

Altare, Lía

Reparación apical y periapical post-tratamiento endodóntico.



## TRABAJO MONOGRAFICO

### Reparación apical y periapical post-tratamiento endodóntico

Lia Altare

✉: [liaaltare@hotmail.com](mailto:liaaltare@hotmail.com)

Recibido: Mayo 2010 – Aceptado: Agosto 2010

Carrera de Post-Grado de Especialización en Endodoncia

Facultad de Odontología

Universidad Nacional de Rosario

## INDICE

Capítulo I	338
Introducción	
Capítulo II	348
Concepto de reparación y regeneración de tejidos	
Capitulo III	358
Fases de la reparación	
Capítulo IV	366
Factores locales y sistémicos que influyen en la reparación	
Capitulo V	377
Histopatología de la reparación post-tratamiento endodóntico	
Capitulo VI	387
Criterios y tipos histológicos de reparación post -tratamiento endodóntico	
Capitulo VII	395
Avances en la Endodoncia Biomolecular	
Capitulo VIII	403
Conclusión	
Referencias Bibliográficas	412

## **I • INTRODUCCION**

El proceso de cicatrización o curación de heridas involucra una serie de eventos que ocurren en respuesta a una lesión producida por agentes injuriantes. Su finalidad es lograr que ese tejido dañado sane. Estos eventos que se desarrollan son: controlar el sangrado, establecer una línea de defensa, eliminar restos necróticos, bacterias o cuerpos extraños en el sitio de la lesión y formación de tejido conectivo cicatrizal.

El presente trabajo tiene como objetivo general describir cada una de las fases que ocurren desde que se produce la lesión, hasta que se logra la reparación de la herida, así como también los sistemas celulares pertenecientes a los compartimientos de los tejidos involucrados. Estos aspectos serán analizados dentro del campo de la Endodoncia Biomolecular.

Como objetivo específico se desarrollará el proceso reparativo post- tratamiento endodóntico y su variabilidad frente a diversos factores de orden local, sistémico o una interacción de ambos. Posibilidades de éxito o fracaso reparativo según criterios histológicos y radiográficos serán discutidos.

## **II • CONCEPTO DE REPARACION Y REGENERACION DE TEJIDOS**

Una lesión puede ser definida, según Andreasen JO y Lovschall H (2010), como una interrupción en la continuidad de los tejidos. Esto desencadena una reacción básica de defensa del organismo: la inflamación. Para devolver la continuidad de los tejidos perdida y restablecer la función es necesario que se desarrolle el proceso de curación.

El proceso de cicatrización es el mismo en todos los tejidos del organismo, pero pueden existir variantes en la clínica de acuerdo a los tejidos involucrados (fig 1 Gottrup F, 1992). Los tejidos dentales son únicos en comparación con la mayoría de los tejidos presentes en el resto del organismo debido a su marcada capacidad de regeneración y multiplicidad de sistemas celulares involucrados.

Existen dos formas de curar las heridas, una es a partir de la regeneración de los tejidos y otra a partir de la reparación. El término regeneración es aplicado a aquellos fenómenos biológicos en los cuales la anatomía y función de los tejidos injuriados son restaurados en forma completa. En cambio, reparación o formación de cicatriz son aquellos procesos biológicos en donde se restablece la continuidad del tejido lesionado por una nueva formación tisular que no restaura su anatomía y función.

Diferentes circunstancias llevan a que ocurran fenómenos reparativos o regenerativos en la cavidad oral como ser capacidad regenerativa de células afectadas, extensión de la lesión y actividad proliferativa del estroma conjuntivo. Del mismo modo deben ser consideradas, según Andreasen JO y Lovschall H (2010) la existencia de poblaciones celulares específicas del tejido presentes después de la lesión (de no ser así la reparación ocurrirá en lugar de la regeneración), la

existencia de condiciones conductivas para la migración de células específicas al sitio de la lesión y por último la presencia o no de elementos tipo cuerpos extraños contaminantes y o bacterias.

Al igual que ocurre en los diferentes tejidos del organismo, las lesiones en la región pulpo-periodontal provocan una reacción inflamatoria con la liberación de una cantidad de señales que promueven los procesos de curación y reparación. Se produce entonces a una inducción sobre poblaciones celulares a la proliferación, migración o diferenciación.

