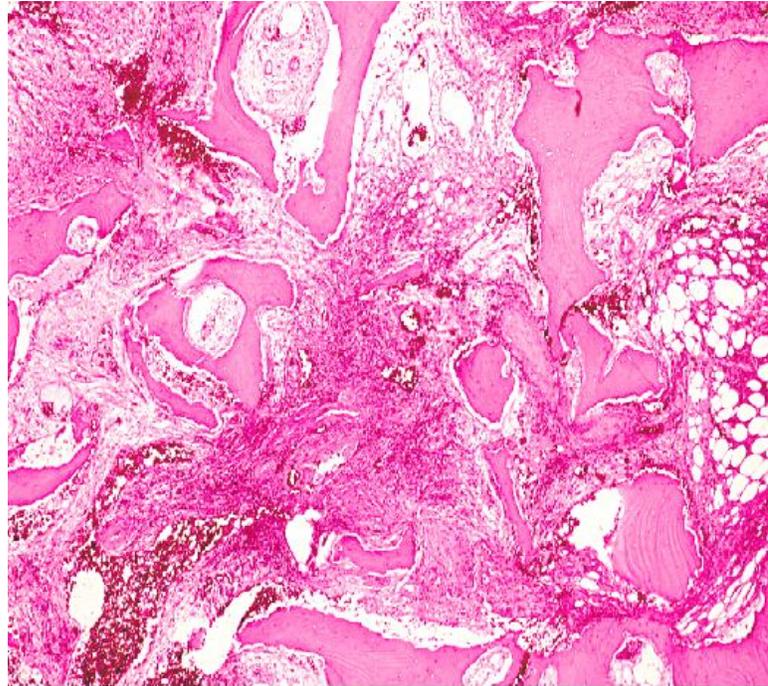
Figura 3-17: Extendido de muestra Absceso periapical

3.4.6.4 Osteítis condensante (osteomielitis crónica)

La etiología y patogénesis de esta entidad no está bien definida hoy en día. Se cree que es causada por un proceso inflamatorio de baja intensidad, sostenido por largo tiempo o una alta resistencia del tejido local a la infección.

Se presenta cuando la respuesta defensiva permite la producción de un tejido de granulación, el cual posteriormente forma una cicatriz densa en un intento por separar el área infectada. La zona delimitada actúa como reservorio de bacterias.

La biopsia muestra un componente importante de tejido conectivo fibroso sellando las zonas de alrededor de las trabéculas óseas. Son comunes los secuestros y focos de formación de abscesos (Fig. 3-18)



Tomado de Neville, B. W., Damm, D. D., Chi, A. C., & Allen, C. M. (2015). Oral and maxillofacial pathology. Elsevier Health Sciences. **Osteomielitis crónica.** Inflamación crónica y formación de tejido conectivo fibroso sellando los espacios intertrabeculares (H&E 50x).

Figura 3-18: Osteomielitis crónica.

4 Materiales y Métodos

4.1 Selección de la muestra

- **Tipo de estudio:** Observacional descriptivo, serie de casos.
- **Revisión y análisis de la literatura:** Se realizó la revisión bibliográfica en los diferentes buscadores (Cochrane Library, DARE, PubMed, Medline, EMBASE, Scopus y ScienceDirect) para artículos científicos de revistas odontológicas, utilizando las palabras clave seleccionadas desde DeCS y MeSH los cuales soportaron el desarrollo de la investigación.
- **Población estudio:** Se incluyó a los pacientes inscritos a la facultad de Odontología y que fueron atendidos en las clínicas del posgrado de endodoncia de la Universidad Nacional de Colombia con indicación de Microcirugía endodóntica luego de presentar enfermedad periapical persistente posterior al tratamiento ortogrado.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes mayores de 18 años inscritos en la FOUN
 - Dientes con tratamiento endodóntico previo, cuya condición clínica o radiográfica sea identificada como una PAP y manifestaciones clínicas que indiquen fracaso.
 - Pacientes sistémicamente sanos criterios ASA I ASA II
 - Pacientes con reporte de datos clínicos e imagenológicos completos
 - haber firmado el consentimiento informado, previa instrucción del folleto explicativo, aprobado por el comité de ética
- **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes embarazadas
 - Paciente con enfermedad sistémica no controlada
 - Pacientes con Fracturas Radiculares Verticales (FRV)

En el periodo comprendido desde el mes de agosto del año 2016 hasta el mes de septiembre de 2017, tiempo establecido para la recolección de las muestras de tejido periapical a analizar, se realizaron un total de 27 procedimientos de

microcirugía endodóntica en el posgrado de endodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia.

De los cuales 2 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión, detección de fractura vertical radicular (FVR) al momento del abordaje quirúrgico, además en 4 de los procedimientos no se pudo extraer una cantidad significativa de la lesión para ser enviada al análisis histológico en el laboratorio de patología.

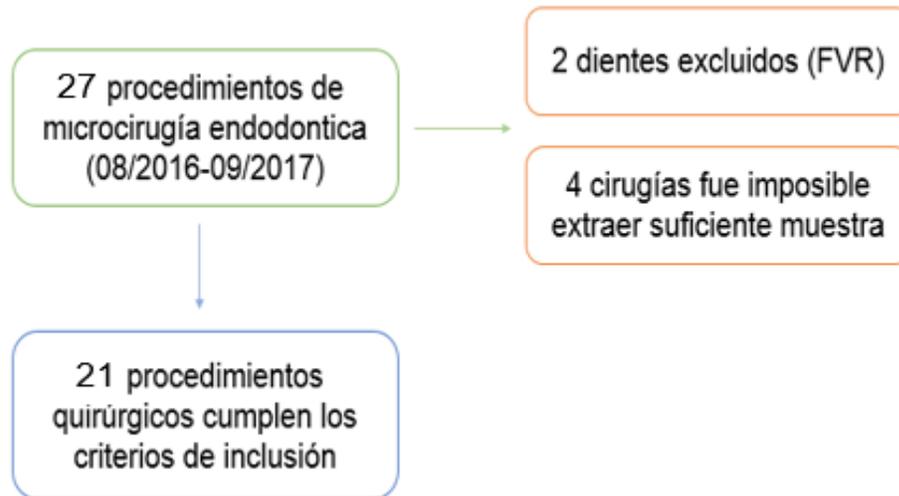


Figura 4-1: Flujograma de recolección de muestras.

Para el desarrollo de este trabajo se diligencio el formato de patología para la recolección de los datos y los resultados de los exámenes de diagnóstico que se realizaron, los cuales fueron incluidos en la historia clínica de la FOUN (Anexo A); adicionalmente el consentimiento informado individual (Anexo B) para cada caso fue firmado por el paciente, cumpliendo con las normas que el Comité de Ética de la FOUN que se rigen según la resolución 8430 y las guías CIOMS de 2002. También se le entregó un folleto informativo al paciente (Anexo C) donde se explicaba de manera fácil y entendible, el objetivo del estudio y los pasos que se llevarían a cabo en la investigación; así como los números de contacto.

4.2.1 Examen Tomográfico

Como Protocolo establecido en el posgrado de endodoncia de la FOUN, antes de realizar el procedimiento de microcirugía endodóntica es mandatoria la toma de una imagen de apoyo diagnóstico tipo tomografía. La toma de la imagen se realizó en el servicio de radiología de la FOUN, donde cuentan con un equipo de última generación CareStream 9300 3D, bajo parámetros específicos usados para microcirugía apical como Field of View (FOV) limitado al área a intervenir, no mayor a 50 mm x 50 mm, voxel isotrópico de 90 micras, tomado en rangos de 65 y 88 Kv, 4 y 10 mA y entre 6,15 y 32,4 segundos de exposición dependiendo del diente y con dosis de 185 mSv, todo ello conforme con los estándares propuestos por la comisión internacional de Protección Radiológica (ICRP), dentro de la consigna del principio ALARA.

El uso de imágenes tomográficas de haz cónico, permitió en la mayoría de los casos, observar:

- Tamaño y localización de la lesión
- Estructuras adyacentes involucradas
- Longitud radicular y su relación con la corona
- Altura de la cresta

4.2.2 Procedimiento Quirúrgico

Todos los procedimientos quirúrgicos y la obtención de la muestra, fueron realizados por un especialista y docente del Posgrado de Endodoncia, según la guía de Práctica Clínica Para Cirugía Apical, desarrollada en la FOUN

1. Se realiza procedimiento de asepsia y antisepsia con enjuagues con solución de gluconato de clorhexidina al 0,12%, sin diluir, durante 30 segundos.
2. Identificado el diente a intervenir, anestesia la zona con lidocaína al 2% + epinefrina 1:80000. La técnica anestésica a utilizar depende de la localización y tipo de diente.
3. Se realiza incisión y elevación de colgajo mucoperiostico de espesor total acorde a la anatomía, localización y tipo de restauración del diente a tratar.
4. Ubicación del ápice del diente a tratar con el posterior curetaje de la totalidad de la lesión o en su defecto la gran mayoría. La lesión fue tomada y removida de forma cuidadosa con una pinza moquito o pinza algodонера y sumergida en un frasco limpio con formalina 10% y sellado herméticamente. Se hizo

osteotomía, en los casos, donde la lesión no había generado perforación de la tabla vestibular e impedía el libre acceso al tercio apical.

5. La apicectomía se realizó con pieza de mano de alta velocidad y fresa zecrya, bajo el uso de magnificación (microscopio D&D; magnificación entre 8,5x/13.5x, con lente objetivo F250 mm, fuente de luz: halógena con cable de fibra óptica, campo de visión: 50 mm).
6. Se realizó la retro-preparación mediante puntas ultrasónica No E30RD, E30LD, E31D, E32D (NSK®) dependiendo el diente, a 3 mm de profundidad.
7. Posteriormente se retro-obturó con Súper EBA (Bosworth® company) o Mineral Trióxido Agregado (ProRoot® MTA (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa), preparado y manipulado según indicaciones del fabricante, con previo manejo, hemostático del campo operatorio con medios mecánicos.
8. Por último, se humecta el colgajo con suero fisiológico, se reposiciona bajo leve presión y se suturó con sutura de polipropileno monofilamento no reabsorbible 4-0 o 5-0, según el caso. Se dieron las indicaciones y recomendaciones postquirúrgicas al paciente.
9. Finalizado el procedimiento se informa al paciente que ingresa a una fase de controles clínicos y radiográficos, se explica sus intervalos e importancia. A su vez se le advierte que será enteado oportunamente del resultado arrojado por el laboratorio de histopatología de la muestra extraída durante la cirugía.

4.2.3 Recolección y Almacenamiento

El frasco con la muestra fue rotulado con los datos básicos del paciente y almacenado en la clínica 3 del posgrado de endodoncia bajo condiciones de temperatura ambiente, preservándolas del calor y humedad excesivos. Por cada muestra se llenó el formato del estudio histopatológico (Anexo A), y fueron entregadas dentro de una bolsa hermética en la oficina del departamento de salud oral de la FOUN. Donde posteriormente fueron transportadas hasta el laboratorio de patología interfacultades ubicado en la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia

4.3 Procesamiento de muestras biológicas para el estudio histopatológico (protocolo)

- **Matricula** registro del paciente con fecha, identificación, datos personales, impresión diagnóstica, y número de frascos recibidos, en el libro de registro de biopsias, y se le asignara un número consecutivo a cada caso.

- **Fijación:** Los objetivos de la fijación son: evitar la destrucción o lisis celular y la proliferación bacteriana, manteniendo las estructuras lo más parecido al estado in vivo.

Se usó una solución de formalina al 10%, neutral y estabilizada, ya que, por acción de la luz y el oxígeno atmosférico, el formol se transforma progresivamente en ácido fórmico.

Tiempos de fijación usados fueron de mínimo 36 horas, debido al pequeño espesor (5mm) de la mayoría de los especímenes extraídos. Posteriormente se realiza un lavado con agua que elimine restos del fijador.

- **Deshidratación:** Es la extracción o remoción del agua de los tejidos fijados. La deshidratación debe ser completa porque, de lo contrario, el solvente no actúa de forma adecuada y el bloque de inclusión no alcanza la dureza requerida. Para tal fin se utilizan líquidos deshidratadores en los cuales se sumergen los especímenes. Los deshidratadores más usados son el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el dioxano y cloroformo. Para el manejo de las muestras de este estudio utilizamos alcohol etílico en concentraciones creciente 70%(12 horas) 80%(1 hora), 96%(1 hora) y 100% (1hora). Buscando eliminar el agua contenida, ya que la parafina no es miscible con agua.
- **Diafanización:** Las muestras deshidratadas se encuentran totalmente embebidas en alcohol etílico absoluto; pero la parafina tampoco es soluble en alcohol por lo que es necesario reemplazarlo por sustancias que sean capaces, simultáneamente, de mezclarse con el alcohol y disolver la parafina. Estas se denominan líquidos diafanizadores o intermediarios. Para el procesamiento de nuestras muestras se utilizó xilol, pero otros ejemplos pueden ser el tolueno, benceno, y acetona.

La aclaración de los tejidos deshidratados se debe a que estas sustancias poseen un alto índice de refracción y al interactuar con los tejidos los vuelven transparentes.

- **Inclusión en parafina:** Emplear siguiendo en el proceso histológico las muestras requieren estar embebidas en un medio sólido, esto le confiere una dureza que impide su fragmentación durante el corte, mantenido la estructura y las relaciones arquitectónicas entre los distintos elementos y asegura la obtención de cortes regulares y homogéneos. El proceso anterior lo realizó el histotecnólogo del laboratorio de patología.

Las parafinas, se disuelven usando estufas que las mantienen en ese estado. Las estufas permanecen a una temperatura constante, generalmente de 2 °C a 4 °C por encima del punto de fusión de la parafina.

La parafina reemplazará el xilol de las muestras y se infiltrará al interior de las mismas. El tiempo que permanezcan las muestras dentro de los recipientes de parafina dependerá de la naturaleza del tejido y el tamaño de las muestras. Para nuestros especímenes duraron en parafina aproximadamente 3 horas.

- **Acoplamiento del tejido y confección de los bloques:** Este proceso consiste en la obtención de un bloque sólido de tejido, más medio de inclusión, mediante el enfriamiento lento a 10°C - 15°C. De esta manera se obtiene un bloque fácil de manejar, de dureza homogénea, plasticidad y elasticidad adecuadas, que permiten realizar cortes de calidad sin distorsión ni fragmentación de las estructuras constituyentes del tejido.
- **Moldes:** Los moldes que se emplearon para la confección de los bloques de parafina fueron de base metálica para facilitar el enfriamiento homogéneo en dirección ascendente y la transmisión del frío al medio de acoplamiento. Estos moldes se acoplan perfectamente al tamaño de los casetes que llevan la muestra histológica y su identificación, lo cual facilita que se confeccione un bloque único que no precisa ningún tipo de montaje especial sobre la porta bloques del micrótopo.
- **Cortes seriados:** Para obtener secciones tisulares suficientemente delgadas para permitir su posterior observación microscópica, es necesario realizar secciones micrométricas, del orden de 4 a 7 µm, con un micrótopo que en este estudio fue un micrótopo de rotación tipo Minot.
- **Desparafinación de las preparaciones histológicas:** Las preparaciones se deben secar meticulosamente para evitar su desprendimiento. Esta se realizó en un horno de desparafinado a una temperatura de 60°C durante una hora.
- **Coloración o tinción:** El proporcionar color a las estructuras que constituyen un tejido o un órgano se hace con la finalidad de distinguirlas entre sí y facilitar su observación por tiempos prolongados.

La coloración base usada, es Hematoxilina-Eosina. La hematoxilina es un colorante natural que se extrae del árbol hematoxilón campechianum, producto natural que al ser oxidado constituye una sustancia de color morado denominada hermameina.

Utilizada en la coloración rutinaria de los núcleos celulares, debido fundamentalmente a su fácil manejo y estabilidad, ya que se conserva entre 6 y 12 meses.

Coloración	Marca
Zihel Neelsen	Bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR)
Plata metinamina o Gomory	Hongos
Tricrómico de Masson	Fibras colágeno
Ácido Peryódico de Schiff (PAS)	Glucógeno, mucina, glicocálix, membrana basal y hongos
Azul de prussia	Hierro
Fontana	Melanina
Alcian blue	Mucinas ácidas
Mucicarmin	Contenido de moco celular
Rojo congo	Presencia de amilode
Gram	Bacterias Gram + (azul) Gram – (rosa)

Tabla 4-1: Diferentes tipos de coloración usadas en histoquímica.

- **Observación microscópica:** La observación de las láminas se hace por parte de la Dra. Claudia Patricia Peña, patóloga oral, directora del departamento de Patología interfacultades en la facultad medicina con uso de un microscopio Nikon *Alphaphot-2* YS2.

5 Resultados

La información obtenida fue a partir de 21 pacientes asistentes a las clínicas del Posgrado en Endodoncia de la Universidad Nacional de Colombia periodo 2016-2017, sometidos a microcirugía endodóntica. Con base en esta información se obtuvo los siguientes resultados:

PRESENCIA DE LESION PERIAPICAL POR GÉNERO

<i>Genero</i>	Mujer	Hombre	n
	17	4	21

Tabla 5-1: Distribución de presencia de lesión periapical por sexo

De los 21 pacientes sometidos a microcirugía endodóntica en el Posgrado de Endodoncia 17 de los 21 individuos eran mujeres (80,9%) y 4 individuos eran hombres (19%) (tabla 5-1).

Edad por rangos	n
>18	1
19-29	4
30-39	1
40-49	2
50-59	5
>60	8

Tabla 5-2: Distribución de presencia de lesión periapical por rangos de edad.

En cuanto a la presencia de lesiones periapicales por rango de edad, se observa que el mayor número de casos presentados son de pacientes mayores a 50 años de edad (Tabla 5-2).

Respecto a la localización y tipo de diente, se registró que el mayor número de dientes sometidos a microcirugía endodóntica fueron caninos e incisivos superiores seguidos de molares superiores e inferiores (tabla 5-3).

Localización y tipo de diente	n
<i>Molares superiores</i>	2
<i>Premolares superiores</i>	3
<i>Caninos e incisivos superiores</i>	13
<i>Caninos e incisivos inferiores</i>	0
<i>Premolares inferiores</i>	0
<i>Molares inferiores</i>	3
Total	21

Tabla 5-3: Tipo y localización de dientes sometido a microcirugía endodóntica

Por otro lado, se determinó el diagnóstico periapical de los dientes que requirieron ser sometidos a microcirugía endodóntica de los pacientes asistentes al Posgrado en Endodoncia.

Diagnósticos periapicales	n
<i>Periodontitis apical Asintomática</i>	8
<i>Periodontitis apical sintomática</i>	1
<i>Absceso apical agudo</i>	0
<i>Absceso apical Crónico</i>	12
Total	21

Tabla 5-4: Diagnósticos periapicales de los dientes sometidos a microcirugía endodóntica

Se observó por lo tanto que 12 de los dientes sometidos a microcirugía endodóntica fueron diagnosticados como absceso apical crónico seguido de 8 con Periodontitis apical Asintomática y 1 con periodontitis apical sintomática.

Respecto al diagnóstico pulpar no se establece debido a que todos los dientes sometidos a microcirugía endodóntica fueron tratados previamente de forma ortograde.

Posterior al procesamiento histológico de las 21 muestra se determinó el diagnóstico definitivo según el análisis histopatológico.

Se observó que 9 de los 21 individuos presentaron diagnóstico de Granuloma, 8 de los 21 individuos diagnóstico de Quiste periapical seguido de diagnóstico de Osteomielitis y Cicatriz apical.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLOGICO	n
<i>Quiste periapical</i>	8
<i>Granuloma</i>	9
<i>Cicatriz periapical</i>	1
<i>Osteomielitis Abscedada o Crónica</i>	3
<i>Total</i>	21

Tabla 5-5: Diagnósticos histopatológicos de los dientes sometidos a microcirugía endodóntica

6 Casos clínicos

A continuación, se realiza la presentación de los 21 casos clínicos donde se describen los antecedentes personales, Anamnesis dental, signos clínicos y grado, análisis radiográfico, análisis tomográfico, análisis histológico microscópico, diagnóstico endodóntico y diagnóstico Histológico.

CASO CLINICO Nº 1	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	47 años
Sexo	F
Diente	12
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Retenedor intraradicular, corona porcelana individual. Tratamiento endodóntico previo fracasado, cirugía apical evolución 8 años aproximadamente. Retro-obturación con amalgama.
Motivo de Consulta	Dolor leve espontaneo, a la palpación e inflamación intraoral.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	-
Inflamación Intraoral	+
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Presencia de retenedor intraradicular, Tratamiento endodóntico quirúrgico previo, con imagen radiolúcida apical circunscrita al diente 12
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Se observa pared quística revestida por epitelio escamoso estratificado y estroma subepitelial con abundante infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / periodontitis apical asintomática (K045)
Diagnostico Histológico	QUISTE PERIAPICAL

Tabla 6-1: Caso Clínico 1

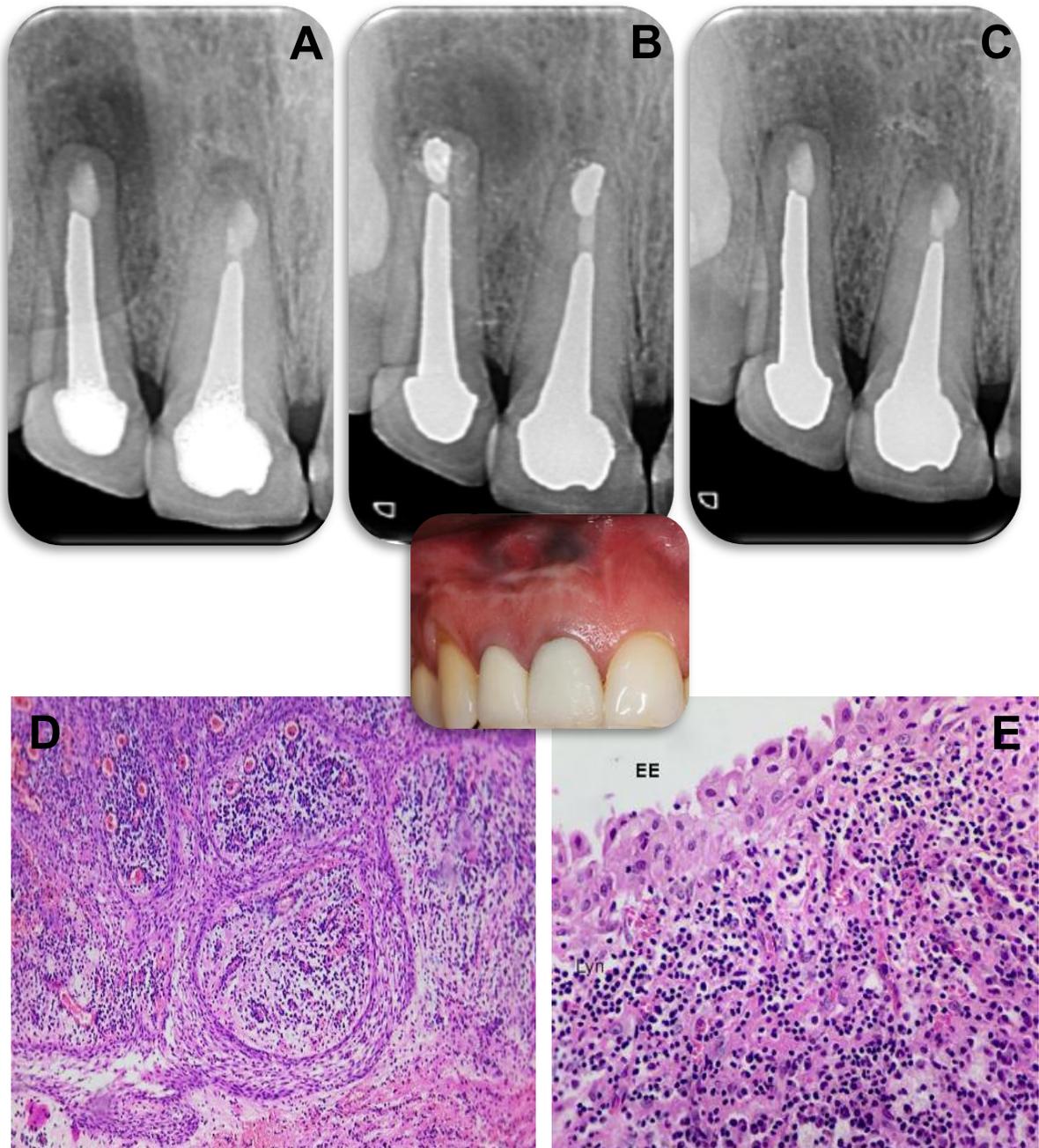


Figura 6-1: Caso Clínico 1

Examen radiográfico: A. radiografía inicial. B. radiografía postquirúrgica. C. radiografía control a los 15 meses. Análisis histológico: D. presencia de un epitelio rodeado

por tejido conectivo con abundante infiltrado inflamatorio mononuclear (H&E 10x). E. aumento en D, epitelio escamo celular estratificado con infiltrado inflamatorio crónico (H&E 40x).

CASO CLINICO N° 2	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	61 años
Sexo	F
Diente	14
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Corona, Núcleo Individual adecuadamente adaptados. Tratamiento endodóntico previo realizado hace 2 años aproximadamente,
Motivo de Consulta	Dolor espontaneo a la palpación.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	-
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Presencia de retenedor intrarradicular, tratamiento endodóntico previo, lesión radiolúcida asociada al ápice dental. Compatible con patología periapical persistente.
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión con componente estromal fibrotico, grupos aislados de células inflamatorias de componente agudo integrados por polimorfonucleares y espículas óseas desvitalizadas.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / Absceso periapical Crónico (K046)
Diagnostico Histológico	OSTEOMIELITIS CRÓNICA CON COMPONENTE AGUDO

Tabla 6-2: Caso Clínico 2

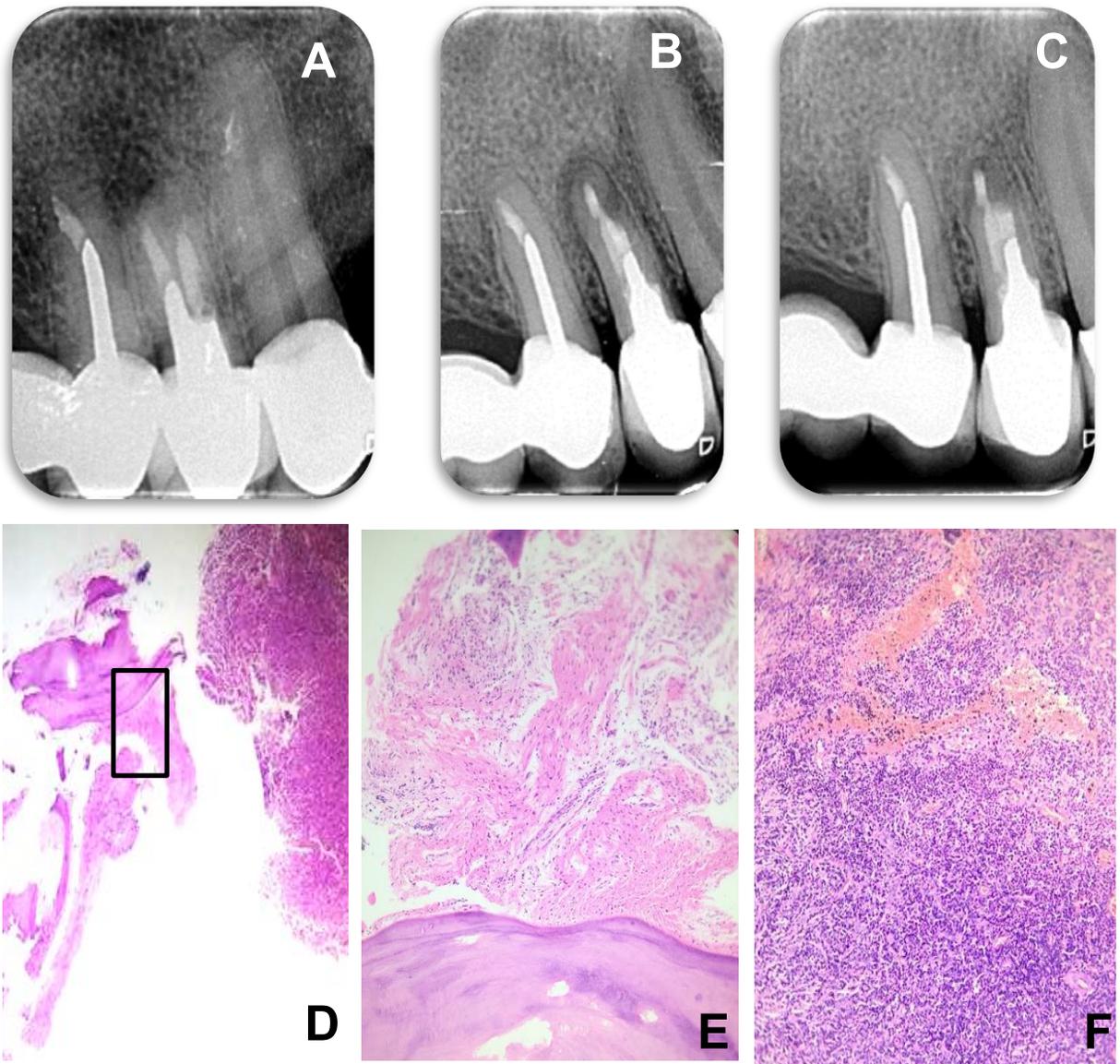


Figura 6-2: Caso Clínico 2. Examen Radiográfico e Histológico.
Examen radiográfico: A. radiografía inicial. B. radiografía postquirúrgica. C. radiografía control a los 10 meses. Análisis histológico: D. presencia de abundante tejido inflamatorio y espículas óseas desvitalizadas (H&E 4x). E. Mayor aumento en (D) abundante tejido fibroso con componentes inflamatorio predominio polimorfonuclear (H&E 10x). F. gran extendido de infiltrado inflamatorio agudo, abundantes vasos sanguíneos (H&E 40x).

CASO CLINICO N° 3	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	56 años
Sexo	F
Diente	36
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Corona y Núcleo Individual bien adaptados. Tratamiento endodóntico Previo hace más de 10 años.
Motivo de Consulta	Dolor espontaneo, a la masticación y a la palpación e inflamación intraoral.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	-
Fístula	-
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	5 mm DL
Análisis Radiográfico	Presencia de retenedor intrarradicular corto en conducto distal, Tratamiento endodóntico previo, con baja calidad en homogeneidad y longitud. Imagen radiolúcida apical
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión de estroma fibrotico con abundante infiltrado inflamatorio crónico mononuclear con presencia de conglomerados aislados de PMN.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo/ periodontitis apical asintomática (K045)
Diagnóstico Histológico	GRANULOMA

Tabla 6-3: Caso Clínico 3

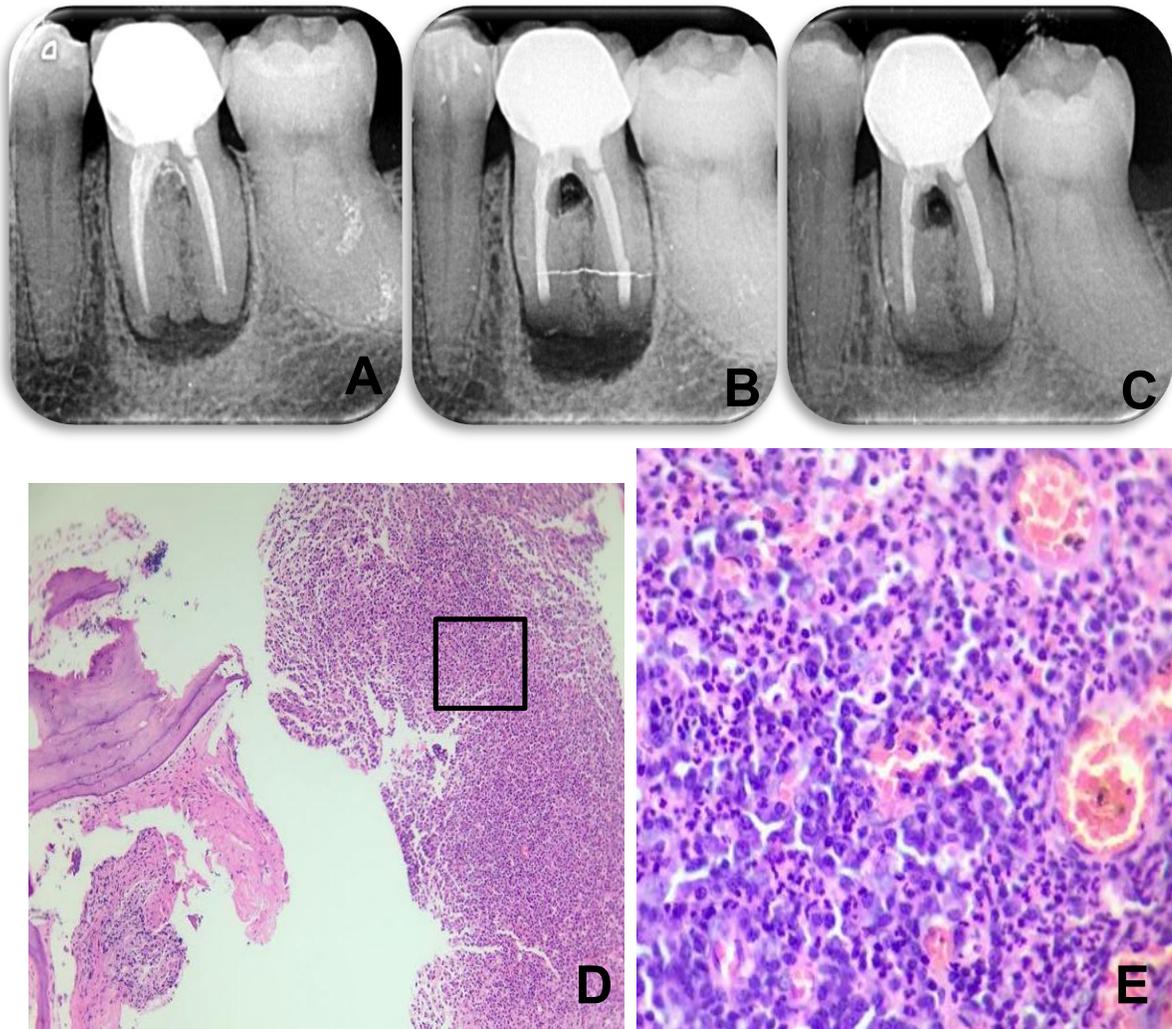


Figura 6-3: Caso Clínico 3. Examen Radiográfico e Histológico.

Examen radiográfico: A. radiografía inicial. B. radiografía postquirúrgica. C. radiografía control a los 3 meses. Análisis histológico: D. presencia de abundante tejido inflamatorio crónico y espículas óseas desvitalizadas (H&E, 4x). E. Mayor aumento en (D) abundante tejido fibroso con componentes inflamatorio predominio mononuclear y plasmocitos con algunos vasos sanguíneos (H&E, 40x)

CASO CLINICO N° 4	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	18 años
Sexo	F
Diente	12
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Tratamiento endodóntico Primario, realizado hace 1 año sin mejoría en la cicatrización. Sin historia de trauma dentoalveolar ni tratamiento ortodóntico.
Motivo de Consulta	Dolor espontaneo, a la masticación y a la palpación e inflamación intraoral.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	+
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Presencia de imagen radiopaca compatible con tratamiento endodontico primario, Tratamiento endodóntico previo, con adecuada calidad en homogeneidad y conicidad. Imagen radiolúcida apical y lateral de gran tamaño.
Análisis tomográfico	Zona hipodensa periapical compatible con la pérdida ósea, perforación de la tabla vestibular y palatina.
Análisis histológico microscópico	Se observa pared quística revestida focalmente por epitelio escamoso estratificado, acantósico, con prolongaciones interdigitales. Estroma subepitelial fibro-hialinizado, hemorrágico con infiltrado inflamatorio mononuclear severo
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo/ Absceso periapical Crónico (K046)
Diagnostico Histológico	QUISTE PERIAPICAL

Tabla 6-4: Caso Clínico 4

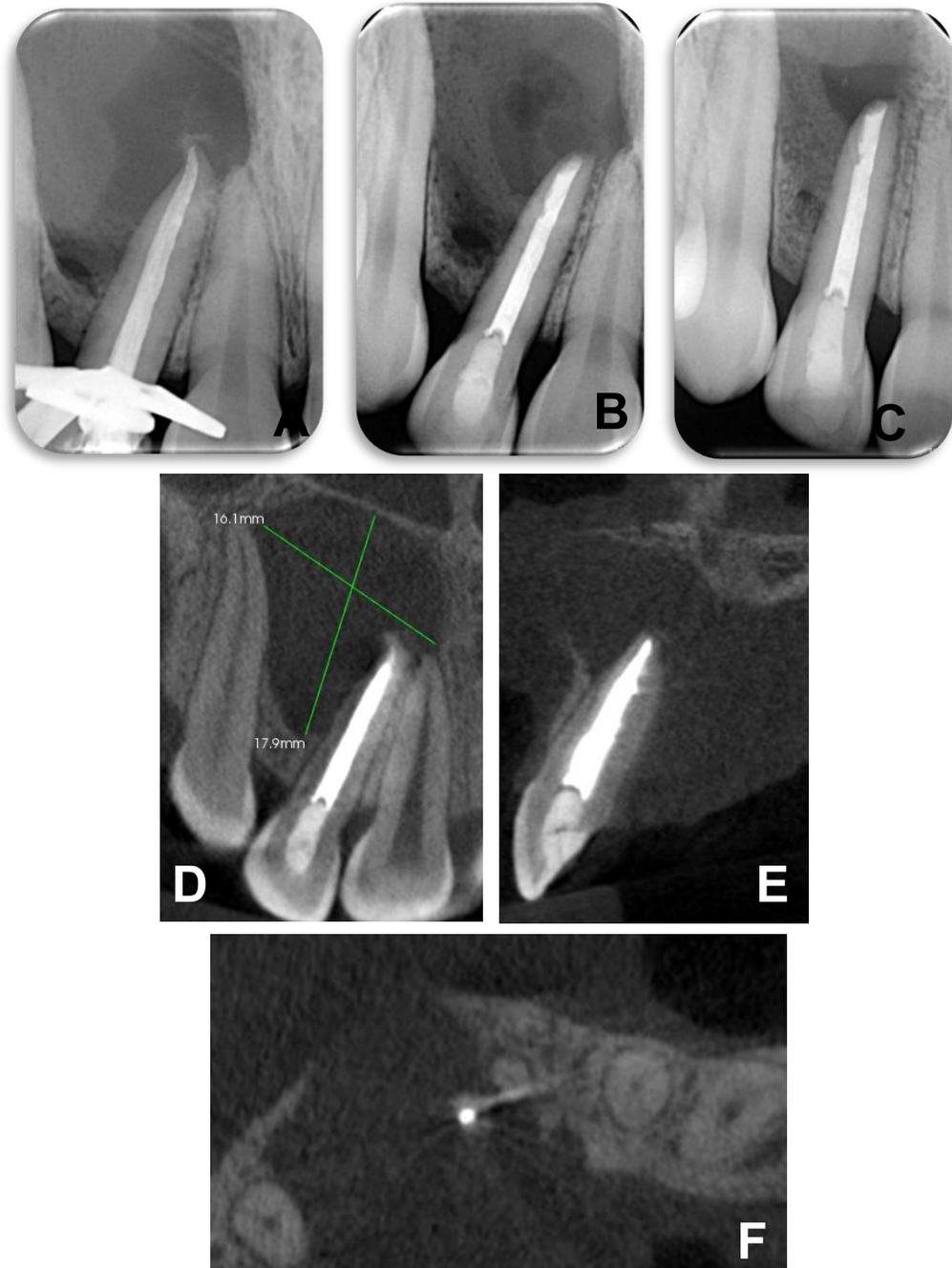


Figura 6-4: Caso Clínico 4. *Examen radiográfico*

A. radiografía inicial prequirúrgica. B. radiografía postquirúrgica. C. radiografía control a los 5 meses. Examen tomográfico: D plano coronal zona hiperdensa intraconducto, zona hipodensa de gran tamaño (16 mm x 18mm aproximadamente). E. corte sagital, zona hipodensa periapical que perfora ambas corticales y pérdida de la cresta alveolar palatina F. corte axial: zona hiperdensa a nivel del tercio apical compatible con adecuada longitud de obturación con evidente lesión periapical.

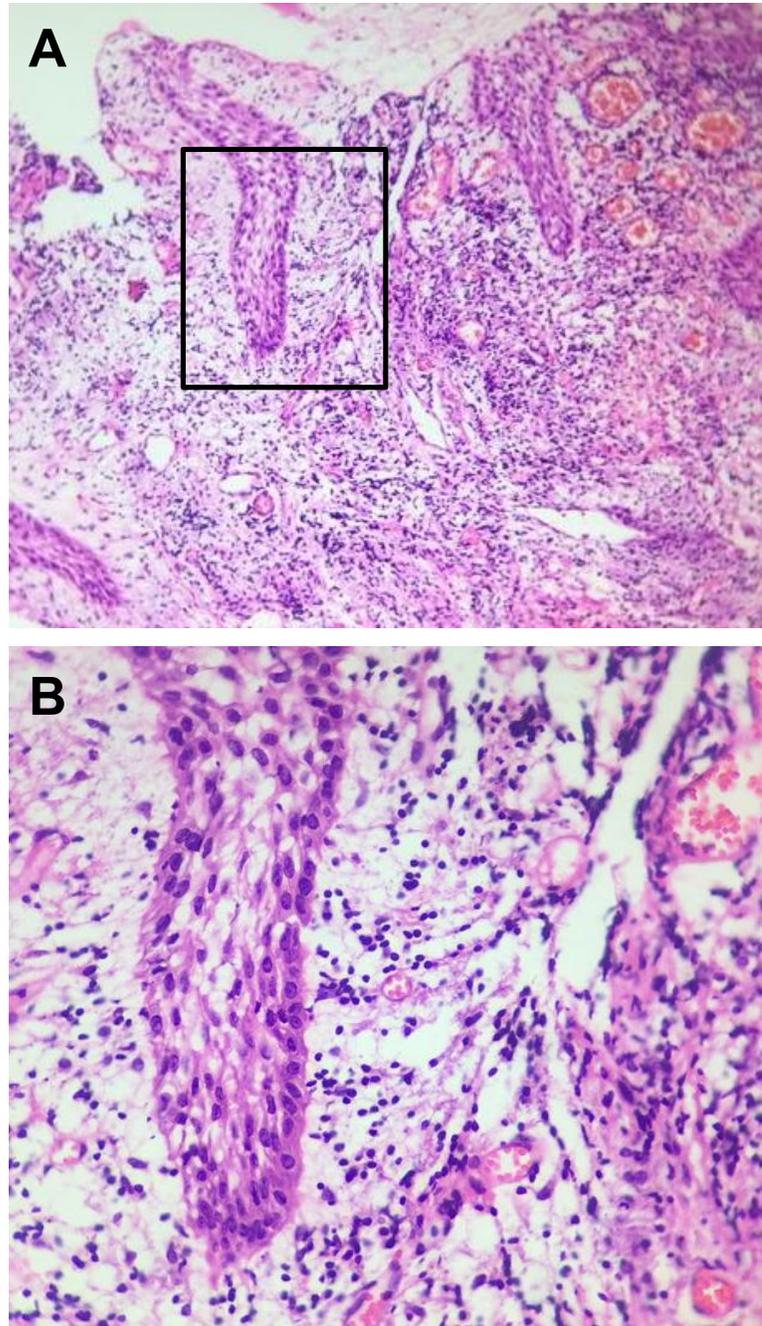


Figura 6-5: Caso Clínico 4. Análisis histológico

A. presencia de un epitelio rodeado por tejido conectivo con infiltrado celular crónico mononuclear y varios vasos sanguíneos (H&E, 10x). B. mayor aumento en A epitelio escamo celular estratificado (H&E, 40x).

CASO CLINICO N° 5	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	66 años
Sexo	F
Diente	13
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Tratamiento de endodoncia primaria, restauración adhesiva con resina
Motivo de Consulta	Leve molestia a la palpación después del tratamiento e conducto realizado
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	-
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca compatible con tratamiento endodóntico previo, con adecuada calidad en homogeneidad y conicidad. Se observa extrusión del agente cementante apical (puf). Imagen radiolúcida apical
Análisis tomográfico	Imagen hipodensa, relacionada con ápice dental, y perforación de la cortical alveolar tanto vestibular como palatina
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión compuesta por severo infiltrado inflamatorio crónico, mononuclear de predominio plasmocitario y componente histiocítico prominente, con focos aislados de hemorragia.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo/ Absceso periapical Crónico (K046)
Diagnostico Histológico	GRANULOMA

Tabla 6-5: Caso Clínico 5

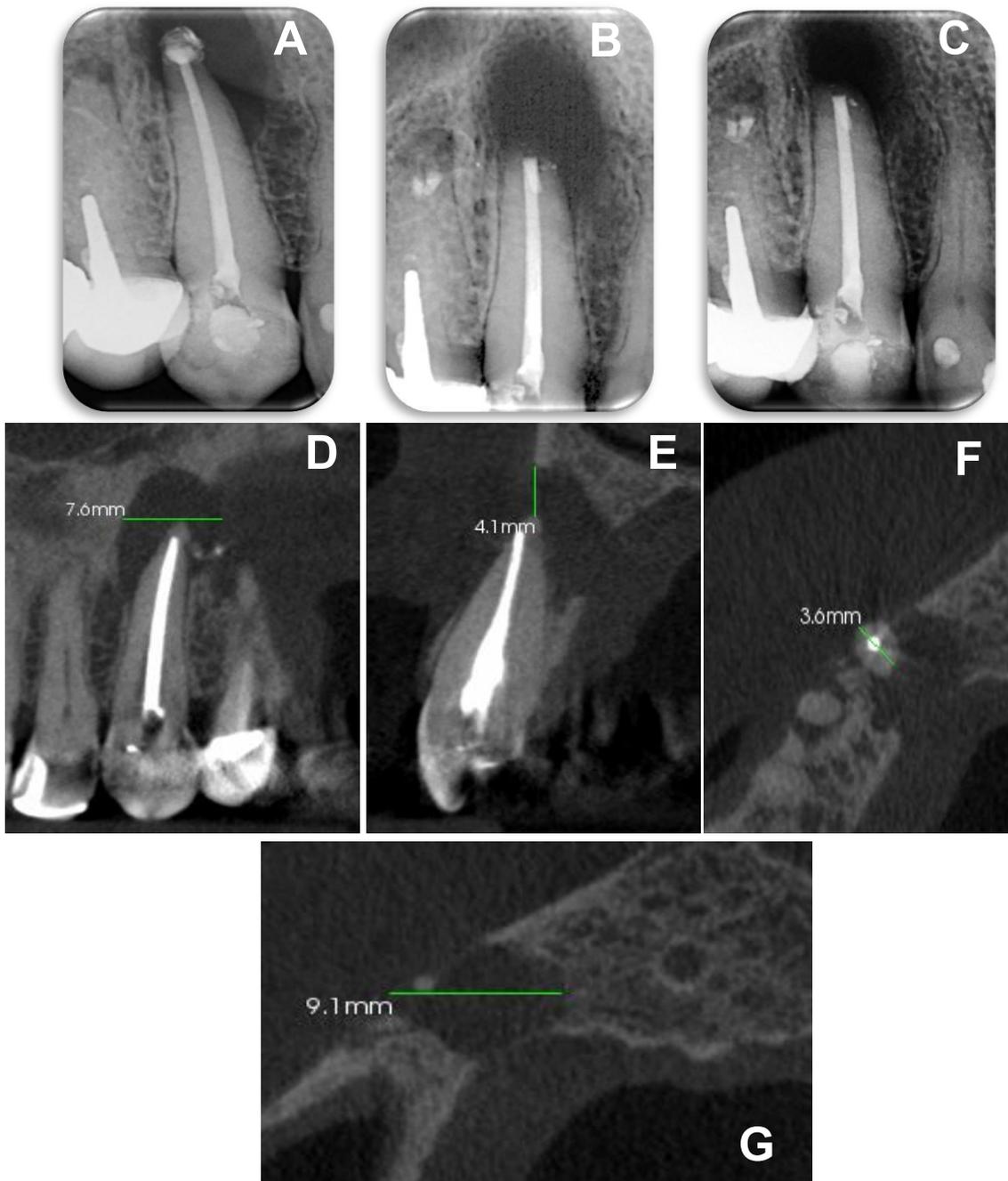


Figura 6-6: Caso Clínico 5 Examen radiográfico

A. radiografía inicial prequirúrgica. B. radiografía postquirúrgica. C. radiografía control a los 3 meses. Examen tomográfico: D plano coronal zona hiperdensa intraconducto, zona hipodensa de tamaño (8 mm x 7 mm aproximadamente). E. plano sagital, zona hipodensa periapical que perfora ambas corticales, altura de la lesión 4mm aproximadamente desde el ápice radicular. F. corte axial: zona hiperdensa a nivel del tercio apical compatible con adecuada longitud de obturación G. corte axial: zona hipodensa extensa compatible con lesión periapical de 9mm de ancho.

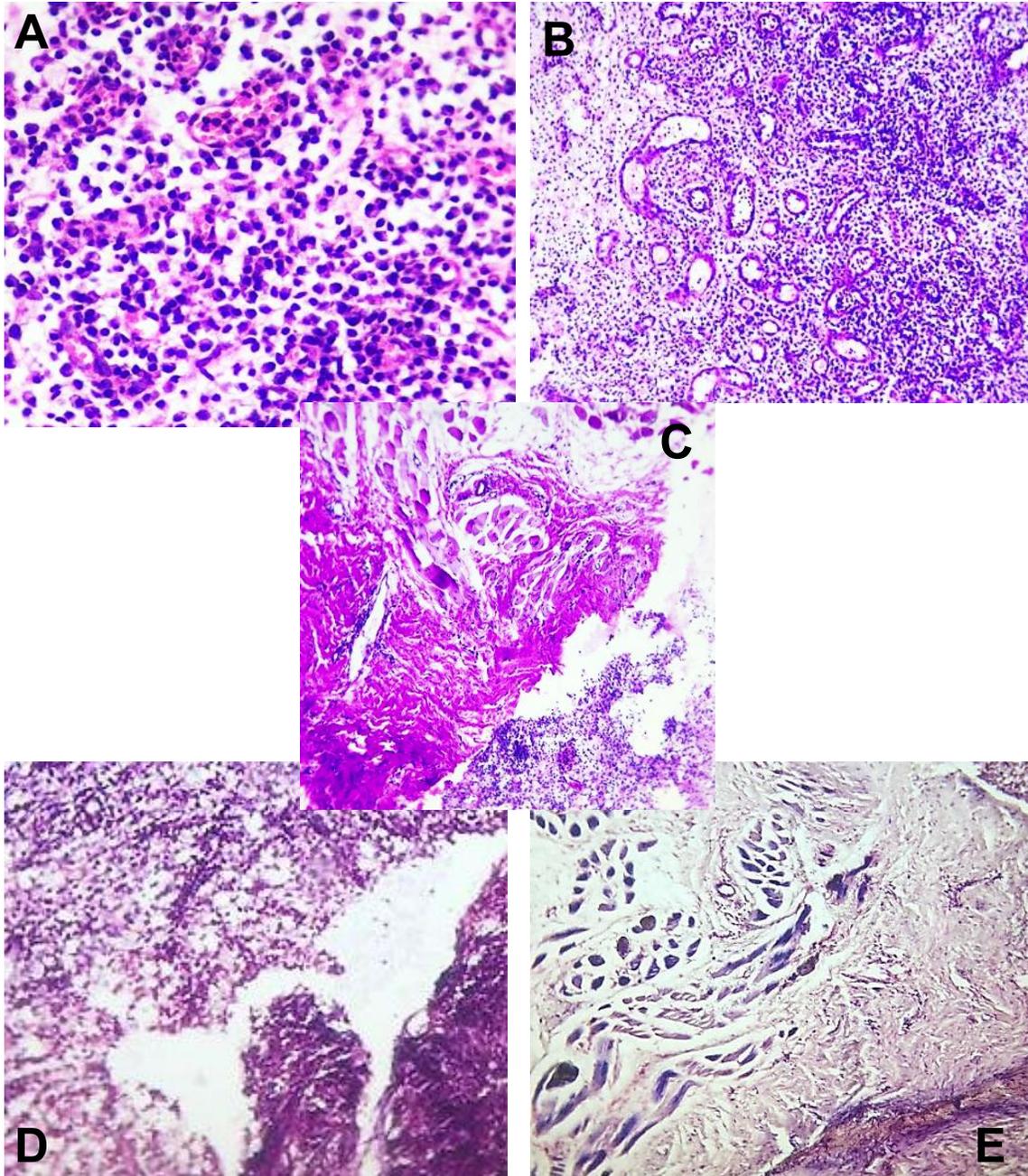


Figura 6-7: Caso Clínico 5. *Análisis histológico*

A. *infiltrado inflamatorio crónico de predominio histiocito (H&E 40x)*. B. *imagen A menor aumento (H&E, 10x) abundante infiltrado inflamatorio crónico y con vasos sanguíneos*. C. *Tinción positiva para Gram+ (10x)*. D. *mayor aumento en C tinción positiva para Gram+ (40x)*. E. *Tinción Acido periódico de Schiff (PAS) negativa para presencia de hongos (PAS, 40x)*.

CASO CLINICO N° 6	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	23 años
Sexo	F
Diente	12
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Trauma dentoalveolar hace casi 10 años con recurrencia de aparición de fistula en zona de diete 12 hace 1 años aproximadamente. Se inició el tratamiento endodóntico primario con medicación intraconducto con pasta triantibiótica.
Motivo de Consulta	Por el abundante sangrado intraconducto es imposible realizar la obturación endodóntica diente 12, y es evidente el cambio de coloración oscuro del diente
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	-
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Se observa imagen radiolúcida apical extensa con transporte del conducto radicular en el tercio apical.
Análisis tomográfico	Imagen hipodensa extensa apical del diente 12 más o menos de 9 x 8.7 mm. Zona hiperdensa en tercio apical hacia vestibular compatible con una comunicación iatrogénica con el periodonto. Presenta perforación de ambas tablas óseas
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión compuesta por abundante infiltrado inflamatorio crónico, mononuclear de predominio linfoplasmocitario, componente histiocítico prominente, trabéculas óseas desvitalizadas y focos aislados de hemorragia.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico iniciado previo / Absceso periapical Crónico (K046)
Diagnostico Histológico	GRANULOMA

Tabla 6-6: Caso Clínico 6

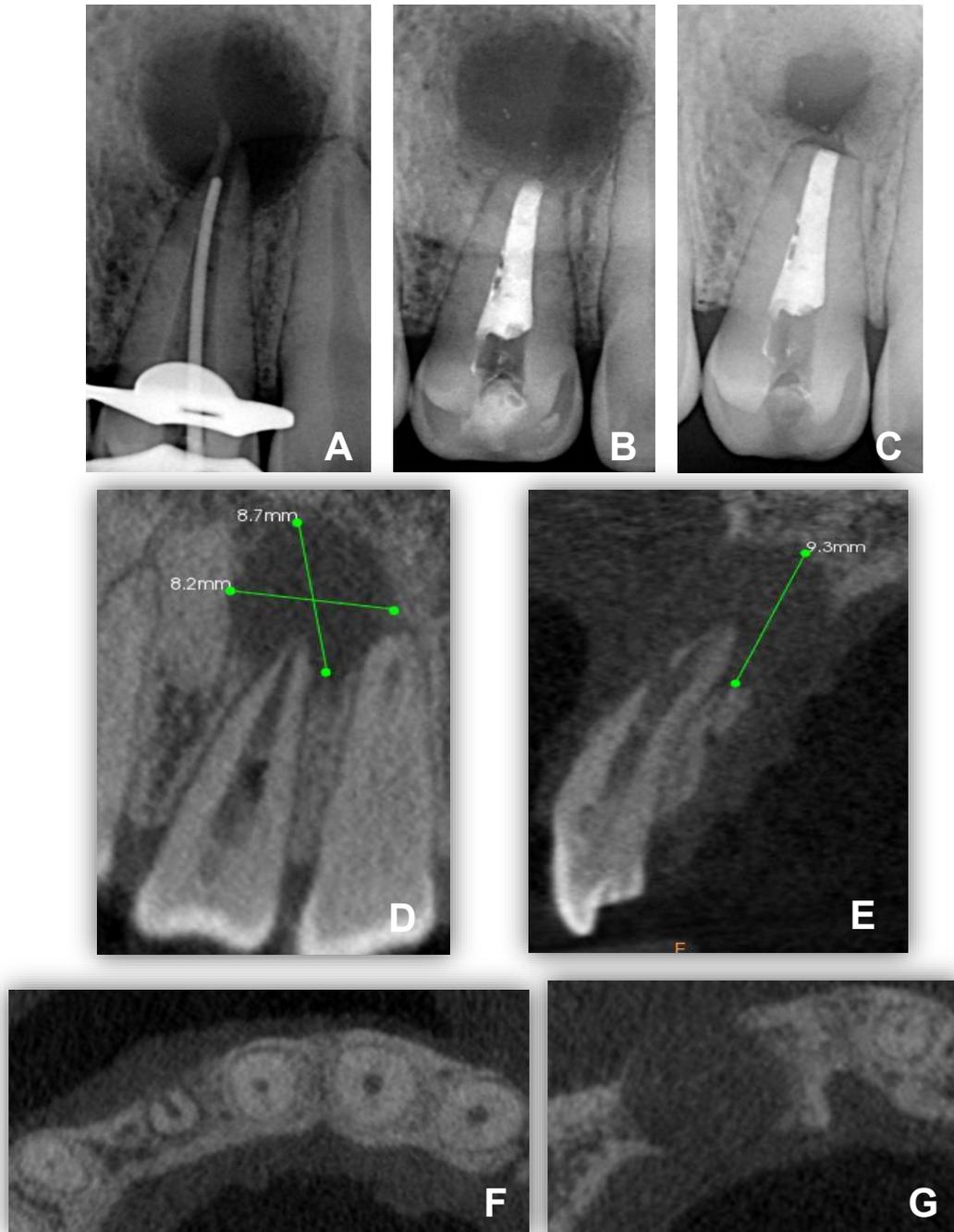


Figura 6-8: Caso Clínico 6 *Examen radiográfico*

A. radiografía inicial prequirúrgica. B. radiografía postquirúrgica. C. radiografía control a los 5 meses. Examen tomográfico: D plano coronal zona hipodensa de tamaño (8 mm x 9 mm aprox) asociada al ápice del 12. E. plano sagital, zona hipodensa periapical que perfora ambas corticales, altura de la lesión 9mm aproximadamente desde la base de la lesión, evidente la perforación radicular en tercio apical hacia vestibular (4 mm aprox). F-G. Plano axial: zona hipodensa extensa compatible con lesión periapical de 10mm de ancho.

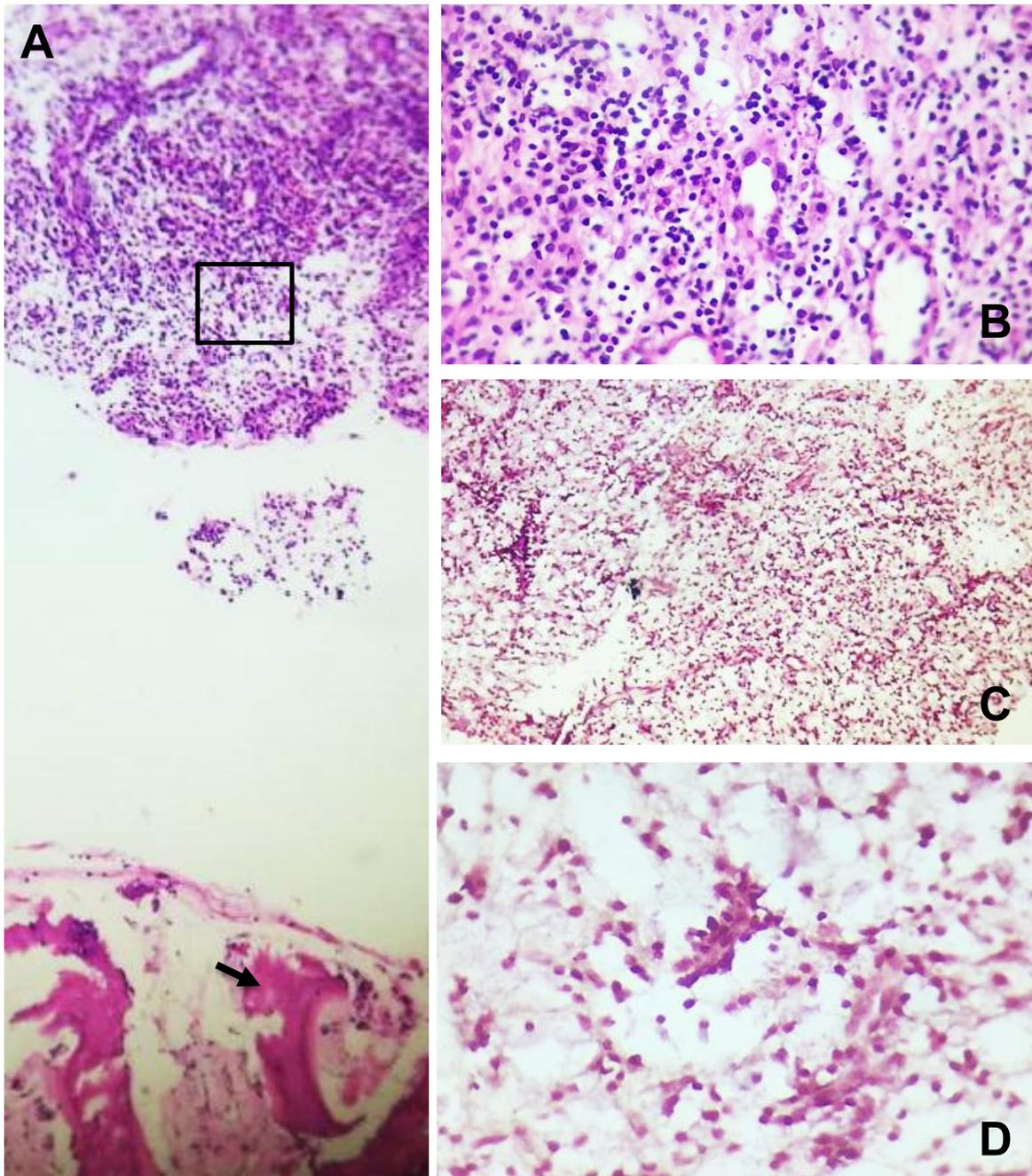


Figura 6-9: Caso Clínico 6. Análisis histológico

A. parte superior, infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfo-plasmocitario, parte inferior espículas óseas desvitalizadas (flecha) (H&E, 5x). B. recuadro en imagen A mayor aumento (H&E, 40x) abundante infiltrado inflamatorio crónico y con vasos sanguíneos. C. Tinción Acido peryodico de Schiff (PAS) negativa para presencia de hongos (PAS, 10x). D. Tinción negativa para Gram+ (40x).

CASO CLINICO N° 7	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	60 años
Sexo	F
Diente	11
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente 11 previamente tratado endodónticamente hace 5 años, y un retratamiento hace 1 año con restauraciones adhesivas adaptadas, pero persiste leve molestia a la palpación.
Motivo de Consulta	Dolor a la percusión y la fistula activa.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	-
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	5 mm MP
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca al interior del conducto compatible con tratamiento endodóntico dientes 11 y 12. Se observan obturación con adecuada homogeneidad y longitud. Imagen radiolúcida que compromete espacio periapical de dientes 11 y 12. Pérdida cresta ósea horizontal
Análisis tomográfico	Lesión hipodensa que compromete el periápice de dientes 11 y 12
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión con estroma fibrohistiocitario con componente inflamatorio, crónico severo de predominio mononuclear, con espículas óseas desvitalizadas aisladas
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / Absceso periapical Crónico (K046)
Diagnóstico Histológico	GRANULOMA

Tabla 6-7: Caso Clínico 7



Figura 6-10: Caso Clínico 7 *Examen radiográfico*

A. visualización tridimensional. B. radiografía prequirúrgica. C. radiografía postquirúrgica. Examen tomográfico: plano coronal zona hiperdensa intraconducto, zona hipodensa de gran tamaño asociada al periápice del diente 11. E. plano sagital, zona hipodensa periapical que perfora ambas corticales, altura de la lesión 3mm aproximadamente desde el ápice radicular. F. corte axial: zona hiperdensa a nivel del tercio apical compatible con adecuada longitud de obturación. G. plano axial a nivel de la lesión evidenciando un tamaño considerable (10 mm x 10 mm aproximadamente).

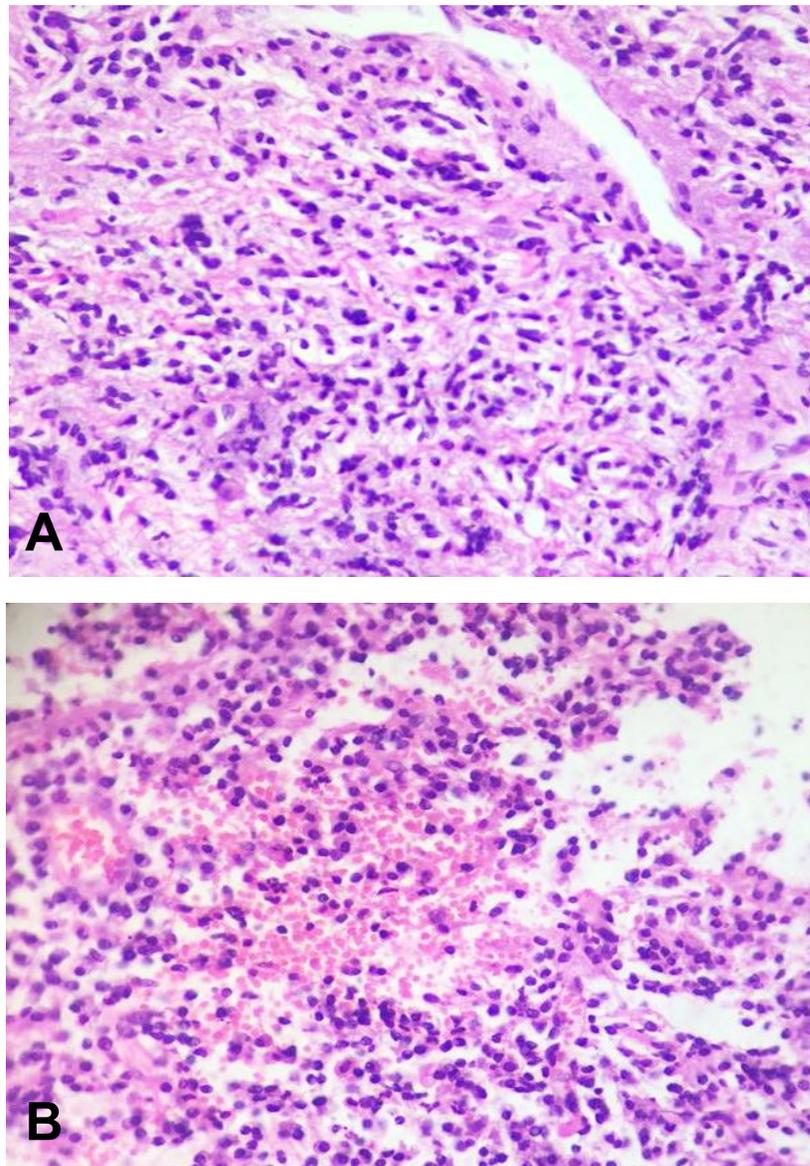


Figura 6-11: Caso Clínico 7. *Análisis histológico*

A. estroma fibrohialinizado con abundante componente inflamatorio crónico de predominio mononuclear (linfocitos) (H&E, 10x) B. presencia de abundante tejido inflamatorio crónico (histiocitos) y espículas óseas desvitalizadas (H&E, 10x)

CASO CLINICO N° 8	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	48 años
Sexo	F
Diente	46
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Corona, Núcleo Individual bien adaptados. Tratamiento endodóntico Previo, realizado hace 3 años aproximadamente. Hace 6 meses apareció un tracto sinuoso en zona diente 46 y se encuentra activa
Motivo de Consulta	Dolor moderado a la masticación y a la palpación en zona de diente 46
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca en dientes 46 y 47 compatible con tratamiento endodóntico. Radiolucidez apical asociada al diente 46.
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión representada por estroma fibrohialinizado con abundante componente inflamatorio, crónico, con predominio mononuclear, con espículas óseas desvitalizadas aisladas
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / Absceso periapical Crónico (K046)
Diagnostico Histológico	GRANULOMA

Tabla 6-8: Caso Clínico 8

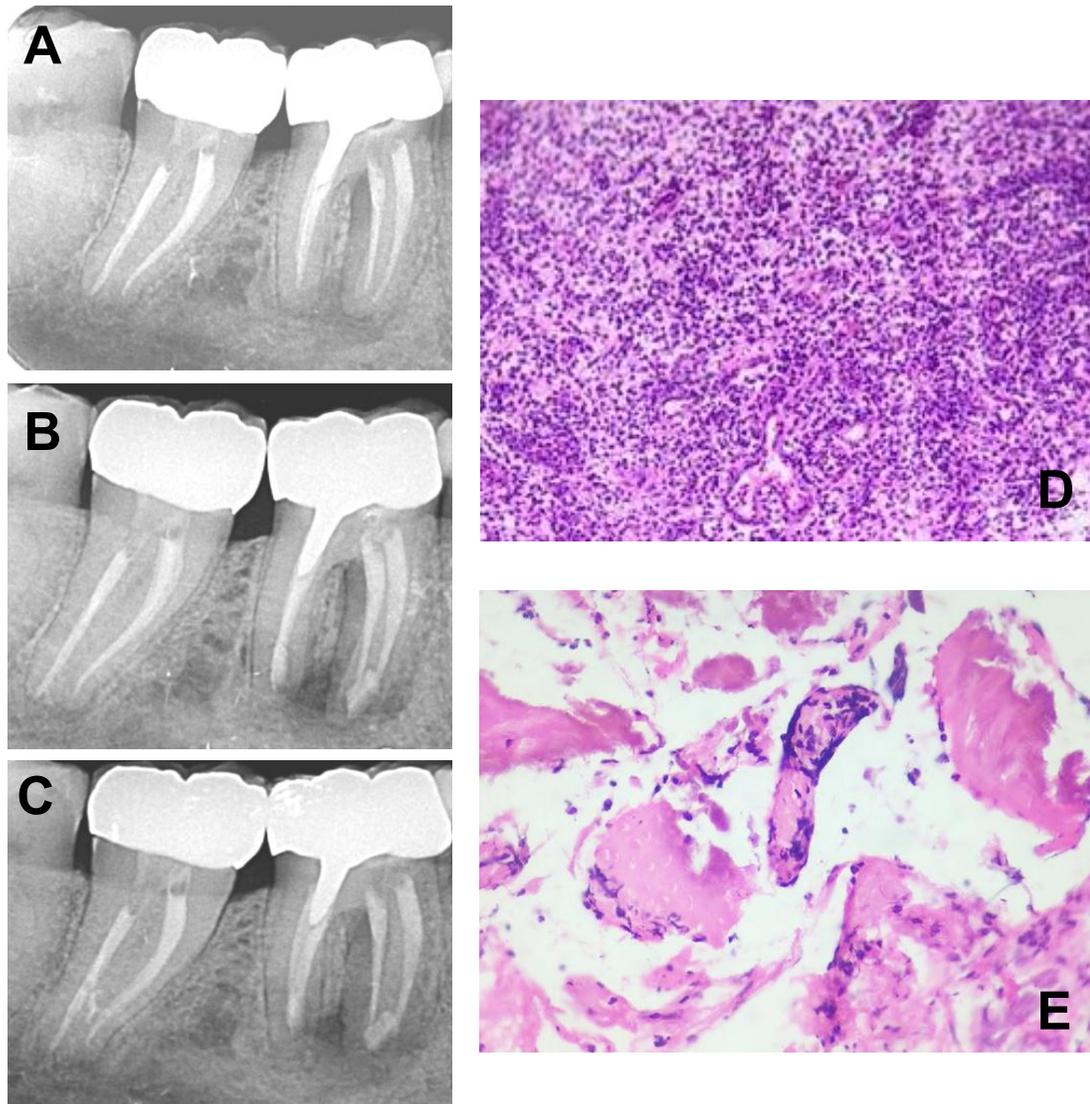


Figura 6-12: Caso Clínico 8 Examen Clínico y análisis histológico

Examen radiográfico: A. radiografía prequirúrgica. B. radiografía postquirúrgica. C. radiografía control a los 6 meses. Análisis histológico: D. presencia de abundante tejido inflamatorio crónico con predominio mononuclear (H&E 10x). E estroma fibrohialinizado con espículas óseas desvitalizadas (H&E 4x).

CASO CLINICO N° 9	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	50 años
Sexo	F
Diente	15
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente 15 provisionalizado para corona completa metal porcelana. Se realizó tratamiento endodóntico primario hace 2 años, un retratamiento hace 1 año y persiste la molestia a la percusión y la palpación
Motivo de Consulta	Dolor constante, a la masticación y a la palpación.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	+
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	-
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	4 mm DV
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca compatible con retenedor intrarradicular, retratamiento endodóntico previo, con trasportación del conducto en tercio apical y extrusión de material obturador. Se observa radiolucidez apical difusa asociada al diente 15.
Análisis tomográfico	Imagen hiperdensa compatible con material obturador excéntrico del eje del conducto radicular. Imagen hipodensa apical del diente 15 compatible con lesión persistente.
Análisis histológico microscópico	Se observa estroma fibrolaxo vascularizado, con componente inflamatorio mixto, de predominio mononuclear y fragmentos aislados de revestimiento epitelial escamoso estratificado
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo/ Periodontitis apical sintomática (K044)
Diagnostico Histológico	QUISTE PERIAPICAL

Tabla 6-9: Caso Clínico 9

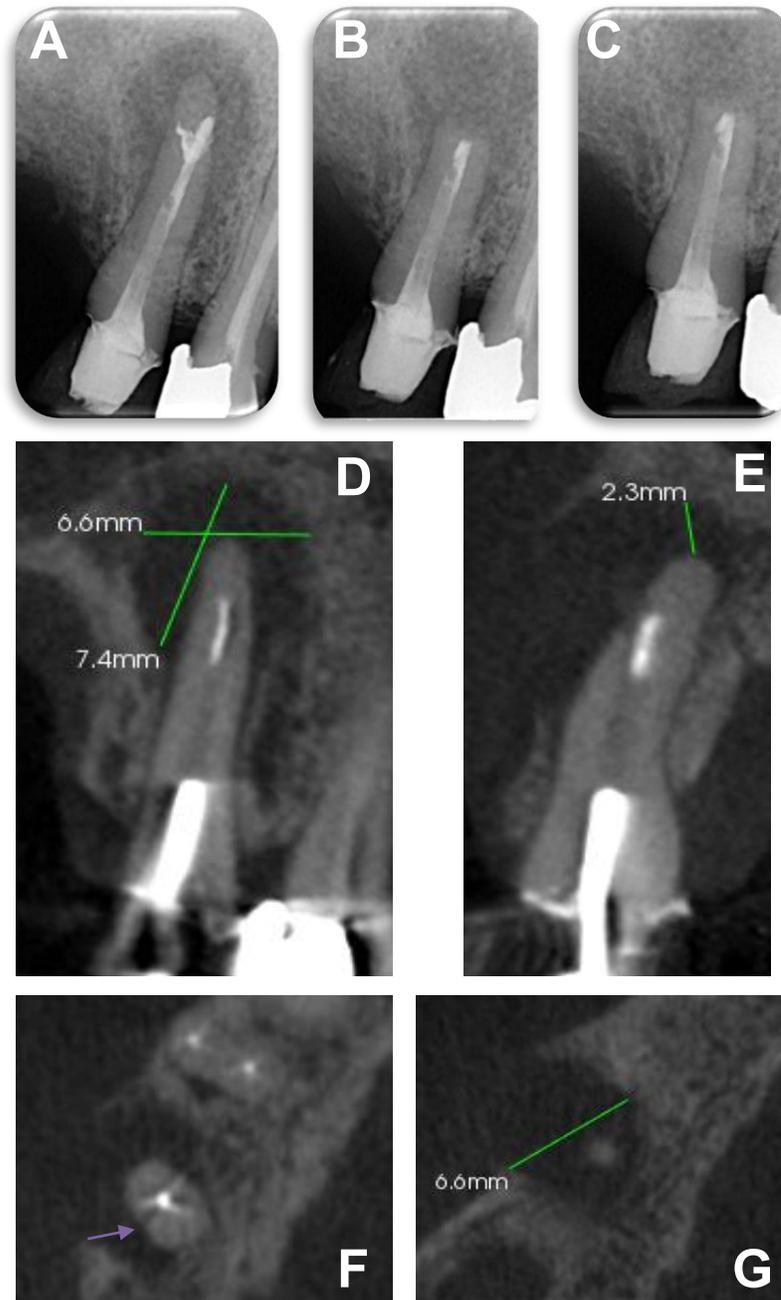


Figura 6-13: Caso Clínico 9. *Examen radiográfico*

A. radiografía inicial prequirúrgica. B. radiografía postquirúrgica. C. radiografía control a los 4 meses. Examen tomográfico: D plano coronal: zona hiperdensa intraconducto compatible con material obturador y cervical con retenedor intraradicular, zona hipodensa de tamaño (7.4 mm x 6.6 mm aproximadamente). E. plano sagital, zona hipodensa periapical que perfora únicamente la cortical vestibular, altura de la lesión 2.3mm desde el ápice radicular. F. corte axial: zona hiperdensa a nivel del tercio apical compatible con de obturación y franja hipodensa compatible con una línea de fractura (flecha). G. corte axial: zona hipodensa compatible con lesión periapical de 6mm de ancho.

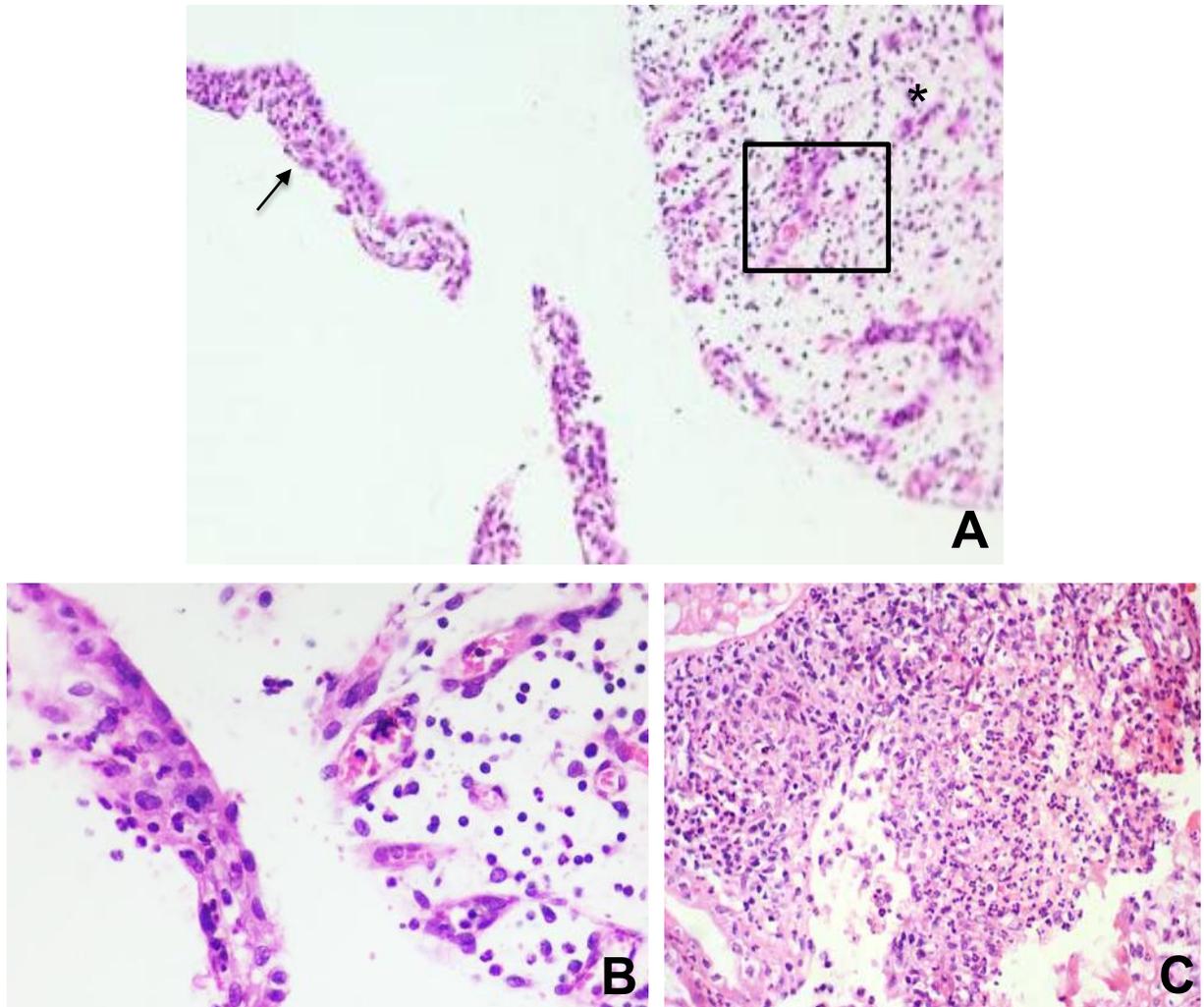


Figura 6-14: Caso Clínico 9. *Análisis histológico.*

A. estroma fibroso vascularizado (), y fragmentos aislados de revestimiento epitelial (flecha) (H&E, 4x). B. epitelio escamoso estratificado desprendido del tejido inflamatorio crónico (H&E, 40x). C. aumento del recuadro en A presencia de abundante tejido inflamatorio crónico y espículas óseas desvitalizadas (H&E, 10x).*

CASO CLINICO N° 10	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	24 años
Sexo	M
Diente	11
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Trauma dentoalveolar en dientes antero superior hace más de 10 años, se le realizo en ese momento solo endodoncia primaria en diente 11. Presenta restauración adhesiva por palatino bien adaptada.
Motivo de Consulta	Dolor espontaneo, a la masticación y a la palpación e inflamación intraoral.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	-
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	-
Fístula	-
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca compatible con tratamiento endodóntico, leve zona radiolúcida apicolateral. Perdida de la continuidad del espacio del ligamento periodontal en apical por sobre obturación. No se observa pérdida ósea horizontal
Análisis tomográfico	Imagen hiperdensa en conducto radicular de diente 11 compatible con material obturador (artefacto). Leve zona hipodensa apical asociada al diente 11. No existe perforación de las tablas alveolares.
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión de estroma fibrolaxo, con componente inflamatorio mixto, de predominio mononuclear.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / periodontitis apical asintomática (K044)
Diagnostico Histológico	GRANULOMA

Tabla 6-10: Caso Clínico 10

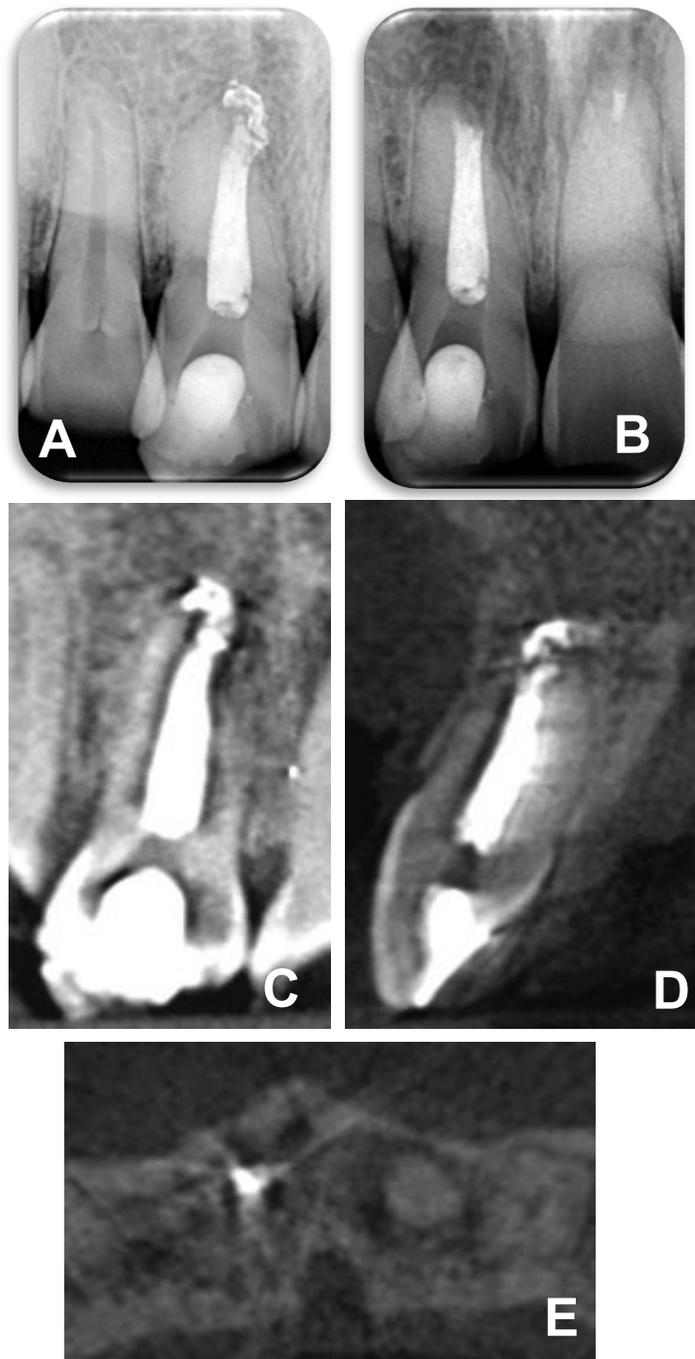


Figura 6-15: Caso Clínico 10. *Examen radiográfico*

A. radiografía prequirúrgica. B. radiografía postquirúrgica. Examen tomográfico. C. plano coronal zona hiperdensa intraconducto, que se extiende afuera de la constricción apical, leve área hipodensa en el periápice del diente 11. D. plano sagital, leve zona hipodensa periapical no se observa perforación de las corticales óseas. E. corte axial: zona hiperdensa más allá del ápice compatible con inadecuada longitud de obturación, y extrusión del material.

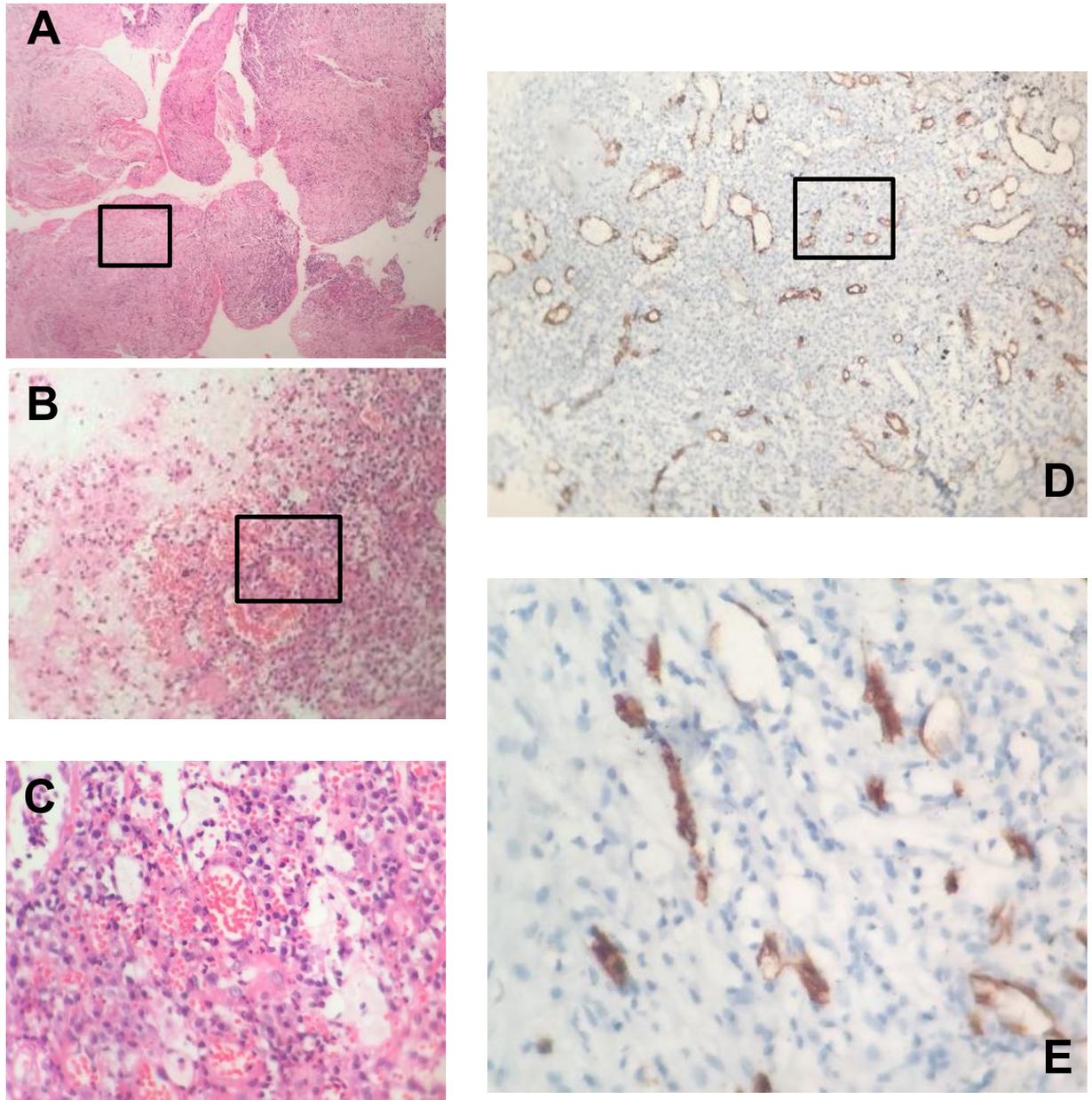


Figura 6-16: Caso Clínico 10. *Análisis histológico*

A. se observa áreas fibroticas y abundante tejido de granulación (H&E, 4x), B. aumento del recuadro en A. abundante componente inflamatorio mixto de tipo mono y polinuclear y gran cantidad de vasos sanguíneos. (H&E, 10x) C. aumento del recuadro en B. (40x). D-E. Inmunohistoquímica para diferenciación endotelial (CD 34), marca la membrana de las células endoteliales (10x) E. aumento del recuadro en D (40x).

CASO CLINICO N° 11	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	53 años
Sexo	F
Diente	22
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente 22 con provisional y retenedor intraradicular adaptado con longitud adecuada, de difícil remoción. Tratamiento endodóntico previo, realizado hace 4 años aproximadamente.
Motivo de Consulta	Dolor a la masticación y a la palpación e inflamación intraoral.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	+
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	4 mm
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca al interior del conducto radicular compatible con material obturador endodóntico, con baja calidad en la homogeneidad y conicidad. Zona radiolúcida extensa circunscrita al periápice de diente 22
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Se observa capsula quística revestida parcialmente por epitelio escamoso estratificado acantósico. Estroma subepitelial fibrohialinizado, con abundante infiltrado inflamatorio crónico de predominio mononuclear.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo/ Absceso periapical Crónico (K046)
Diagnostico Histológico	QUISTE PERIAPICAL

Tabla 6-11: Caso Clínico 11

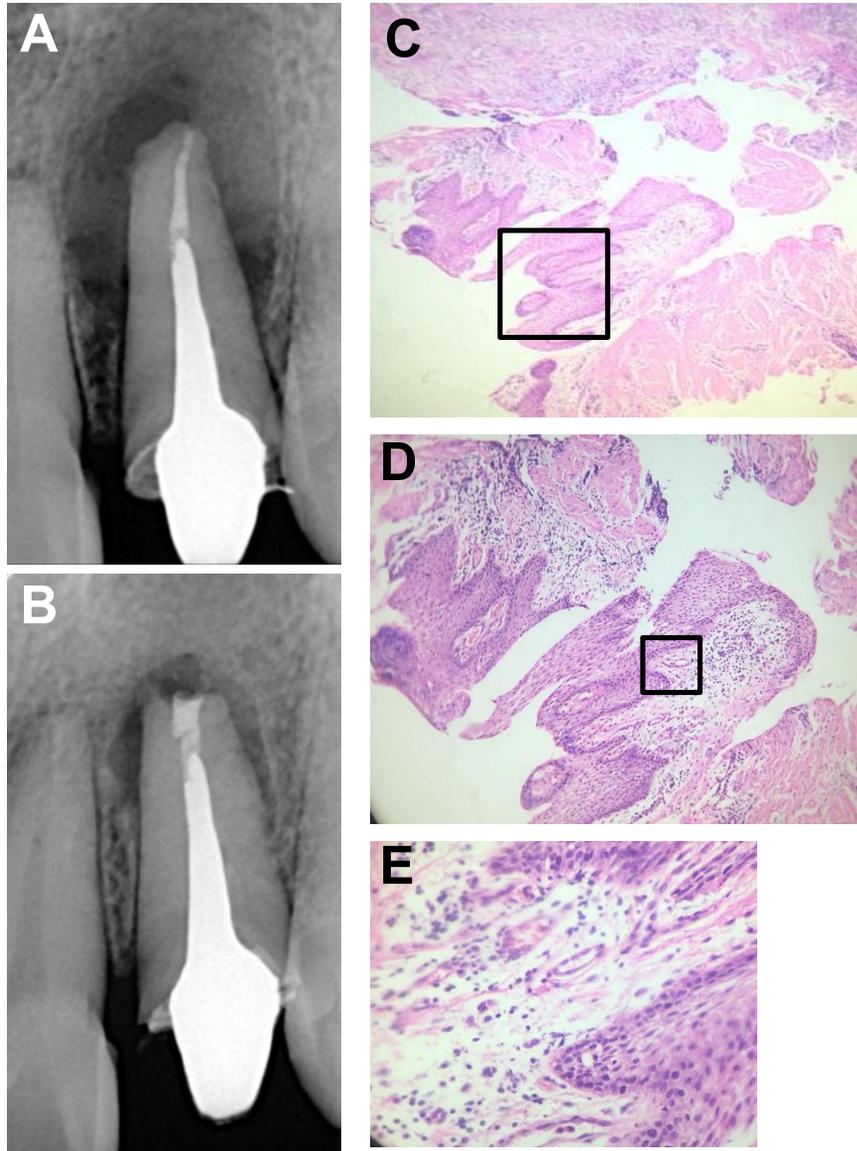


Figura 6-17: Caso Clínico 11 Examen Clínico y análisis histológico

A. radiografía prequirúrgica. B. radiografía posquirúrgica. C. se observa capsula quística revestida parcialmente por epitelio escamoso estratificado, acantósico (H&E, 4x). D. aumento de recuadro en C estroma subepitelial fibrohialinizado, con abundante infiltrado crónico mononuclear (H&E, 10x). E. aumento del recuadro en D (H&E, 40x).

CASO CLINICO N° 12	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	37 años
Sexo	M
Diente	11
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Presenta una restauración en resina extensa que compromete caras vestibular y palatina. Se realizó retratamiento endodóntico hace 10 meses aproximadamente, no se observa mejoría clínica ni radiográficamente.
Motivo de Consulta	Dolor espontaneo, a la masticación y a la palpación
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	+
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto compatible con obturación endodóntica, con adecuada calidad en cuanto a homogeneidad, conicidad y longitud. Zona radiolúcida apicolateral circunscrita al periápice del diente 11. No se evidencia pérdida ósea de la cresta.
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Se observa contenido fibro hemorrágico con abundante componente inflamatorio crónico de tipo linfoplasmocitario con espículas óseas desvitalizadas.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / Absceso periapical Crónico (K045)
Diagnostico Histológico	OSTEOMIELITIS CRONICA

Tabla 6-12: Caso Clínico 12

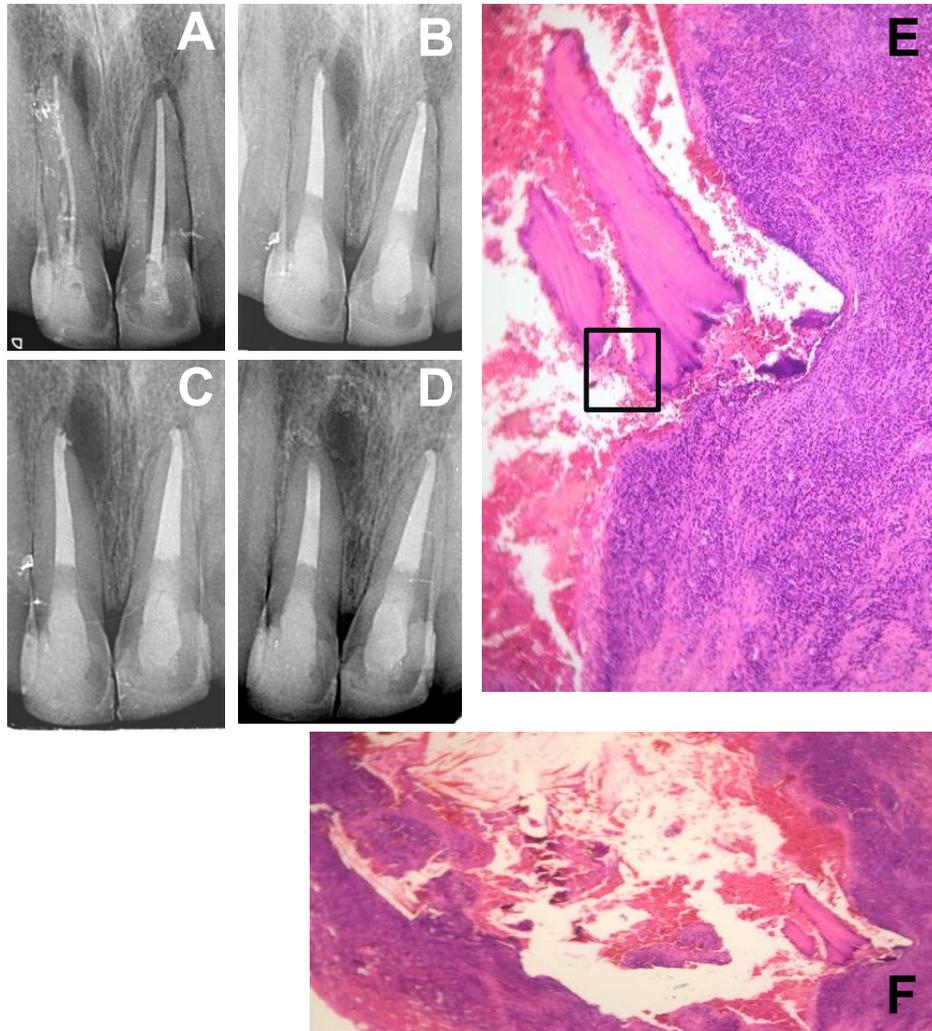


Figura 6-18: Caso Clínico 12. *Examen radiográfico*

A. radiografía inicial previa al retratamiento ortogrado. B. radiografía posterior al retratamiento ortogrado postquirúrgica. C. radiografía control a los 10 meses, se observa lesión persistente sin cambios en su cicatrización y con molestias a la percusión. D. radiografía posquirúrgica Análisis histológico: *E. presencia de contenido fibro-hemorrágico con abundante tejido inflamatorio crónico con predominio plasmocitario (H&E 4x). F. aumento del recuadro en E espículas óseas desvitalizadas rodeadas de zonas hemorrágicas (H&E 10x).*

CASO CLINICO N° 13	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	29 años
Sexo	F
Diente	36
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Se realiza el retratamiento endodóntico ortogrado hace 10 meses en diente 36, por presentar dolor a la percusión y evidencia de radiolucidez apical persistente. Obturación coronal con ionómero de vidrio
Motivo de Consulta	Persiste la molestia al masticar y dolor a la palpación.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	+
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto compatible con tratamiento endodóntico previo, se observa extrusión del material de obturación en tercio apical en conductos mesiales. Zona radiolúcida circunscrita al periápice de diente 36. No se observa evidencia de pérdida ósea horizontal
Análisis tomográfico	zona hipodensa periapical de 11 mm x 8.5 mm aproximadamente en relación al diente 36, sin perforación de corticales y en relación estrecha con conducto del nervio dentario inferior
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión revestida por epitelio escamoso estratificado aplanado. Estroma subepitelial fibrolaxo con abundante infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear plasmocitario.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo/ Absceso Apical crónico (K046)
Diagnostico Histológico	QUISTE PERIAPICAL

Tabla 6-13: Caso Clínico 13

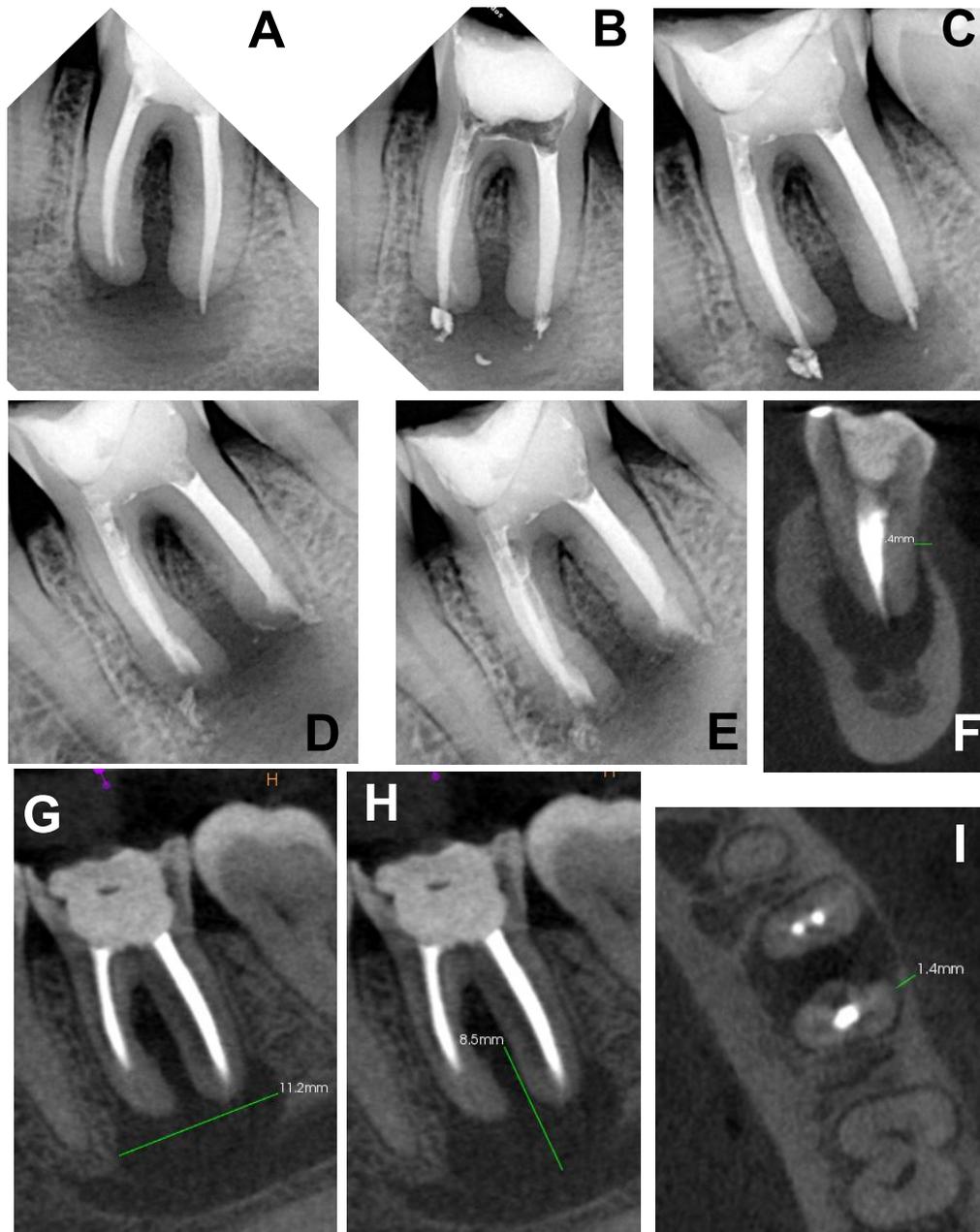


Figura 6-19: Caso Clínico 13. Examen radiográfico.

A. radiografía endodoncia primaria. B. radiografía retratamiento no quirúrgico. C. radiografía control a los 4 meses (persiste molestias). D. radiografía postquirúrgica E. radiografía control 5 meses. Análisis tomográfico: F. plano sagital: zona hiperdensa intraconducto compatible con sobre obturación, zona hipodensa de tamaño considerable, sin perforación de la cortical vestibular. G-H. Plano coronal, zona hipodensa periapical de 11 mm de ancho x 8.5 mm de alto aproximadamente, en relación estrecha con la cortical superior del conducto del nervio dentario inferior. I. corte axial: zona hiperdensa a nivel del tercio apical compatible con material obturador.

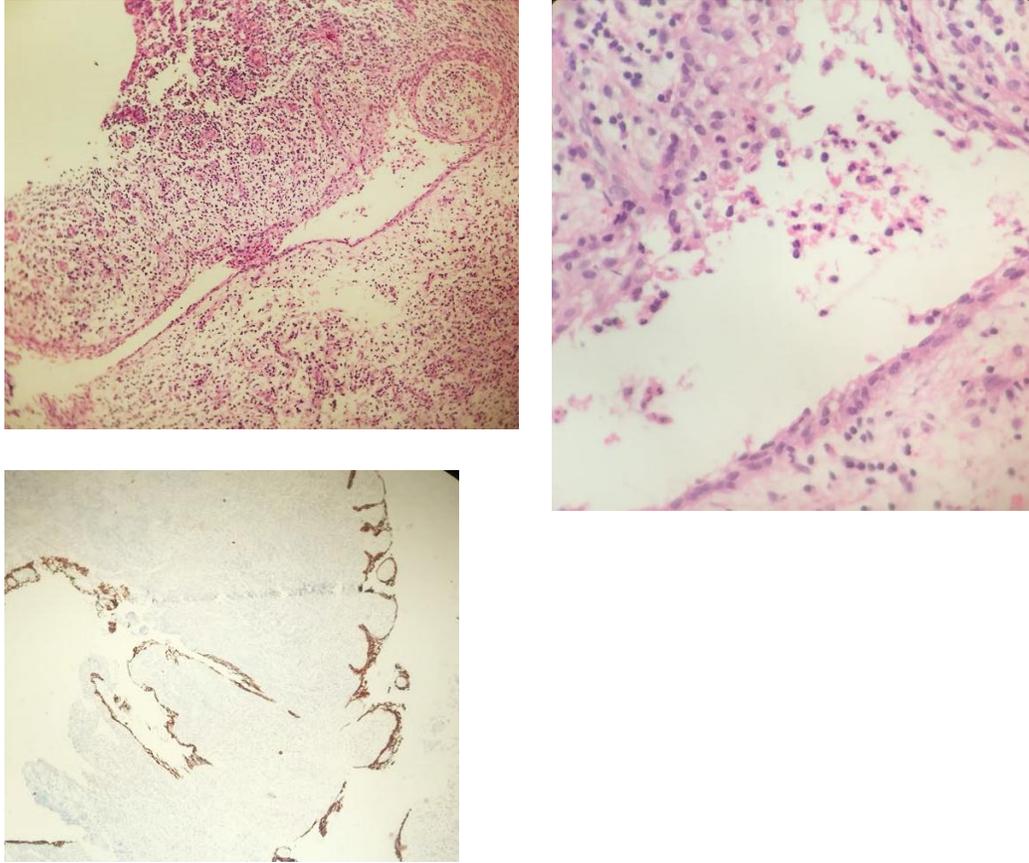


Figura 6-20: Caso Clínico 13. *Análisis histológico*

A-B. Lesión revestida por epitelio escamoso estratificado aplanado estroma subepitelial fibrolaxo con abundante infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear (H&E, 4x). B. aumento del recuadro en A (H&E, 10x). C-D-E. Inmunohistoquímica para la diferenciación epitelial, citoqueratina CK AE1-AE3, (citoqueratina cocktail) marca el epitelio (4x). D. aumento del recuadro en C, se evidencia el epitelio escamoso estratificado y restos epiteliales al interior del tejido conectivo (flecha) (10x). E. aumento del recuadro en D (40x).

CASO CLINICO N° 14	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	64 años
Sexo	F
Diente	17
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente pilar de PPF y retenedor intraradicular adecuadamente adaptados. Tratamiento endodóntico realizado aproximadamente hace 5 años
Motivo de Consulta	Persiste la molestia al masticar
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	+
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	-
Fístula	-
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto compatible
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Tejido fibroso con abundante infiltrado inflamatorio mixto con predominio mononuclear con severa plasmocitosis y espículas óseas desvitalizadas aisladas.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / Periodontitis apical asintomática (K045)
Diagnostico Histológico	GRANULOMA

Tabla 6-14: Caso Clínico 14

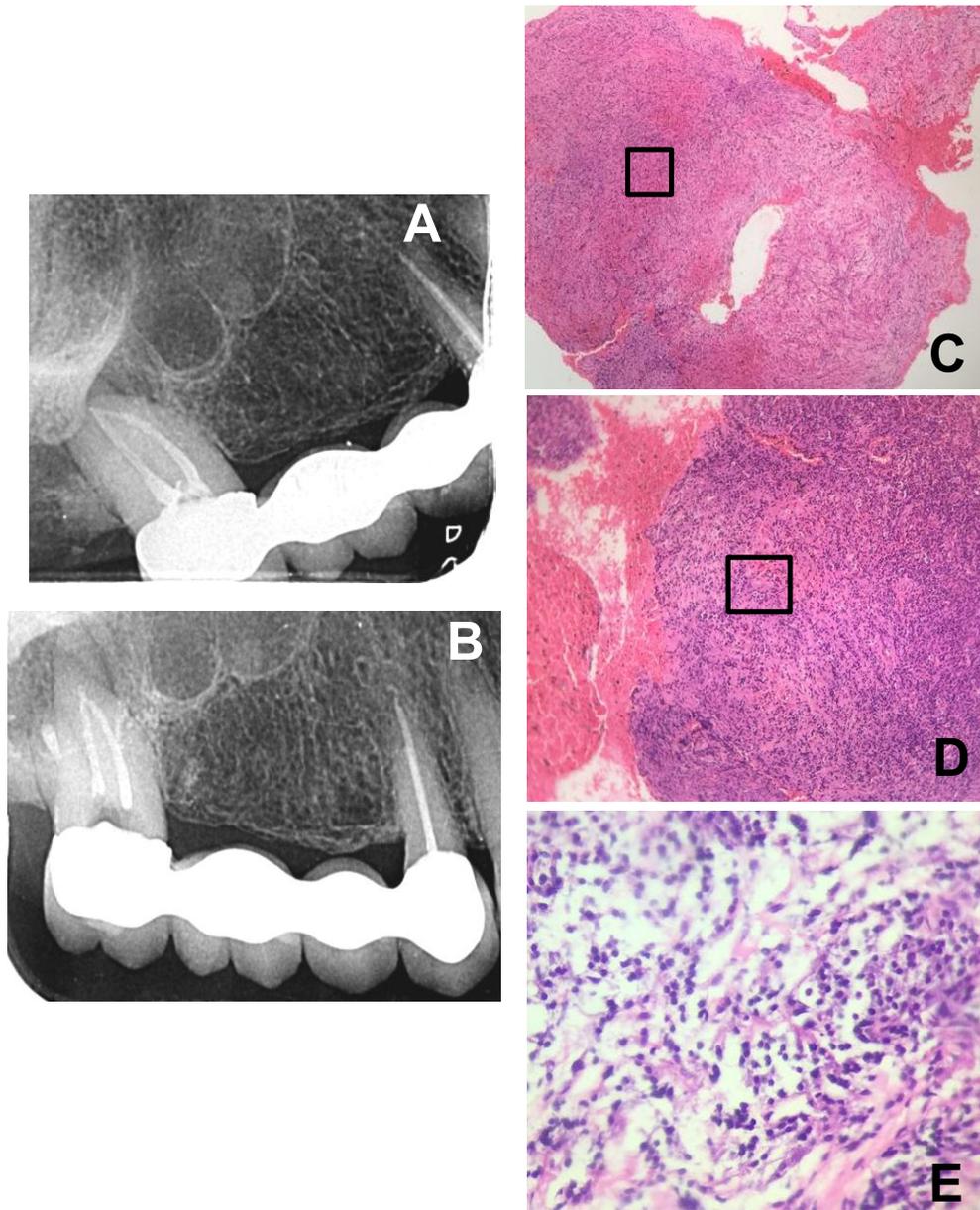


Figura 6-21: Caso Clínico 14. Examen Radiográfico y Análisis Histológico

Examen radiográfico: A. radiografía prequirúrgica. B. radiografía postquirúrgica. Análisis histológico: C. presencia de abundante tejido fibroso con abundante infiltrado inflamatorio mixto (H&E, 4x). D. Mayor aumento (H&E10x) en (C).E. infiltrado mononuclear con severa plasmocitosis y abundantes vasos sanguíneos (H&E ,40x)

CASO CLINICO N° 15	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	68 años
Sexo	F
Diente	12
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente tratado endodónticamente hace 10 años aproximadamente, y abscesos recurrentes, el ultimo sucedido hace dos meses. Diente con restauración polimérica adaptada y sensibilidad positiva en dientes 11 y 23
Motivo de Consulta	Persiste la molestia al masticar y dolor a la palpación.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	+
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto compatible con material obturador endodóntico. Se observa homogeneidad de la obturación, aunque su longitud es corta debido a la dilaceración radicular en tercio apical. Imagen radiolúcida circunscrita al periápice de diente 12.
Análisis tomográfico	zona hipodensa de tamaño considerable 9mm x 8,4 aproximadamente en zona periapical diente 12, con perforación de la cortical palatina
Análisis histológico microscópico	.se observa lesión representada por abundante componente inflamatorio misto con zonas de abscedación, presencia de abundantes colonias bacterianas, actinomices, y espículas óseas desvitalizadas.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / Absceso apical crónico (K046)
Diagnostico Histológico	OSTEOMIELITIS

Tabla 6-15: Caso Clínico 15

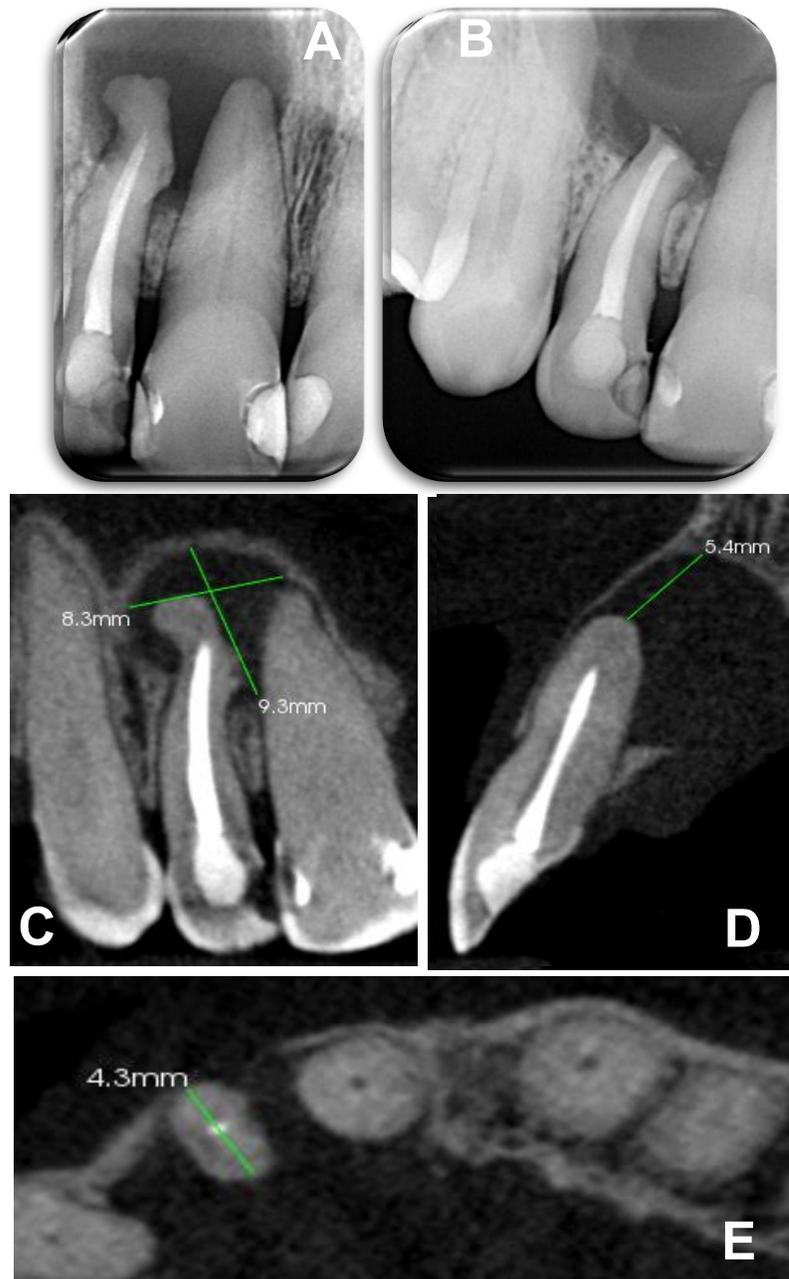


Figura 6-22: Caso Clínico 15. Examen radiográfico.

Examen radiográfico A. radiografía prequirúrgica B. radiografía postquirúrgica. Análisis tomográfico: C. Plano coronal, zona hipodensa periapical de 8,3 mm de ancho x9 mm de alto aproximadamente. Se observa que la dilaceración del tercio apical no ha sido preparada D. plano sagital: zona hiperdensa intraconducto compatible con obturación endodóntica corta con relación al ápice, zona hipodensa de tamaño considerable, con perforación de la cortical palatina. E. corte axial: zona hiperdensa a nivel del tercio apical compatible con material obturador.

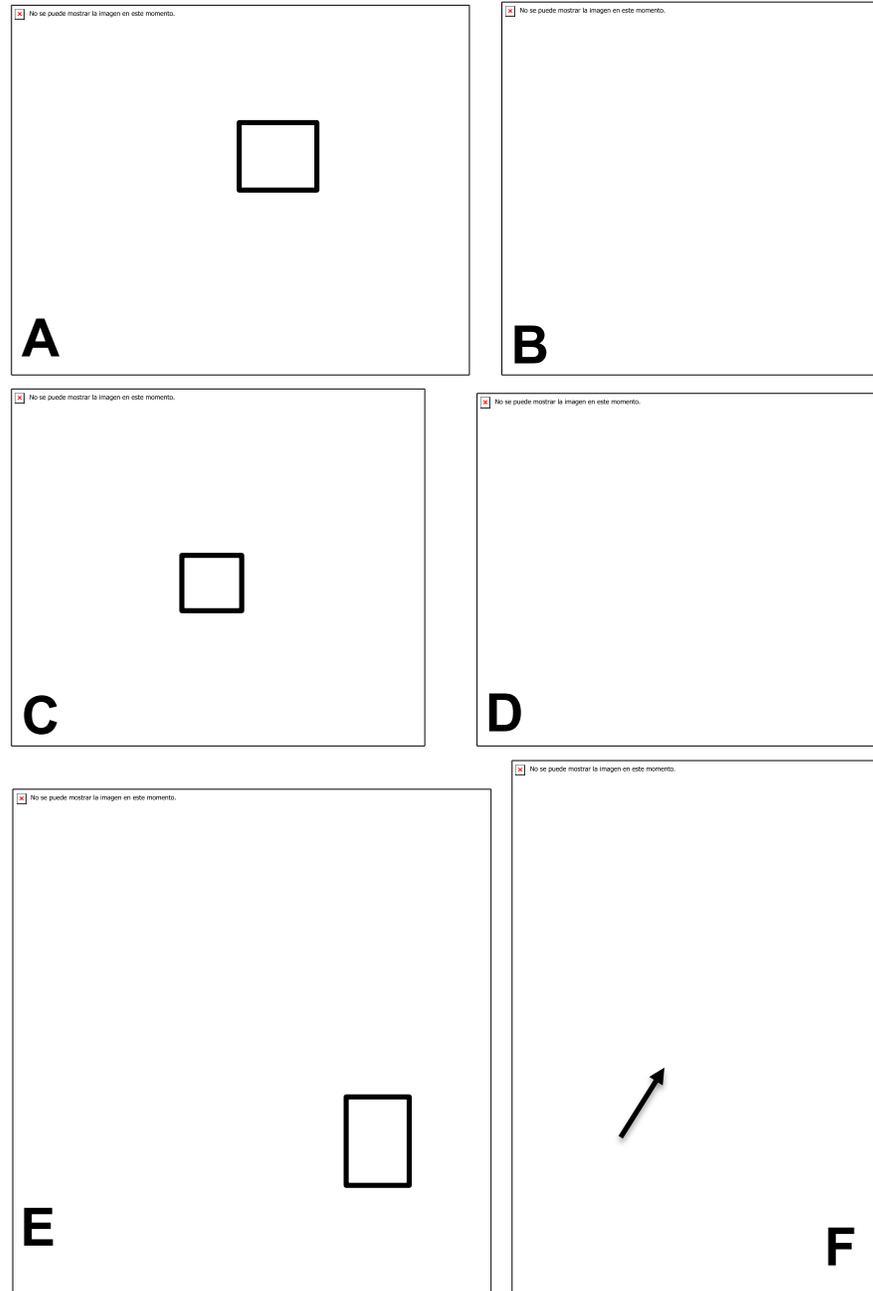


Figura 6-23: Caso Clínico 15. *Análisis histológico*

A. *infiltrado inflamatorio mixto con zonas de abscedación (H&E 10x). B. imagen aumentada del recuadro A mayor aumento (H&E, 40x) abundante infiltrado inflamatorio crónico y con vasos sanguíneos. C. Tinción negativa para Gram+ (4x). D. mayor aumento en C tinción negativa para Gram+ (40x). E-F. Tinción Acido periódico de Schiff (PAS) negativa para presencia de hongos (PAS, 10x). F. aumento del recuadro en E, muestra colonias de Actinomyces (A.A)(flecha) (40x).*

CASO CLINICO N° 16	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	53 años
Sexo	F
Diente	11
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente con corona y retenedor intraradicular individual bien adaptados. Cirugía endodóntica realizada hace más de 10 años.
Motivo de Consulta	Persiste la molestia al masticar y dolor a la palpación.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	+
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	2
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	4 mm
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto compatible con material obturación endodóntico y retenedor intraradicular. Zona radiolúcida circunscrita al periápice de diente 11 con zonas radiopacas en la luz de la lesión (aparentemente residuos de amalgama). Pérdida ósea horizontal de la cresta.
Análisis tomográfico	Imagen hipodensa de 5 mm x 5 mm aproximadamente en relación con periápice de diente 11, con zonas hiperdensas compatibles con extrusión de material obturador.
Análisis histológico microscópico	Se observa tejido conectivo fibroso denso carente de componente inflamatorio.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / Absceso apical crónico (K046)
Diagnostico Histológico	CICATRIZ FIBROSA PERIAPICAL

Tabla 6-16: Caso Clínico 16

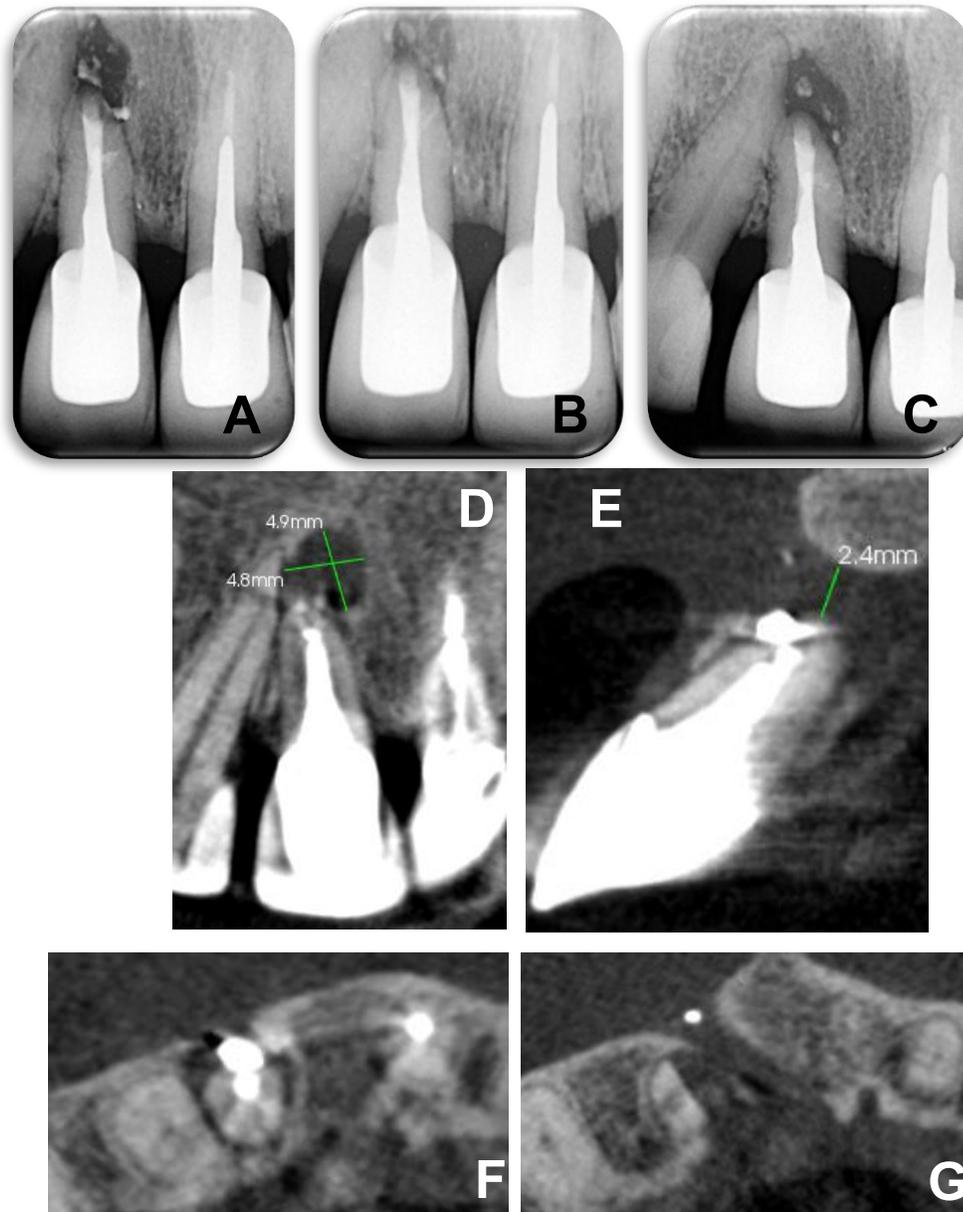


Figura 6-24: Caso Clínico 16. *Examen radiográfico*

A. radiografía inicial prequirúrgica. B. radiografía postquirúrgica. C. radiografía control a los 2 meses. Examen tomográfico: D plano coronal: zona hiperdensa intraconducto compatible con material obturador y cervical con retenedor intraradicular, zona hipodensa de tamaño (5 mm x 4.8 mm aproximadamente). E. plano sagital, zona hipodensa periapical que perfora únicamente la cortical vestibular, altura de la lesión 2.4mm desde el ápice radicular. F. corte axial: zona hiperdensa a nivel del tercio apical compatible con de obturación y franja hipodensa compatible con una línea de fractura (flecha). G. corte axial: zona hiperdensa excéntrica al eje del conducto compatible con amalgama usada como material de obturación.

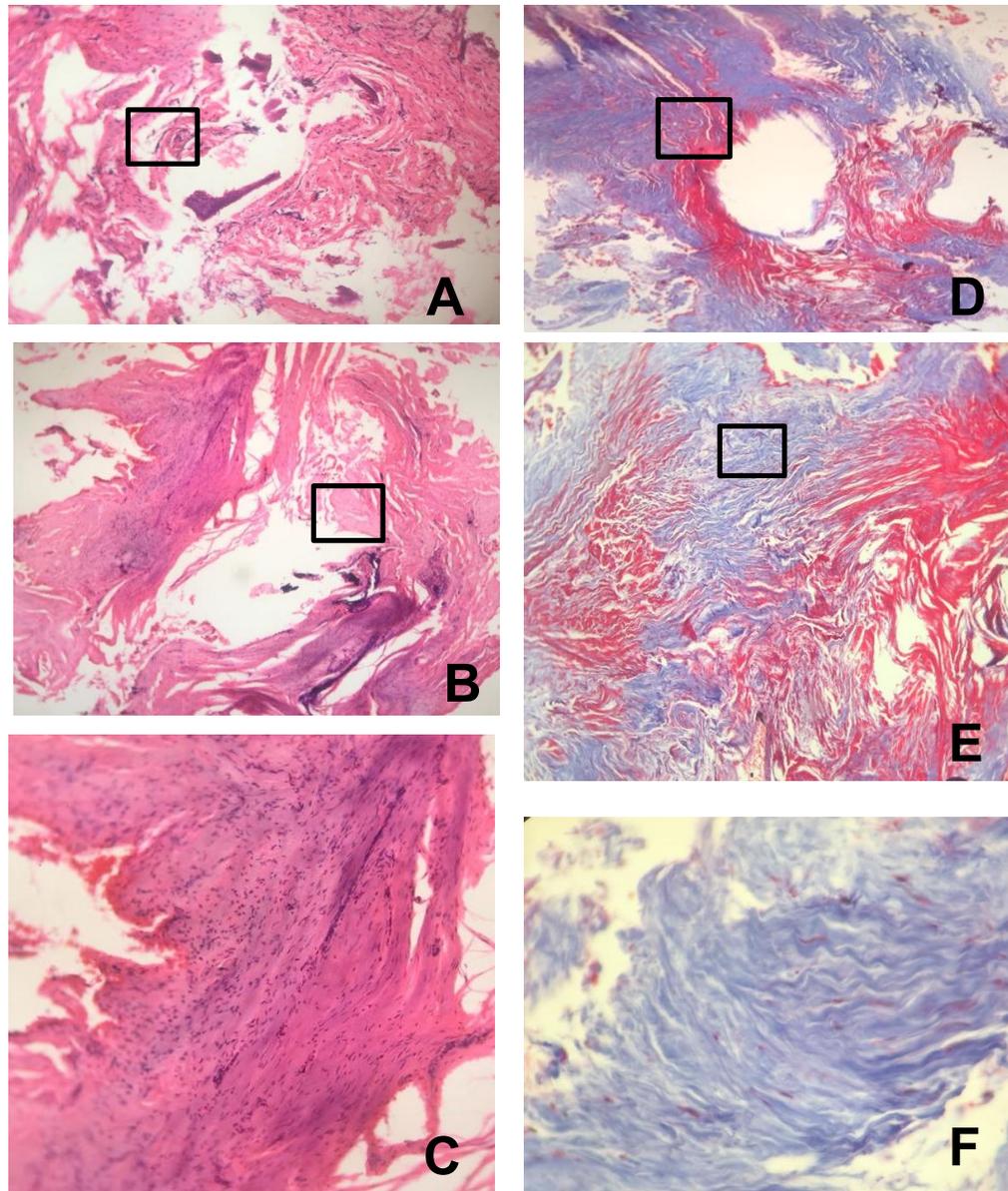


Figura 6-25: Caso Clínico 16. *Análisis histológico.*

A-B-C. Tejido conectivo fibroso denso carente de componente inflamatorio (H&E, 4x) B. aumento del recuadro en A (H&E, 10x) C. aumento del recuadro en C (40x). D-E-F coloración Tricrómico de Masson (TM), usada para la tinción de fibras colágeno (azul), fibras musculares (rosa,) y eritrocitos (rojo) (4x). E. aumento el recuadro en D (10x). F. aumento del recuadro en E (40x)

CASO CLINICO N° 17	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	70 años
Sexo	F
Diente	21
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente con corona y retenedor intraradicular individual bien adaptado. Tratamiento endodóntico supuestamente realizado hace 2 años aproximadamente.
Motivo de Consulta	Persiste la molestia al masticar
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	+
Percusión	-
Movilidad	1
Dolor a la palpación	-
Fístula	-
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto compatible con retenedor intraradicular. Hasta tercio medio. No se observa radiopacidad en tercio apical compatible con tratamiento endodóntico previo. Leve radiolucidez en ápice de diente 21
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Lesión revestida por epitelio escamoso estratificado, altamente acantósico. Estroma subepitelial fibroblástico con abundante infiltrado inflamatorio crónico predominio mononuclear. Presencia de espículas óseas desvitalizadas.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / periodontitis apical asintomática (K045)
Diagnóstico Histológico	QUISTE PERIAPICAL

Tabla 6-17: Caso Clínico 17

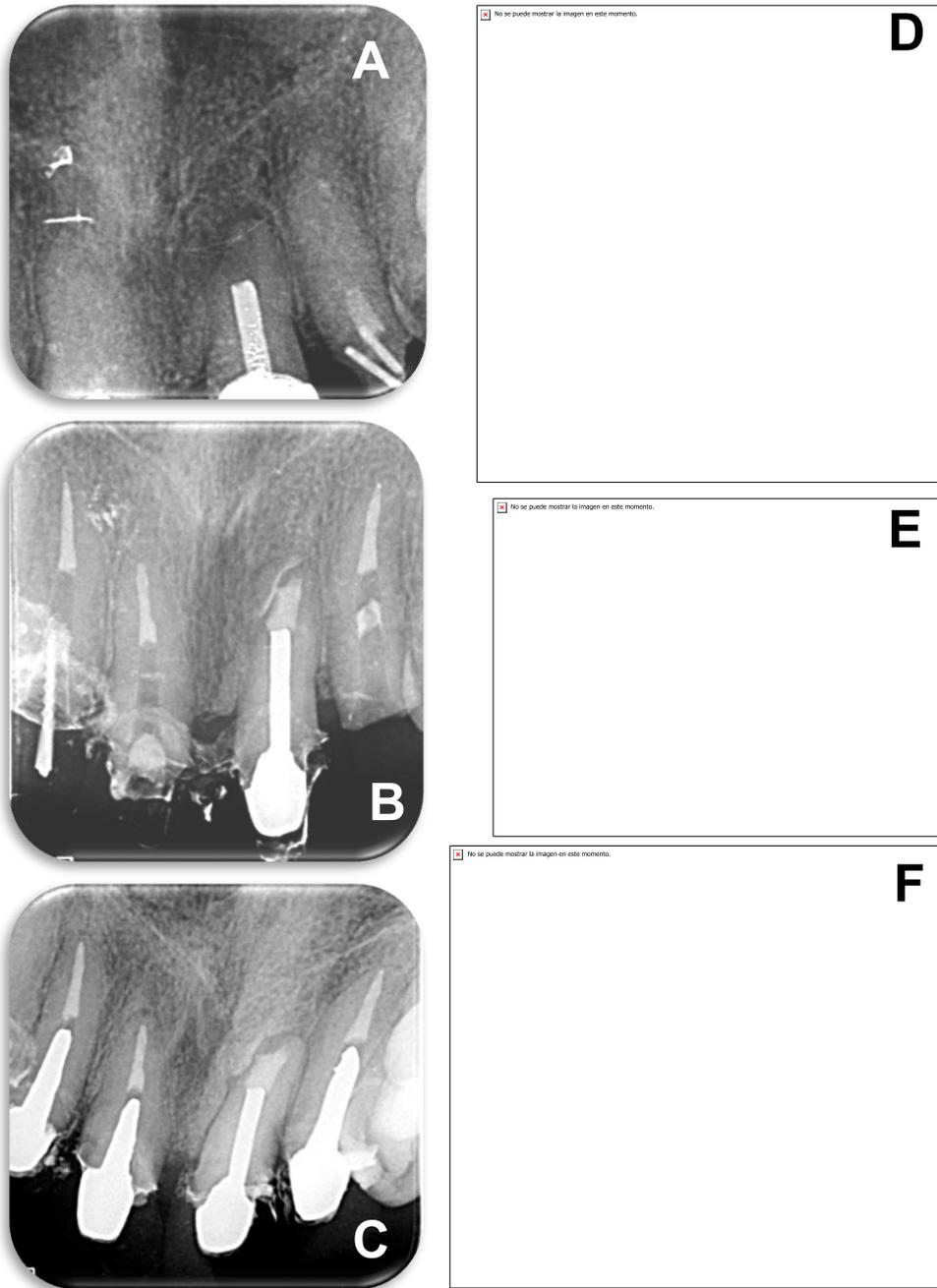


Figura 6-26: Caso Clínico 17. Examen Radiográfico y Análisis Histológico

Examen radiográfico: A. radiografía prequirúrgica, se observa la ausencia de material obturador en diente 21 con retenedor intraradicular. B. radiografía postquirúrgica. Análisis histológico: D. lesión revestida por epitelio escamoso estratificado, altamente acantósico (H&E, 4x), E. epitelio y estroma subepitelial fibrohialinizado con abundante infiltrado inflamatorio crónico de predominio mononuclear (H&E, 40x). F. abundante infiltrado inflamatorio linfocitario y presencia de espículas óseas desvitalizadas (H&E, 10).

CASO CLINICO N° 18	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	74 años
Sexo	F
Diente	11
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente con corona adaptada, tratamiento endodóntico previo realizado hace 2 años aproximadamente. Sin signos y síntomas de inflamación
Motivo de Consulta	Persiste leve molestia al masticar y dolor a la palpación.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	+
Dolor a la Masticación	+
Percusión	-
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	-
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	5 mm MV
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto compatible con obturación endodóntica. Zona radiopaca en tercio coronal y medio intraconducto. Imagen radiolúcida apicolateral circunscrita al diente 11. Pérdida ósea vertical de 4 mm aproximadamente por mesial
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión revestida por epitelio escamoso estratificado acantósico. Estroma subepitelial fibro-hialinizado, con abundante componente inflamatorio crónico mononuclear de predominio linfo-plasmocitario y espículas óseas desvitalizadas.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / absceso apical crónico (K046)
Diagnostico Histológico	QUISTE PERIAPICAL

Tabla 6-18: Caso Clínico 18

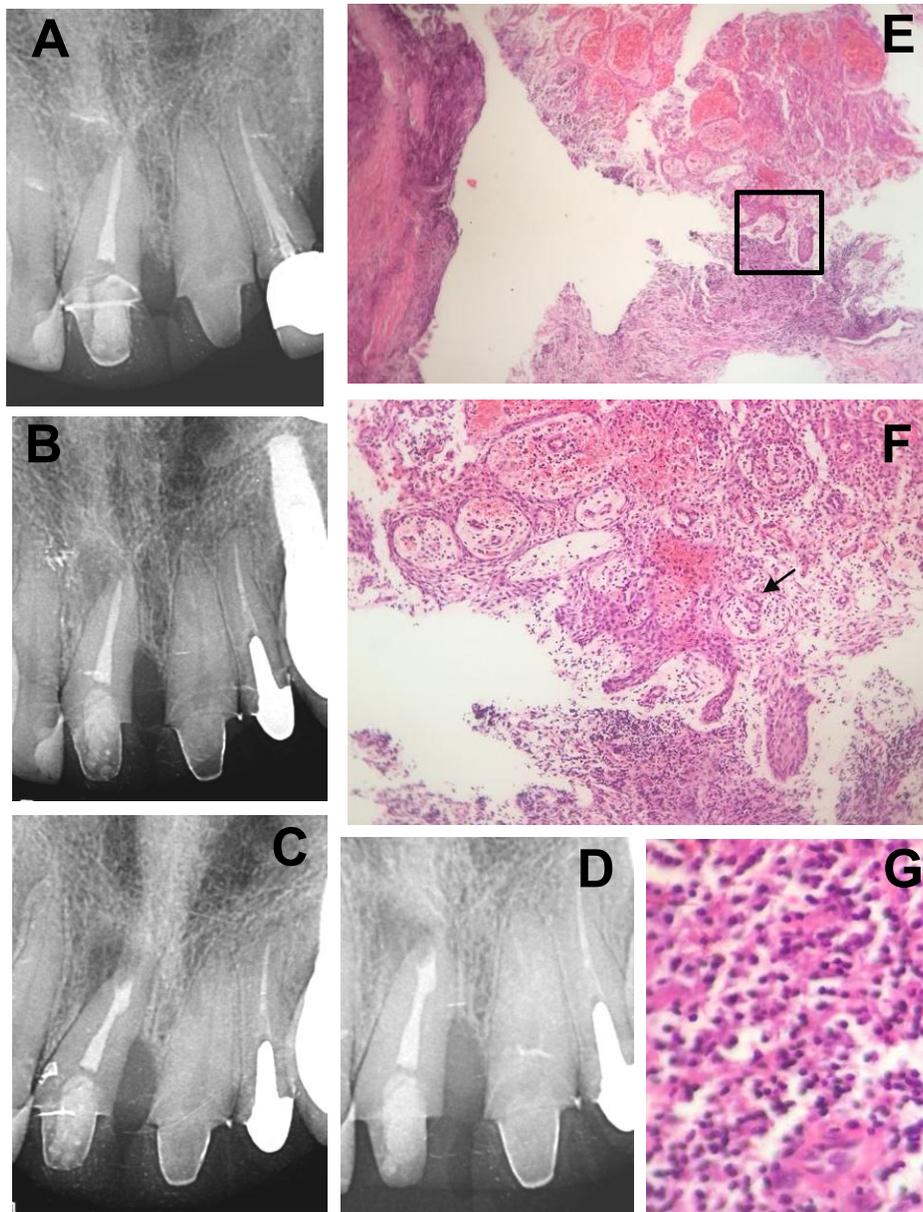


Figura 6-27: Caso Clínico 18. Examen Radiográfico y análisis histológico.

Examen radiográfico: A. radiografía posterior a la endodoncia primaria B. radiografía control donde se evidencia radiolucidez apicolateral al diente 11. C. radiografía posquirúrgica. D. Radiografía control a los 3 meses. Análisis histológico: E. estroma de tejido conectivo laxo con presencia de numerosos vasos sanguíneos dilatados (flecha) y focos abundantes de tejido inflamatorio crónico vascularizado (H&E, 4x) F. aumento del recuadro en E fragmentos aislados de revestimiento epitelial (H&E, 10x). G. aumento del recuadro en E presencia de abundante tejido inflamatorio crónico predominio mononuclear (H&E, 40x).

CASO CLÍNICO N° 19	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	74 años
Sexo	M
Diente	27
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente con obturación en resina oclusal extensa. Tratamiento endodóntico primario realizado hace 9 meses
Motivo de Consulta	Persiste la molestia al masticar. Drenaje por surco vestibular
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	+
Dolor a la Masticación	-
Percusión	-
Movilidad	1
Dolor a la palpación	-
Fístula	+
Inflamación Intraoral	+
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto (3) compatible con obturación endodóntica. Zona radiolúcida extensa circunscrita al periápice del diente 27. No se observa perdido óseo de la cresta.
Análisis tomográfico	Imagen hipodensa extensa que perfora cortical vestibular en el periápice del diente 27
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión revestida por epitelio escamoso estratificado acantósico. Estroma subepitelial fibro-hialinizado con abundante infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / absceso apical crónico (K046)
Diagnostico Histológico	QUISTE PERIAPICAL

Tabla 6-19: Caso Clínico 19

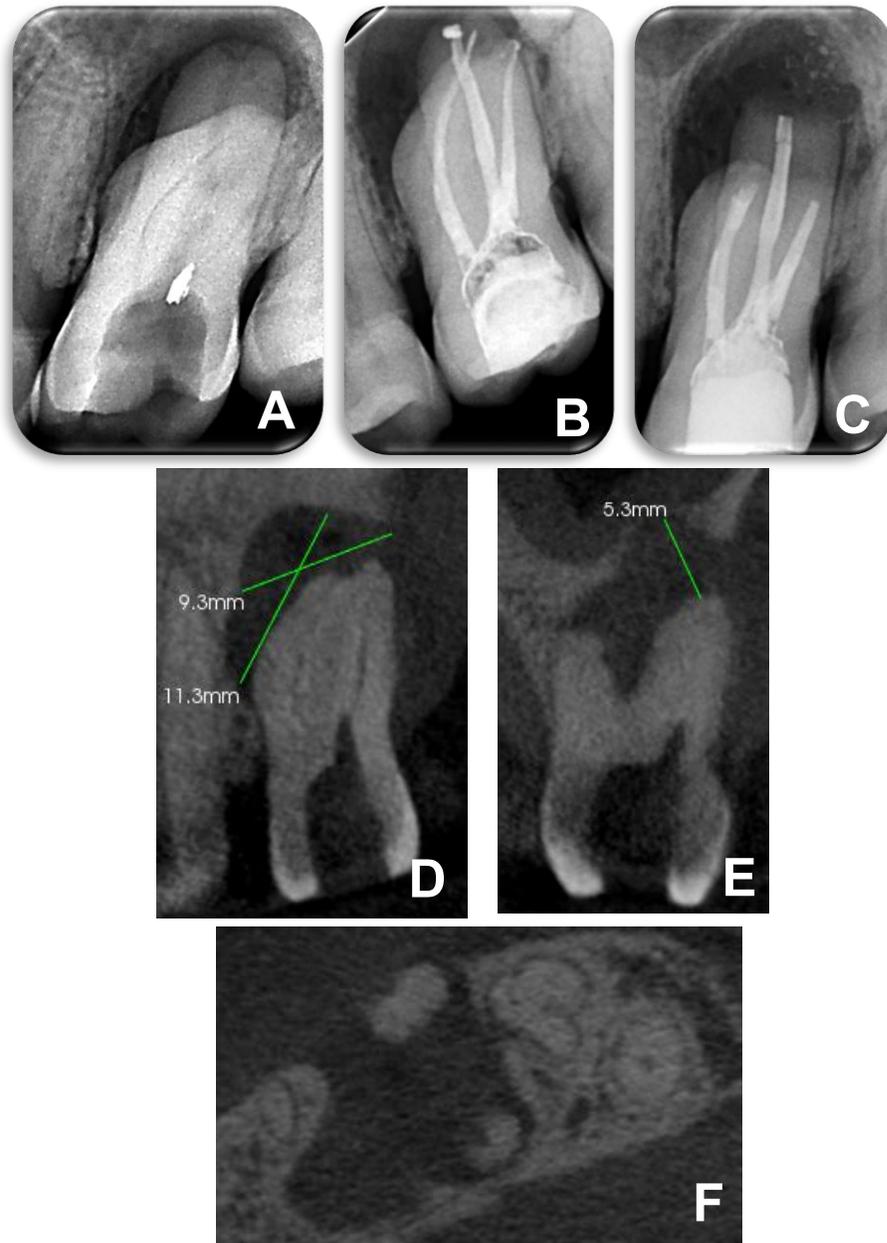


Figura 6-28: Caso Clínico 19. *Examen radiográfico*

A. radiografía inicial sin terapia endodóntica. B. radiografía posterior a la endodoncia primaria. C. radiografía postquirúrgica. Examen tomográfico: D plano coronal: zona hipodensa de tamaño (11.3 mm x 9 mm aproximadamente), zona hipodensa profunda en la corona E. plano sagital, zona hipodensa periapical que perfora únicamente la cortical vestibular, altura de la lesión 5.3mm desde el ápice radicular. F. corte axial: zona hipodensa compatible con lesión periapical de 13 mm de ancho aproximadamente.

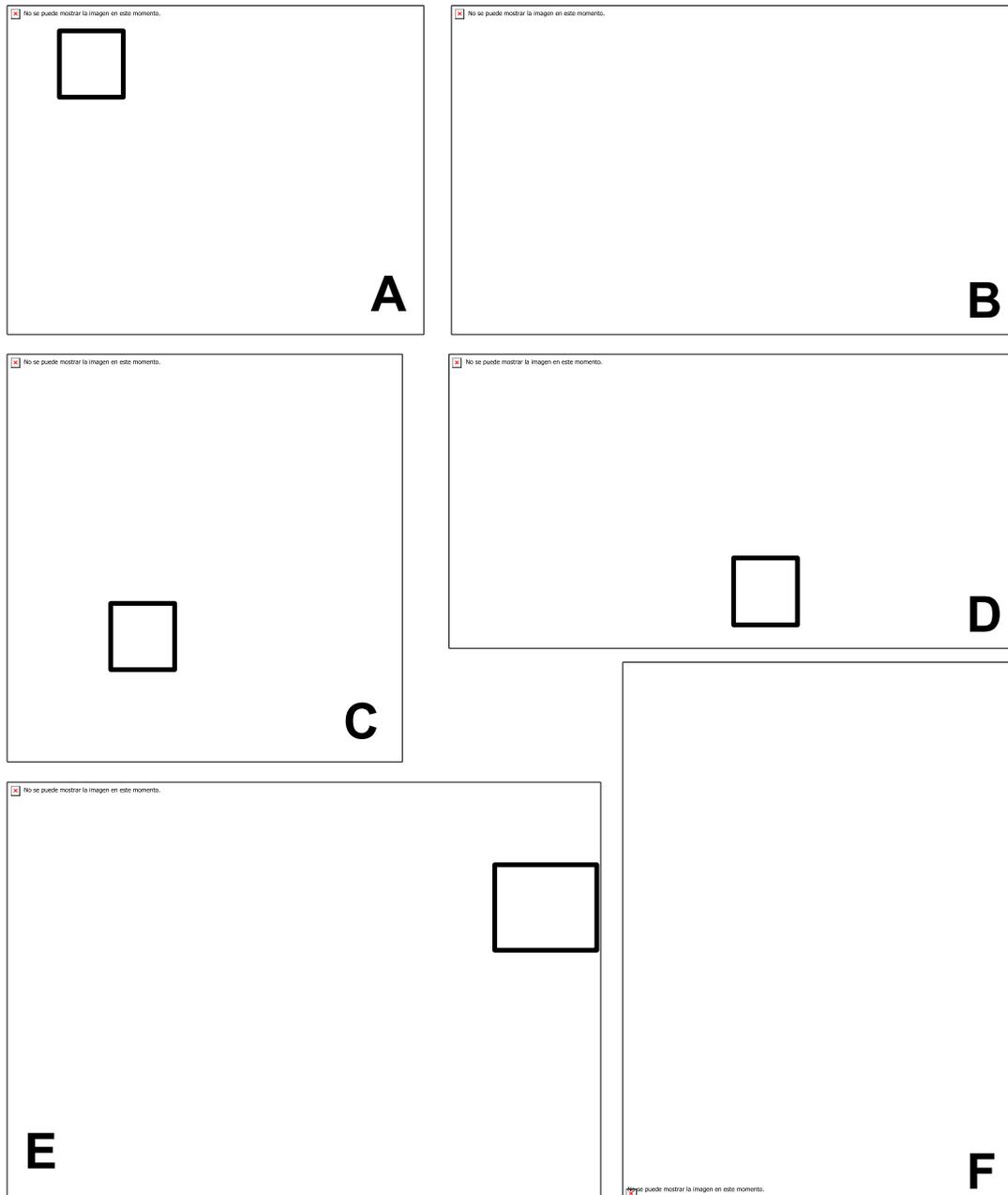


Figura 6-29: Caso Clínico 19. *Análisis histológico*

A. se observa lesión revestida por epitelio escamosos estratificado, acantósico, con estroma subepitelial fibrohialinizado con abundante infiltrado inflamatorio linfo-plasmocitario (H&E, 10x). B aumento de la imagen del recuadro en A (H&E, 40x). C-D-E-F. Inmunohistoquímica para la diferenciación epitelial, citoqueratina CK AE1-AE3, (citoqueratina cocktail) marca el epitelio (4x). D. aumento del recuadro en C, se evidencia el epitelio escamoso estratificado y restos epiteliales al interior del tejido conectivo (10x). E. aumento del recuadro en D (40x). F. aumento del recuadro en E (100x).

CASO CLINICO N° 20	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	29 años
Sexo	F
Diente	12
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Tratamiento ortodóntico hace 5 años. Diente presenta resina extensa por vestibular. Tratamiento endodóntico primario realizados hace 15 meses en diente 12. Sin evidencia de mejoría clínica y radiográfica.
Motivo de Consulta	Persiste la molestia al masticar y drenaje por el surco
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto compatible con obturación endodóntica, con adecuada calidad en homogeneidad y longitud. Zona radiolúcida apical circunscrita al periápice del diente 12
Análisis tomográfico	zona hipodensa de tamaño 9.4 mm x 7.3 mm aproximadamente relacionada al periápice de diente 12, con perforación de la cortical vestibular
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión con estroma fibro-hialinizado, con abundante infiltrado inflamatorio mixto, principalmente plasmocitario, trabéculas óseas desvitalizadas y hemorragia.
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / Absceso apical crónico (K046)
Diagnostico Histológico	GRANULOMA

Tabla 6-20: Caso Clínico 20

Figura 6-30: Caso Clínico 20. *Examen radiográfico*

A. radiografía control de endodoncia primaria 8 meses (persistencia de síntomas clínicos). B. radiografía prequirúrgica C. radiografía postquirúrgica. Examen tomográfico: D plano coronal: zona hiperdensa intraconducto compatible con material, zona hipodensa de tamaño (9.4 mm x 7.3 mm aproximadamente). E. plano sagital, zona hipodensa periapical que perfora únicamente la cortical vestibular, altura de la lesión 5 mm aproximadamente desde el ápice radicular. F. corte axial: zona hipodensa compatible con lesión periapical de 6mm de ancho.

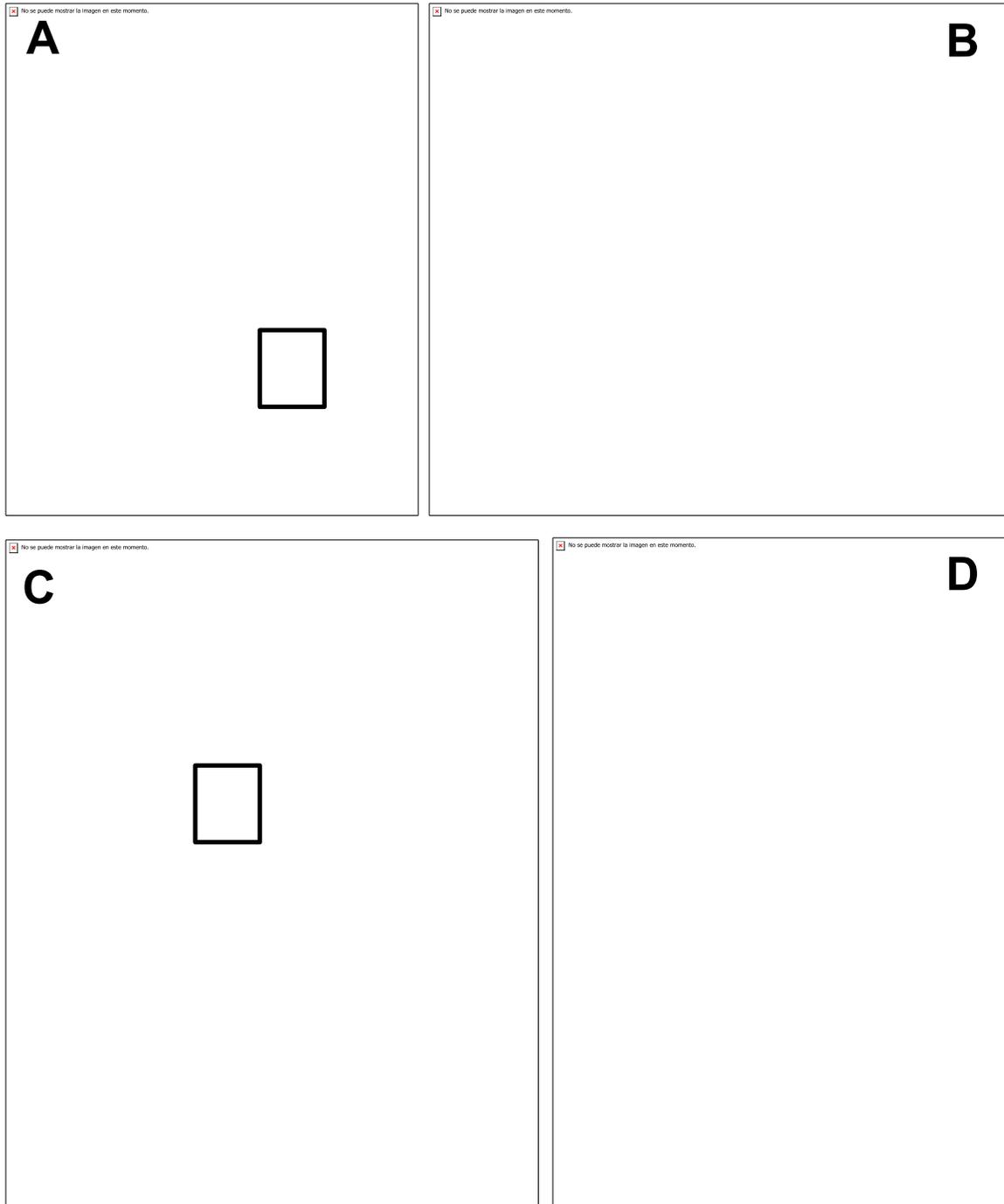


Figura 6-31: Caso Clínico 20. Análisis histológico

A. se observa lesión con estroma fibrohialinizado y tejido de granulación (H&E, 4x) B. aumento del recuadro en A, infiltrado inflamatorio mixto y espículas óseas desvitalizadas (H&E, 40x). C. abundante tejido fibrotico con infiltrado inflamatorio mixto (H&E, 10x) D. aumento el recuadro en C, abundante infiltrado inflamatorio predominantemente plasmocitario (H&E, 100x (H&E,40x).

CASO CLINICO N° 21	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Edad	51 años
Sexo	M
Diente	14
Médicos	ASA I
Medicamentos	No refiere
ANAMNESIS DENTAL	
Antecedentes dentales	Diente con restauración en resina. Tratamiento endodóntico primario realizado hace dos años,
Motivo de Consulta	Persiste la molestia al masticar y dolor a la palpación.
Signo Clínico	Grado
Dolor Espontáneo	-
Dolor a la Masticación	+
Percusión	+
Movilidad	1
Dolor a la palpación	+
Fístula	+
Inflamación Intraoral	-
Inflamación Extraoral	-
Profundidad al Sondaje	-
Análisis Radiográfico	Imagen radiopaca intraconducto compatible con obturación endodóntica, con inadecuada calidad en homogeneidad, aparentemente conducto palatino sin obturar; zona radiolúcida apical circunscrita al periápice del diente 14. Se observa imagen radiopaca diente 15, compatible con retenedor intraradicular con deficiente selle apical.
Análisis tomográfico	No se realizó
Análisis histológico microscópico	Se observa lesión con estroma fibro-hialinizado, abundante infiltrado inflamatorio mixto, principalmente plasmocitario, trabéculas óseas desvitalizadas y focos de hemorragia
Diagnóstico Endodóntico CIE-10	Tratamiento endodóntico previo / absceso apical crónico (K046)
Diagnostico Histológico	GRANULOMA

Tabla 6-21: Caso Clínico 21

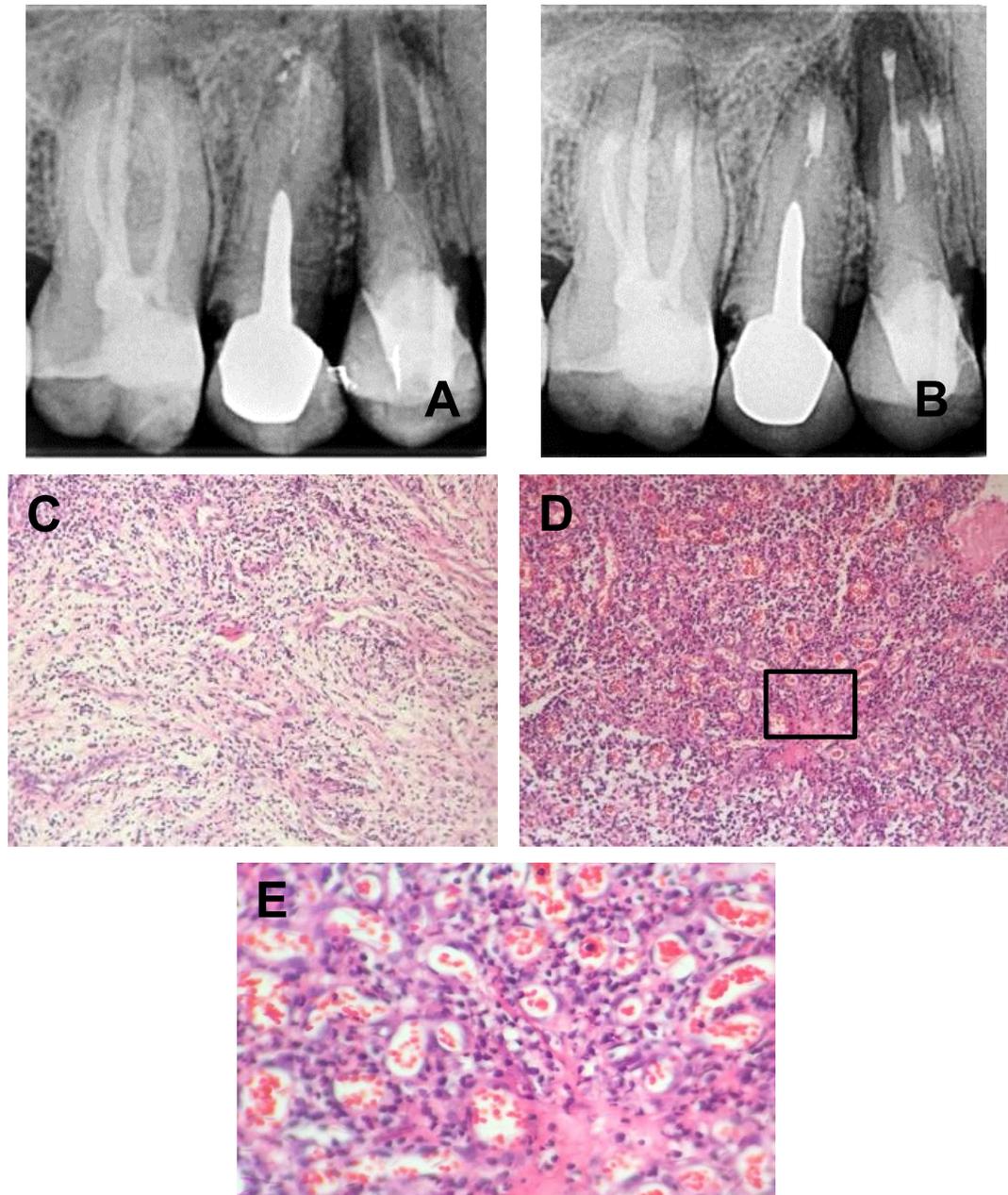


Figura 6-32: Caso Clínico 21. *Examen radiográfico e histológico*

A. radiografía prequirúrgica B. radiografía posquirúrgica dientes 14-15-16. Análisis histológico: C. lesión compuesta por tejido fibrolaxo (H&E, 4x). D. tejido de granulación con abundante infiltrado inflamatorio mixto de predominio plasmocitario (H&E, 10x). E. aumento del recuadro en D (40x).

7. Discusión

Aunque la población de estudio del presente trabajo no es representativa de la población en general, permite obtener datos relevantes sobre las características clínicas, radiográficas, tomográficas e histológicas de las muestras recolectadas de pacientes sometidos a microcirugía endodóntica del Posgrado en Endodoncia de la FOUN, comprendida en el periodo de tiempo entre agosto del 2016 y septiembre de 2017, que presentaron enfermedad periapical persistente, dándonos, indicios de la mayor ocurrencia del tipo de patología periapical posterior al fracaso del tratamiento endodóntico

El grupo de estudio estuvo compuesto por 21 individuos de los cuales se reportó que el 80,9% de la población de estudio fueron mujeres y en menor porcentaje los hombres. Esto podría estar relacionado con la frecuencia e interés de asistencia a los servicios odontológicos, Chocarro (2012) explica que hay diferencias entre hombre y mujeres en cuanto al cuidado e importancia que le dan a la higiene y cuidado bucal .

En cuanto a la edad, Figdor (119) demostró que la prevalencia de la periodontitis periapical se incrementa con la edad, 1 de cada 2 individuos mayores de 50 años experimentan enfermedad periapical, y aumenta gradualmente en personas mayores de 60 años, re reporta que la periodontitis se incrementa en un 62%. En el presente estudio se reporta que los individuos mayores a 50 años presentaron patología periapical y aumento en pacientes mayores a 50 años.

Según el tipo de diente y localización de diente, la mayoría de las lesiones periapicales según un estudio realizado por Nohuhara y del Rio (120) , encontraron mayor prevalencia de lesiones periapicales en la región anterior del maxilar superior con un 47.3%, seguido de la región posterior del maxilar superior 28.7%, la región posterior del maxilar inferior 15.3% y por último la región anterior del maxilar inferior 8,7%. Estos hallazgos están en concordancia con Spatafore y col (121), quienes encontraron 46,5% de las lesiones en dientes antero-superiores, 20,7% en dientes postero-superiores, 18,3% en dientes postero- inferiores, y 14,28% en dientes antero-inferiores. En comparación con nuestra investigación, encontramos que la zona más intervenida quirúrgicamente por presentar persistencia de la lesión periapical fueron los incisivos, laterales y caninos superiores.

Las características clínico radiográficas de las lesiones periapicales de origen endodóntico deben su manifestación al tipo y características de la microflora bacteriana que las colonizan. No existe un procedimiento adecuado ya sea clínico o radiográfico que permita establecer el diagnóstico preciso de las distintas lesiones apicales. El estudio histopatológico de las muestras obtenidas es quien finalmente determina el diagnóstico correcto.

El tamaño de lesiones parece ser un factor de estudio relevante, pues en investigaciones actuales, varios autores como Soares y col(122) y, Walker y col (123), establecen que las lesiones periapicales con diámetro radiográfico de 2 cm o más, por lo general corresponden a quistes. Ricucci y col (124) compararon la presencia de zona radiopaca con los resultados histológicos en 60 especímenes de lesiones periapicales, y concluye que el diagnóstico no puede ser basado únicamente en examen radiográfico. Estudios similares como el de Zain y col (125), después de analizar 70 lesiones, nueve con imagen radiopaca extensa, solo 2 fueron quistes. Concluyen que la presencia solo de imagen radiopaca no es suficiente para diferenciar un quiste de un granuloma. En nuestra investigación no tomamos la variable tamaño de la lesión como predictor de presencia o no de quiste.

Estudios realizados por Seltzer y col (126), han demostrado que los factores etiológicos de las lesiones periapicales de origen endodóntico son la necrosis del tejido pulpar, tratamientos endodónticos sin adecuado sellado apical, falta de limpieza y desinfección de la totalidad del sistema de conductos radiculares.

La literatura contiene diferencias significativas en relación a los resultados histológicos de lesiones periapicales con la prevalencia de granulomas en un rango del 9%(127) al 87%(128), y la ocurrencia de quistes entre un 7%(129) a un 59%(130).

Estudio publicado por Carrillo y Peñarrocha (131), de un total de 70 especímenes obtenidos de cirugía periapical, reportaron que la lesión periapical más frecuentemente observada fue el granuloma periapical 65.7% seguida de la cicatriz apical 25,7%, y por último quiste periapical 8.65 %. En comparación con nuestro estudio, de un total de 21 muestras analizadas con coloración básica de hematoxilina y eosina, los hallazgos se componen de 42,8% granulomas, 38% quistes periapicales, 14,2% osteomielitis, 4,7% cicatriz apical.

Nair y col (132) , de 256 especímenes estudiados encontraron 35% correspondían con absceso periapical, 50% de granulomas, y un 15% de quistes periapicales, en contraste con nuestra serie de casos no encontramos absceso periapicales y si una mayor frecuencia de quistes y osteomielitis.

La discrepancia en la literatura puede ser debido a diferentes criterios histológicos usados en los estudios. Por ejemplo Ricucci y col (133), establecen un diagnóstico de quiste, observando la presencia de una cavidad completa o parcialmente delimitada por epitelio, encontrando epitelio escamoso celular en 21 de las 50 lesiones analizadas, de las cuales únicamente 16 se diagnosticaron finalmente como quistes.

El procedimiento de microcirugía apical debe ser considerado como el último recurso cuando el retratamiento ortogrado es poco favorable, y no hay certeza de obtener mejores resultados, o en casos en los que exista una adecuada rehabilitación del diente tratado endodónticamente, que impida la remoción de retenedor intraradicular y coronas bien adaptadas, para realizar el retratamiento ortogrado, y también evitar sobrecostos al paciente.

La tasa de éxito para tratamiento endodóntico quirúrgico, se reporta en un 75% - 94%. esta diferencia radica principalmente en los recientes avances científicos y tecnológicos en cuanto a técnicas y materiales biocompatible que aumenten la tasa de éxito de la cirugía apical(134). Con una tasa de funcionalidad del 84,4% aunque la tasa de éxito disminuye con el tiempo, y más aún cuando es una segunda intervención quirúrgica (disminución del 5-27% en éxito).

La evidencia sugiere que los dientes tratados quirúrgicamente tiene un mayor éxito inicial que los retratamiento no quirúrgicos, sin embargo, se observó que el éxito disminuye para la cirugía endodóntica con el tiempo, inversamente, se observó un aumento en el éxito para los dientes retratados no quirúrgicamente conduciendo a una mayor tasa de éxito comparado con la cirugía endodóntica a mayores periodos de tiempo de seguimiento(135).

La ocurrencia de recurrencia de la patología periapical después del tratamiento quirúrgico se ha reportado ser del 5% - 25% en casos con aparente cicatrización dentro de los primeros 4 años de seguimiento(136). Aunque estos porcentajes, están dados por estudios realizados con un protocolo quirúrgico que no incluye magnificación, uso de puntas ultrasónicas, e incluso con materiales en desuso de retro- obturación como la amalgama. Recientemente Von Arx y col (137), reportaron que 11.3% de los dientes tratados quirúrgicamente valorados como sanos al año sufrieron una regresión hacia no sanos a los 5 años de seguimiento. Por otro lado 17.2% de los dientes valorados como no sanos al 1er año,

progresaron a sanos al 5to año de seguimiento. Song y col (138), realizaron una evaluación a 10 años, de los casos de los casos clasificados como exitosos al año de la intervención. Aproximadamente un 6,7% presento una regresión en la cicatrización periapical a un periodo corto de seguimiento. Ellos afirman que resultados a largo plazo de más de 6 años no son menos favorables que los resultados a corto plazo.

8. Conclusiones

- Los pacientes sometidos a microcirugía endodóntica por presencia de patología periapical post tratamiento en su mayoría fueron mujeres, individuos mayores a 50 años de edad donde los dientes más tratados endodónticamente fueron los dientes anteriores del maxilar superior.
- La patología periapical más prevalente de los dientes sometidos a microcirugía endodóntica por enfermedad apical post tratamiento, fue el absceso apical crónico, seguida de la periodontitis apical asintomática, sin embargo, en el presente estudio no se encuentra relación directa entre el diagnóstico clínico, características clínicas como tamaño de la lesión y el diagnóstico histológico definitivo.
- El diagnóstico histopatológico más frecuente fue el granuloma, con abundante infiltrado mononuclear y plasmocitario, con espículas óseas desvitalizadas, seguido del quiste periapical, con epitelio escamoso estratificado acantósico. Cabe resaltar que los diagnósticos menos frecuentes a nivel histológico fueron las lesiones tipo osteomielitis (3 casos), y cicatriz periapical (1 caso) las cuales fueron diferenciadas mediante el uso de tinciones histoquímicas.
- Un conocimiento claro y preciso acerca de etiopatogenia de la enfermedad periapical permite realizar un correcto diagnóstico de las patologías periapicales. Las características clínicas y radiográficas no se correlacionan con la histopatología de las lesiones, sin embargo, se hace necesario la implementación de herramientas como el análisis histopatológico para la comprensión del curso de la enfermedad y evolución. Un diagnóstico más preciso permite la implementación de tratamientos más oportunos y adecuados.

9. Recomendaciones

- Se recomienda continuar a futuro con este trabajo, ampliando el tamaño de muestra, para poder llegar a conclusiones que sean estadísticamente significativas.

I. ANEXO A
INFORME DE PATOLGÍA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
SEDE BOGOTÁ
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS Y MEDICINA ORAL
DIRECCIÓN

LABORATORIO DE PATOLOGÍA
Informe de Patología

BIOPSIA

No.

Fecha			Número de Historia		
Nombres y apellidos					
Dirección			Genero	Femenino	Masculino
Edad	Teléfono móvil/fijo				
Remitente				Recibo de caja No.	
Localización de la lesión					
Descripción clínica					
Forma de obtención de tejido					
Diagnóstico clínico presuntivo					
Nombre del docente - Especialista					
Descripción macroscópica					
Descripción microscópica					
Diagnóstico Histopatológico y comentarios					

DRA. CLAUDIA PATRICIA PENA VEGA DDS OMFS
RM. 52.082.189
cppenav@unal.edu.co
Patóloga Oral y Maxilofacial Pontificia Universidad Javeriana
Coordinadora Sección Académica Patología
Facultad de Odontología UN.

II. ANEXO B

**AUTORIZACIÓN PARA
PARTICIPAR EN LA
INVESTTIGACIÓN**

ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO PERIAPICAL DE DIENTES CON PERIODONTITIS APICAL PERSISTENTE, SOMETIDOS A MICROCIRUGIA ENDODONTICA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL POSGRADO DE ENDODONCIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Persona a cargo: Sergio Andrés Ragua A.
Director (a): José Manuel Gonzalez
Codirector: Claudia Patricia Peña

Bogotá, _____ de 201__

Estimado(a) paciente: _____

Identificación del paciente: _____

La siguiente es una invitación a participar en los proyectos de investigación antes mencionados, razón por la cual es importante que lea con atención el presente documento. La participación en los proyectos es de carácter voluntario; mediante éste documento se explican los objetivos del proyecto de investigación; luego de leerlo si tiene alguna duda al respecto o note que no tiene claro algún aspecto pregunte a las personas o director a cargo, y luego de ser aclaradas en caso de aceptar participar en el proyecto, usted deberá firmar el documento.

El objetivo de este proyecto es describir las características histopatológicas de las muestras tomadas de los pacientes con lesiones apicales persistentes y correlacionar los datos histopatológicos obtenidos con la sintomatología presente y las imágenes diagnósticas de cada paciente.

Se realizará un examen clínico inicial, donde sus datos personales y de identificación serán obtenidos, posterior a verificar todos los criterios y determinar que su caso tiene una indicación de cirugía apical, se realizará la toma de una radiografía periapical (de la zona del diente estudio), con esta imagen se analizarán factores básicos relacionados con su diagnóstico.

Durante el procedimiento quirúrgico, se recolectara el tejido periapical para su posterior procesamiento histológico (al microscopio). Es importante que usted sepa que la

recolección de la muestra no representa un procedimiento adicional sino que hace parte de su cirugía.

El procedimiento histológico no tendrá ningún efecto sobre su estado de salud y no generará un costo adicional para usted, se tomarán las medidas pertinentes con el fin de proteger la muestra desde el momento en que es obtenida hasta que se lleva a cabo su procesamiento. En el presente estudio se garantiza que su muestra no será manipulada genéticamente.

En caso de participar en el estudio los investigadores responsables del mismo tendrán acceso a su historia médica y odontológica, y las muestras histológicas se usarán para éstas investigaciones y otras futuras que se requieran. Las muestras y la información serán manejadas de forma confidencial por los autores del proyecto. Toda la información será procesada por estudiantes y profesores de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia; la cual ha otorgado autorización para que la investigación se lleve a cabo. Los resultados de este proyecto de investigación serán publicados y estarán disponibles para investigaciones futuras, pero su nombre o identificación no serán revelados, además logrando con ello un aporte importante en el área de pronóstico de la Endodoncia.

Usted puede realizar todas las preguntas que desee en relación con el estudio, de la misma forma que la participación en este estudio es voluntaria, asimismo puede renunciar a participar en él, sin perjuicio del desarrollo de sus procedimientos terapéuticos.

Si requiere algún contacto, puede hacerlo al siguiente número telefónico: Sergio Andrés Ragua A (**312-3860778**).

Yo, _____ identificado con Doc. Identificación No. _____
acepto participar en la presente investigación después de conocer el objetivo de mi
contribución en la misma y declaro que tengo resueltas todas mis inquietudes.

Firma

Sergio Andrés Ragua Antolinez
Documento de identidad
Encargado del proyecto
Tel. 3123860778

III. ANEXO C

FOLLETO INFORMATIVO

FOLLETO INFORMATIVO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

POSGRADO DE ENDODONCIA

ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO PERIAPICAL DE DIENTES CON PERIODONTITIS APICAL PERSISTENTE, SOMETIDOS A MICROCURUGIA ENDODONTICA




Se presentará un documento con microfotografías de los cortes histológicos, especificando los hallazgos encontrados en cada muestra, como: características tanto macroscópicas y microscópicas del tejido y el tipo de infiltrado celular.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
POSGRADO DE ENDODONCIA
Sergio Andrés Raguá A.
312-3860778
Bogotá 2016



Recuerde que cualquier inquietud puedes comentarla con nosotros personalmente o en los números de contacto

Su participación es totalmente voluntaria y en cualquier momento libremente se puede retirar del estudio sin recibir ninguna sanción.

Agradecemos su participación.

ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO PERIAPICAL DE DIENTES CON PERIODONTITIS APICAL PERSISTENTE, SOMETIDOS A MICROQUIRURGÍA

A continuación le explicaremos en que consiste nuestro proyecto de investigación y los diferentes procesos que Ud. como paciente será sometido si decide autorizar su participación en el.

Antes que nada es importante aclarar que el investigador, hace parte activa de la Universidad Nacional de Colombia, como estudiante del posgrado de endodoncia de la facultad de odontología.



Queremos mediante una serie de casos, describir y caracterizar bajo estudio histológico, las muestras obtenidas de dientes que requieren cirugía endodóntica por presentar lesiones apicales persistentes. Es decir que no mostraron mejoría después de hacer el tratamiento convencional de conductos.

Después que uno de nuestros estudiantes tratantes de endodoncia, luego de realizar un juicio y detallado análisis clínico, y radiográfico, le plantea como mejor opción de tratamiento la cirugía endodóntica.

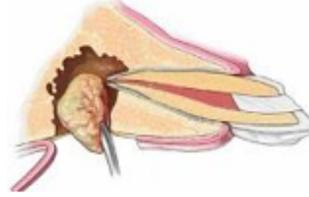


Para el grupo de investigación es importante que haga parte de este proyecto ya que con las muestras obtenidas, podremos describir, que patología periapical es la de mayor prevalencia y qué relación existe con la calidad del tratamiento endodóntico finalizado.

EN QUE CONSISTE EL PROCEDIMIENTO QUIRURGICO Y LA TOMA DE MUESTRA

Una vez ya este programada la fecha de la cirugía, la realizará el estudiante encargado y un docente que supervisará todo el procedimiento. Realizarán la cirugía de manera convencional buscando darle solución a su patología.

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico, se recogerán en un frasco rotulado con su nombre, edad y fecha, **los tejidos removidos durante la intervención.** Con la finalidad de preservarlos de forma adecuada para el procesamiento histológico.



Posteriormente serán llevados a un análisis microscópico para describir los hallazgos encontrados y definir el diagnóstico preciso de la patología apical.

10. Bibliografía

1. Nair PNR. Pathology of Apical Periodontitis. Essential Endodontology, editor. Blackwell Science; 1999. 68-105 p.
2. Trope M. The vital tooth its importance in the study and practice of endodontics. Endod Top. 2003;5:1.
3. Haapasalo M, Endal U, Zandi H CJ. Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions. Endod Top. 2005;10:77.
4. Chugal NM, Clive JM SL. A prognostic model for assessment of the outcome of endodontic treatment: effect of biologic and diagnostic variables. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;9:342.
5. Farzaneh M, Abitbol S, Lawrence HP, Friedman S, Abitbol S, Lawrence HP. Treatment outcome in endodontics: the Toronto Study. Phase 1: initial treatment. J Endod. 2003;29(12):787–93.
6. Nair PN. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. Periodontol 2000. 1977;13(1):121–48.
7. Peters E LM. Histopathologic examination to confirm diagnosis of periapical lesions. J Can Dent Assoc. 2004;69:598–601.
8. Loftus J.J, Keating A.P MBE. Periapical status and quality of endodontic treatment in an adult Irish population. Int Endod J. 2005;38:81–6.
9. L S. The dependence of the results of pulp therapy on certain factors: an analytic study based on radiographic and clinical follow-up examinations. Acta Odontol Scand. 1956;14(1):1–175.
10. FARZANEH M, ABITBOL S, LAWRENCE H, FRIEDMAN S. Treatment Outcome in Endodontics—The Toronto Study. Phase II: Initial Treatment. J Endod [Internet]. 2004;30(5):302–9.
11. Ng Y, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment : systematic review of the literature – Part 1 . Effects of study characteristics on probability of success. 2007;921–39.
12. Song M, Park M, Lee C, Kim E. Periapical Status Related to the Quality of Coronal Restorations and Root Fillings in a Korean Population. J Endod [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;40(2):182–6.
13. Adcock JM, Sidow SJ, Looney SW, Liu Y, McNally K, Lindsey K, et al. Histologic Evaluation of Canal and Isthmus Debridement Efficacies of Two Different Irrigation Delivery Techniques in a Closed System. J Endod [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;37(4):544–8.
14. Ricucci D, Siqueira F. Extraradicular Infection as the Cause of Persistent

- Symptoms : A Case Series. 2014;1–9.
15. Bhullar Kaur R, Bhullar A, Vanaki S, Puranik RS, Sudhakara M, Kamat M. A comparative histopathological & bacteriological insight into periapical lesions: An analysis of 62 lesions from north Karnataka. *Indian J Dent [Internet]. Elsevier Ltd;* 2012;4(4):200–6.
 16. Luna J NA, Santacruz I AX, Palacios C BD MCA. Prevalencia de periodontitis apical crónica en dientes tratados endodónticamente en la comunidad académica de la Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, 2008. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia.* 2009;
 17. Huumonen S, Suominen AL, Vehkalahti MM. Prevalence of apical periodontitis in root filled teeth : findings from a nationwide survey in Finland. 2016;1–8.
 18. Jime A. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. 2004;167–73.
 19. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *Int Endod J.* 2006;39:921–30.
 20. Modulation T. PERIAPICAL INFLAMMATORY RESPONSES. 1998;9.
 21. Reit, C., Bergenholtz, G., & Hørsted-Bindslev P. *Introduction to endodontology.* Oxford: Blackwell Munksgaardn to endodontology; 2003.
 22. Ramachandran PN. Apical periodontitis : a dynamic encounter between root canal infection and host response. 2000;13:121–48.
 23. SIQUEIRA JR, J. F.; LOPES HP. *Treatment of endodontic infections.* Quintessence, editor. London; 2011. 236-84 p.
 24. Chugal N M, Clive J M SL. Endodontic infection: some biologic and treatment factors associated with outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96 81–90. 2003;96(1):81–90.
 25. Riedman SHF. THE SUCCESS OF ENDODONTIC THERAPY - HEALING AND FUNCTIONALITY. 2002;7(5):22–34.
 26. Kerekes K, Tronstad L. Long-term Results of Endodontic Treatment Performed with a Standardized Technique. 1979;5(3):83–90.
 27. Carolina N, Nc CH. Time-course and risk analyses of the development and healing of chronic apical periodontitis in man. 1996;150–5.
 28. Sjogren U, Bjorn H, Sundqvist G, Wing K. Factors Affecting the Long-term Results of Endodontic Treatment. 1990;16(10):498–504.
 29. Sjo U. Cholesterol crystals as an etiological factor in non- resolving chronic inflammation : an experimental study in guinea pigs. *ORAL Sci.* 1998;(5):644–50.

30. Stashenko P. The role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Dent Traumatol.* 1990;6(3):89–96.
31. Kakehashi S, Stanley H FR. The effect of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1965;20:340.
32. Sundqvist GUU. Bacteriological studies of necrotic dental pulps. Umeå University; 1976.
33. Fujii R, Saito Y TY. Characterization of bacterial flora in persistent apical periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(6):502–5.
34. Buonavoglia A, Latronico F, Pirani C et al. Symptomatic and asymptomatic apical periodontitis associated with red complex bacteria: clinical and microbiological evaluation. *Odontology.* 2013;101(1):84–8.
35. Dwyer TG TM. Radiographic and histologic evaluation of the effect of endotoxin on the periapical tissues of the cat. *J Endod.* 1980;7:31–42.
36. Schoenfeld SE, Greening AB GD. Endotoxic activity in periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1982;53(3):82–9.
37. S C. Cohen´s Pathways of the pulp. Kenneth M. Hargreves L h. B, editor. St. Louis, Missouri: El sevier; 2016. 1141 p.
38. He W, Qu T, Yu Q, Wang Z, Lv H, Zhang J, et al. LPS induces IL-8 expression through TLR4 , MyD88 , NF-kappaB and MAPK pathways in human dental pulp stem cells. 2012;1–9.
39. Figdor D. Life as an endodontic pathogen. 2003;3–28.
40. Orstavik D PFT. *Essential Endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis.* 2d ed. Wiley-Blackwell., editor. Philadelphia; 2008.
41. NAIR, PN Ramachandran et al. Therapy-resistant foreign body giant cell granuloma at the periapex of a root-filled human tooth. *J Endod.* 1990;16(12):589–95.
42. Hauman CHJ, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy : a review . Part 1 . Intracanal drugs and substances. 2003;75–85.
43. Jr JFS, Rôças IN. Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. 2008;34(11).
44. Vieira AR, Siqueira F, Ricucci D. Dentinal Tubule Infection as the Cause of Recurrent Disease and Late Endodontic Treatment Failure : A Case Report. 2012;38(2).
45. Siqueira F, Ricucci D. Biofilms and Apical Periodontitis : Study of Prevalence and Association with Clinical and Histopathologic Findings. 2010;36(8):1277–88.

46. Nair PNR. PATHOGENESIS OF APICAL PERIODONTITIS AND THE CAUSES OF ENDODONTIC FAILURES. 2004;15(6):348–81.
47. Sundqvist, G. et al. Degradation of human immunoglobulins G and M and complement factors C3 and C5 by black-pigmented Bacteroides. *J Med Microbiol.* 1985;19(1):85–94.
48. Fabricius L. et al. Influence of residual bacteria on periapical tissue healing after chemomechanical treatment and root filling of experimentally infected monkey teeth. *Eur J Oral Sci.* 2006;114(4):288–285.
49. Waltimo T, Trope M, Haapasalo M OD. Clinical efficacy of treatment procedures in endodontic infection control and one year follow-up of periapical healing. *J Endod.* 2005;31(12):863–6.
50. SJÖGREN, U. et al. Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Int Endod J.* 1997;30(5):297–306.
51. Lin LM, Pascon EA, Skribner J. Clinical , radiographic , and histologic study of endodontic treatment failures. :603–11.
52. Pinheiro ET, Gomes BPFA, Ferraz CCR, Sousa ELR, Teixeira FB. Microorganisms from canals of root-filled teeth with periapical lesions. 2003;
53. Sakamoto M. Molecular analysis of bacteria in asymptomatic and symptomatic endodontic infections. 2006;(30):112–22.
54. Sakamoto, M. et al. Bacterial reduction and persistence after endodontic treatment procedures. *Mol Oral Microbiol.* 2007;22(1):19–23.
55. Vianna ME, Horz HP, Gomes BP CG. In vivo evaluation of microbial reduction after chemo-mechanical preparation of human root canals containing necrotic pulp tissue. *Int Endod J.* 2006;39:484–92.
56. Siqueira JF Jr, Rôças IN, Paiva SS et al. Bacteriologic investigation of the effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine during the endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(1):122–30.
57. Chavez de Paz, L. E.; Molander, A.; Dahlen G. Gram- positive rods prevailing in teeth with apical periodontitis undergoing root canal treatment. *Int Endod J.* 2004;37(9):579–87.
58. Sakamoto M, Jr SJF. Molecular analysis of the root canal microbiota associated with endodontic treatment failures. 2008;275–81.
59. Distel J, Hatton J, Gillespie M. Biofilm Formation in Medicated Root Canals. *J Endod [Internet].* 2002;28(10):689–93.
60. Figdor D, Davies JK, Sundqvist G. Starvation survival, growth and recovery of

- Enterococcus faecalis in human serum. *Oral Microbiol Immunol* [Internet]. 2003;18(4):234–9.
61. Nair PNR. Non-microbial etiology : foreign body reaction maintaining post-treatment apical periodontitis. 2003;114–34.
 62. Rôças IN, Hülsmann M, Siqueira JF. Microorganisms in Root Canal-treated Teeth from a German Population. *J Endod* [Internet]. Elsevier Inc.; 2008;34(8):926–31.
 63. Siqueira JF, Sen BH. Fungi in endodontic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(5):632–41.
 64. Sen BH, Safavi KE, Spångberg LS. Growth patterns of *Candida albicans* in relation to radicular dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 1997;84(1):68–73
 65. Waltimo TMT, Sirén EK, Ørstavik D, Haapasalo MPP. Susceptibility of oral *Candida* species to calcium hydroxide in vitro. *Int Endod J*. 1999;32(2):94–8.
 66. Noiri Y, Ehara A, Kawahara T, Takemura N. Participation of Bacterial Biofilms in Refractory and Chronic Periapical Periodontitis. 2002;(Table 1):10–4.
 67. Tronstad L, Sunde PIAT. The evolving new understanding of endodontic infections. 2003;57–77.
 68. Siqueira JFJ. Reaction of periradicular tissues to root canal treatment: benefits and drawbacks. *Endod Top* [Internet]. 2005;10(1):123–47.
 69. Sundqvist G, Reuterving CO. Isolation of *Actinomyces israelii* from periapical lesion. *J Endod*. 1980;6(6):602–6.
 70. Kumar V, Abbas AK FN. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Saunders, editor. Philadelphia; 2010.
 71. Abbas AK, Lichtman AH PJ. Cellular and molecular immunology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
 72. Article R. Proliferation of Epithelial Cell Rests , Formation of Apical Cysts , and Regression of Apical Cysts after Periapical Wound Healing. 2007;33(8).
 73. Ataoğlu T, Ungör M, Serpek B, Haliloğlu S, Ataoğlu H, Ari H. Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha levels in periapical exudates. *Int Endod J*. 2002;35(2):181–5.
 74. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* [Internet]. 1994;45:491–503.
 75. Torabinejad M, Cotti E, Jung T. Concentrations of Leukotriene B4 in Symptomatic and Asymptomatic Periapical Lesions Y ~ OOX C yG ~ AFIACHID ACID @. 1992;18(5):3–6.
 76. Jones OJ, Lally ET. Biosynthesis of immunoglobulin isotypes in human periapical

- lesions. *J Endod.* 1980;6(8):672–7.
77. Walton ERE, Nair PNR, Pajarola G. Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. 1996;81(1):93–102.
 78. Simon JHS. Incidence of periapical cysts in relation to the root canal. *J Endod.* 1980;6(11):845–8.
 79. Lin LM, Wu-wangt SWC, Chang K, Leung C. Detection of epidermal growth factor receptor in inflammatory periapical lesions. 1990;199:179–84.
 80. Marais A, Fabian B KB. Tooth development from mouse embryonic stem cells and jaw ectomesenchyme. *SADJ.* 2011;66(456):458–61.
 81. Lee JH, Lee DS, Nam H, Lee G, Seo BM, Cho YS, et al. Dental follicle cells and cementoblasts induce apoptosis of ameloblast-lineage and Hertwig's epithelial root sheath/epithelial rests of Malassez cells through the Fas-Fas ligand pathway. *Eur J Oral Sci.* 2012;120(1):29–37.
 82. Grupe HEJ, ten Cate AR, Zander HA. A histochemical and radiobiological study of in vitro and in vivo human epithelial cell rest proliferation. *Arch Oral Biol.* 1967;12(12):1321–9.
 83. Lambrichts I, Creemers J, Van Steenberghe D. Periodontal neural endings intimately relate to epithelial rests of Malassez in humans. A light and electron microscope study. *J Anat [Internet].* 1993;182 (Pt 2):153–62.
 84. Qureshi R, Asif M, Qari IH, Qazi JA. ROLE OF INTERLEUKIN-1 IN PATHOGENESIS OF RADICULAR CYST Address for Correspondence : 2010;22(2):1–2.
 85. Brunette DM. Cholera toxin and dibutyl cyclic-AMP stimulate the growth of epithelial cells derived from epithelial rests from porcine periodontal ligament. *Arch Oral Biol.* 1984;29(4):303–9.
 86. Gao Z, Flaitz CM, Mackenzie IC. Expression of keratinocyte growth factor in periapical lesions. *J Dent Res.* 1996;75(9):1658–63.
 87. Lodish H, Berk A MP. *Molecular Cell Biology.* 5th ed. Co WHF and, editor. New York; 2008.
 88. Soluk Tekkeşin M, Mutlu S, Olgaç V. Expressions of bax, bcl-2 and Ki-67 in odontogenic keratocysts (Keratocystic Odontogenic Tumor) in comparison with ameloblastomas and radicular cysts. *Turk Patoloji Derg [Internet].* 2012;28(1):49–55.
 89. Artavanis-Tsakonas S, Rand M, Lake R. Notch Signaling: Cell Fate Control and Signal Integration in Development. *Science (80-).* 1999;284(5415):770–6.
 90. Meliou E, Kerezoudis N, Tosios K, Lafkas D, Kiaris H. Immunohistochemical expression of notch signaling in the lining epithelium of periapical cysts. *J Endod*

- [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;37(2):176–80.
91. Nickolaychuk B, McNicol A. Evidence for a role of mitogen-activated protein kinases in proliferating and differentiating odontogenic epithelia of. 2:720–9.
 92. Lukić A, Arsenijević N, Vujanić G, Ramić Z. Quantitative analysis of the immunocompetent cells in periapical granuloma: Correlation with the histological characteristics of the lesions. *J Endod.* 1990;16(3):119–22.
 93. Honma M, Hayakawa Y, Kosugi H, Koizumi F. Localization of mRNA for inflammatory cytokines in radicular cyst tissue by in situ hybridization, and induction of inflammatory cytokines by human gingival fibroblasts in response to radicular cyst contents. *J Oral Pathol Med [Internet].* 1998;27(8):399–404.
 94. S K. Interleukin- 1 α -dependent Regulation of Matrix Metalloproteinase-9 and Activation in the Epithelial Cells of Odontogenic Jaw Cysts. *J Dent Res.* 1996;
 95. Dezerega A, Osorio C, Mardones J, Mundi V, Dutzan N, Franco M, et al. Monocyte chemotactic protein-3: Possible involvement in apical periodontitis chemotaxis. *Int Endod J.* 2010;43(10):902–8.
 96. Moreira PR, Santos DF, Martins RD GR. CD57+ cells in radicular cyst. *Int Endod JJ.* 2000;33:99–102.
 97. Akemi M. Inducible Nitric Oxide Expression Correlates with the Level of Inflammation in Periapical Cysts. :212–5.
 98. Singh H, Wadhwan V, Aggarwal P, Shetty D. A quantitative and qualitative comparative analysis of collagen fibers to determine the role of connective tissue stroma on biological behavior of odontogenic cysts: A histochemical study. *Natl J Maxillofac Surg [Internet].* 2012;3(1):15.
 99. Toida M, C-s T, Okumura Y, Tatematsu N, Distribution ON. Distribution of Factor Xilla- containing ceils and coilagenous components in radicular cysts : histociemic and immunohistochemic studies. 1990;(32).
 100. Yamazaki M, Cheng J, Hao N, Takagi R, Jimi S, Itabe H, et al. Basement membrane-type heparan sulfate proteoglycan (perlecan) and low-density lipoprotein (LDL) are co-localized in granulation tissues: A possible pathogenesis of cholesterol granulomas in jaw cysts. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(3):177–84.
 101. Lin SK, Chiang CP, Hong CY, Lin CP, Lan WH, Hsieh CC, et al. Immunolocalization of interstitial collagenase (MMP-1) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in radicular cysts. *J Oral Pathol Med [Internet].* 1997;26(10):458–63.
 102. Lima AC, Fregnani ER, Silva-Sousa YT da CP DE. Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor 1 expression in odontogenic cystic lesions. *Int Endod J.* 2012;45:209–14.
 103. de Moraes M, de Matos FR, de Souza LB, de Almeida Freitas R, de Lisboa Lopes

- Costa A. Immunoexpression of RANK, RANKL, OPG, VEGF, and vWF in radicular and dentigerous cysts. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(6):468–73.
104. Goldberg AD, Allis CD BE. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell.* 2008;128:635–8.
105. Jaenisch R BA. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2004;33:245–54.
106. Jirtle RL SM. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007;8(4):253–62.
107. Lod S, Johansson T, Abrahamsson KH LL. The influence of epigenetics in relation to oral health. *Int J Dent Hyg.* 2014;12:48–54.
108. Zhong S, Zhang S, Bair E, Nares S, Khan AA. Differential expression of MicroRNAs in normal and inflamed human pulps. *J Endod [Internet]. Elsevier Ltd;* 2012;38(6):746–52.
109. Chan LT, Zhong S, Naqvi AR, Self-Fordham J, Nares S, Bair E, et al. MicroRNAs: New insights into the pathogenesis of endodontic periapical disease. *J Endod [Internet]. Elsevier Ltd;* 2013;39(12):1498–503.
110. Yue J, Song D, Lu W, Lu Y, Zhou W, Tan X, et al. Expression Profiles of Inflammation-associated microRNAs in Periapical Lesions and Human Periodontal Ligament Fibroblasts Inflammation. *J Endod. Elsevier Ltd;* 2016;42(12):1773–8.
111. Vadasz Z, Haj T HK. Semaphorin 3A is a marker for disease activity and a potential immuno regulator in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:146–52.
112. Wen H, Lei Y ES. Plexin-A4-semaphorin 3A signaling is required for Tolllike receptor and sepsis- induced cytokine storm. *J Exp Med.* 2011;207:2943–57.
113. Kornman KS, Crane A WH. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1998;24:72–87.
114. Pociot F, Molvig J, Wogensen L et al. AT. polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest.* 1998;22:396–402.
115. de Sa AR, Moreira PR XG. Association of CD14, IL1B, IL6, IL10 and TNFA functional gene polymorphisms with symptomatic dental abscesses. *Int Endod J.* 2008;40:563–72.
116. Campos K, Franscioni CF, Okechie V, Souza C De, Trombone APF, Letra A, et al. FOXP3 DNA Methylation Levels as a Potential Biomarker in the Development of Periapical Lesions. 2015;41(2).
117. Araujo-Pires AC, Franciscioni CF BC. Simultaneous analysis of T helper subsets (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Tr1 and Tregs) markers expression in periapical

- lesions reveals multiple cytokine clusters accountable for lesions activity and inactivity status. *J Appl Oral Sci.* 2014;22(336–46).
118. Natkin, E., Oswald, R. J., & Carnes LI. The relationship of lesion size to diagnosis, incidence, and treatment of periapical cysts and granulomas. *Oral Med Oral Pathol.* 57AD;1:82–94.
 119. D. F. Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;94:651–2.
 120. Nobuhara WK DRC. Incidence of periradicular pathoses in endodontic treatment failures. *J Endod.* 1993;9:315--318.
 121. Spatafore CM, Griffin JA Jr KG. Periapical biopsy report: An analysis of over a 10-year period. *J Endod.* 1990;16:239–46.
 122. Soares J, Santos S, Silveira F, Nunes E. Nonsurgical treatment of extensive cyst-like periapical lesion of endodontic origin. *Int Endod J.* 2006;39(7):566–75.
 123. Walker KF, Lappin DF, Takahashi K, Hope J, Macdonald DG, Kinane DF. Cytokine expression in periapical granulation tissue as assessed by immunohistochemistry. *Eur J Oral Sci.* 2000;108(3):195–201.
 124. Ricucci D, Mannocci F. A study of periapical lesions correlating the presence of a radiopaque lamina with histological findings. 2006;
 125. Zain RB, Roswati N IK. Radiographic features of periapical cysts and granulomas. *Singapore Dent J.* 1992;14:29–35.
 126. Seltzer, S, Naidorf I. Flare ups in Endodontics: Etiological factors. *J Endod.* 2008;7:476–81.
 127. Vier F FJ. Internal apical resorption and its correlation with the type of apical lesion. *Int Endod J.* 2004;37:730.
 128. Hama S, Takeichi O HM. Co-production of vascular endothelial cadherin and inducible nitric oxide synthase by endothelial cells in periapical granuloma. *Int Endod J.* 2006;39:179.
 129. Block RM, Bushell A, Rodrigues H LKA. Histologic, histobacteriologic, and radiographic study of periapical endodontic surgical specimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1976;42:656–78.
 130. Suzuki T, Kumamoto H OK. Immunohistochemical analysis of CD1a-labeled Langerhans cells in human dental periapical inflammatory lesions: Correlation with inflammatory cells. *oral dis.* 2001;7:336.
 131. Carrillo C, Peñarrocha M. Relationship Between Histological Diagnosis and Evolution of 70 Periapical Lesions at 12 Months , Treated by Periapical Surgery. 2008;1606–9.
 132. Nair, PN. Sjogren, U, Figdor DSG. No Title. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral*

Radiol Endod. 1999;87:617–27.

133. Ricucci D, Pascon EA, Ford TRP, Langeland K. ENDODONTOLOGY Epithelium and bacteria in periapical lesions. 2006;101(2).
134. Setzer FC, Kohli MR, Shah SB, Karabucak B, Kim S. Outcome of endodontic surgery: A meta-analysis of the literature - Part 2: Comparison of endodontic microsurgical techniques with and without the use of higher magnification. J Endod [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;38(1):1–10.
135. Torabinejad M, Corr R, Handysides R, Shabahang S. Outcomes of Nonsurgical Retreatment and Endodontic Surgery: A Systematic Review. J Endod [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;35(7):930–7.
136. Jesslén P, Zetterqvist L, Heimdahl A. Long-term results of amalgam versus glass ionomer cement as apical sealant after apicectomy. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 1995;79(1):101–3.
137. Von Arx T, Jensen SS, Hänni S, Friedman S. Five-year longitudinal assessment of the prognosis of apical microsurgery. J Endod. 2012;38(5):570–9.
138. Song M, Chung W, Lee SJ, Kim E. Long-term outcome of the cases classified as successes based on short-term follow-up in endodontic microsurgery. J Endod [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;38(9):1192–6.