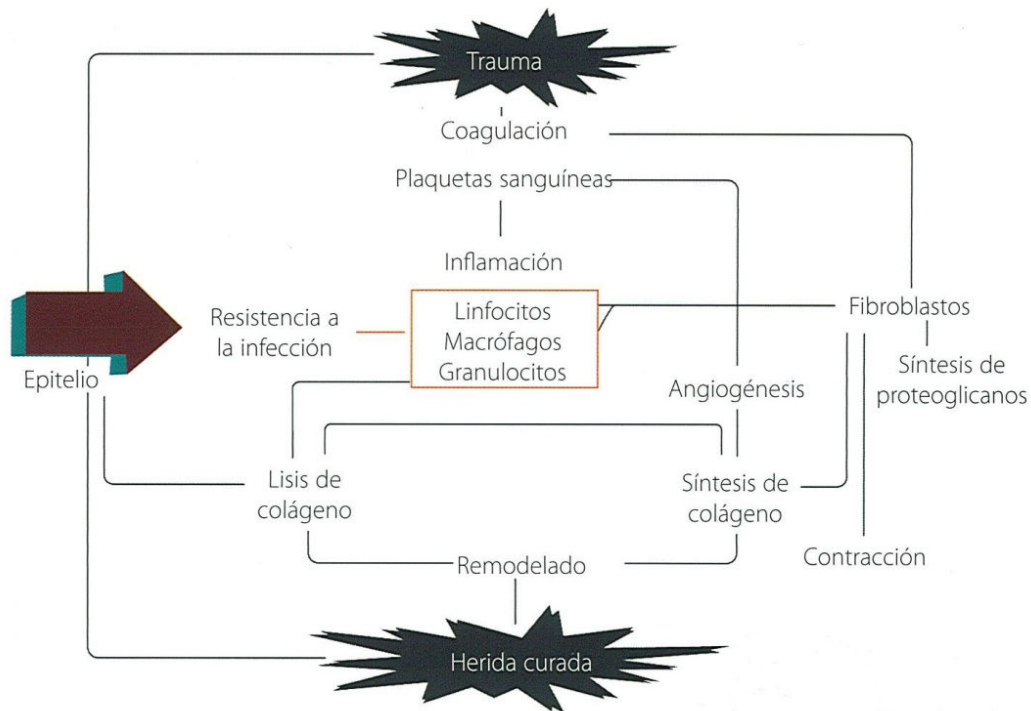


Fig .1 Diagrama de Flujo de Hunt modificado para la cicatrización de heridas

Andreasen (2010). Pag 3. 1<sup>er</sup> Tomo.

### III • FASES DE LA REPARACION

Conforme Segura Egea JJ <sup>(1996)</sup>, la reparación es un fenómeno que se continúa sin límite preciso con la inflamación, no hay reparación sin inflamación y viceversa. Desde el inicio del proceso inflamatorio podemos hablar del comienzo de la reparación.

Los eventos de la reparación, de acuerdo con Trowbridge HO y Emling CR <sup>(1996)</sup>, ocurren un poco más tarde en relación con la inflamación; sin embargo existe una sobreposición, ya que en la inflamación aguda y en la crónica se produce la fagocitosis, fundamental para instalarse el proceso de reparación, así como la fibroplasia y la angiogénesis comunes a la fase crónica y a la reparación.

Cuando un tejido es lesionado, la sucesión de eventos que ocurren pueden ser divididos en tres etapas denominadas:

1. FASE INFLAMATORIA que se subdivide en:
  - 1.1. FASE HEMOSTATICA y
  - 1.2. FASE INFLAMATORIA PROPIAMENTE DICHA,
2. FASE DE PROLIFERACIÓN y
3. FASE DE REMODELADO.

Así mismo, al ser la reparación un proceso continuo y dinámico, no pueden diferenciarse claramente cada una de las etapas y pueden coincidir en forma parcial.

#### 1. FASE INFLAMATORIA

##### 1.1. FASE HEMOSTATICA:

La lesión tisular causa una ruptura de los vasos y consiguiente extravasación de los elementos de la sangre. Estos se contraen inicialmente por la acción de sustancias vasoactivas como ser las catecolaminas que producen una vasoconstricción inicial que reduce transitoriamente el sangrado. Se activan las vías extrínsecas e intrínsecas de la coagulación. Este coágulo sanguíneo, junto con la vasoconstricción reestablecen la hemostasia y brindan una matriz provisional para la migración celular.

Las plaquetas se adhieren y sufren cambios morfológicos para favorecer la formación de un tapón hemostático y liberar mediadores de cicatrización (como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas) que atraen y activan a los macrófagos. El coágulo se convierte en un coágulo de fibrina al convertirse la protrombina en trombina y el fibrinógeno en fibrina. A partir del plasminógeno se produce plasmina, la cual digiere la fibrina y se produce la remoción del trombo.

La fibrina tiene su efecto principal cuando comienza la angiogénesis y la restauración de la estructura vascular y además juega un papel importante en la cicatrización de heridas por su capacidad de vincular la fibronectina. La fibronectina

presente en el coágulo se unirá tanto a la fibrina como a sí misma. La fibronectina es una glicoproteína compleja que participa de muchas maneras en la cicatrización de heridas como ser en la agregación plaquetaria, migración celular, deposición de matriz. Constituye un andamio para la migración de células y además guía la deposición de colágeno dentro del tejido de granulación. Otros factores de crecimiento, factores quimiotácticos y sustancias vasoactivas son desencadenantes para que se desarrolle una respuesta inflamatoria.

## 2.2. FASE INFLAMATORIA PROPIAMENTE DICHA:

Se caracteriza por la formación de un exudado tisular favorecedor para el reclutamiento de células liberadoras de moléculas proinflamatorias necesarias para que el proceso inflamatorio se ponga en funcionamiento. Además, este exudado diluye las toxinas bacterianas y remueve los agentes irritantes. Ante la destrucción tisular se libera una sustancia similar a la histamina cuya función es promover la vasodilatación de capilares y arteriolas en la región. Se activan los sistemas de complemento y de las cininas lo que ayuda a mantener esta vasodilatación.

Se produce la convocatoria y las primeras células en llegar al sitio son los neutrófilos (PMN), linfocitos y macrófagos. Según Gottrup F et al. <sup>(2010)</sup>, la función principal de estas células es proteger contra la amenaza de infección, así como la limpieza del sitio de la herida de restos de matriz extracelular y cuerpos extraños <sup>(fig 2 Gottrup F. et al ,2010)</sup>.

Los productos activados por el complemento como el c5a es quimiotáctico para PMN y macrófagos, necesarios para la fagocitosis y eliminación de agentes e irritantes bacterianos, el c3a y el c4a estimulan a mastocitos y basófilos para que liberen histamina necesaria para mantener la permeabilidad vascular y constituir el exudado.

El sistema de las cininas transforma la calicreína en bradicinina que también colabora con la producción de exudado, promueve vasodilatación y aumento de permeabilidad capilar.

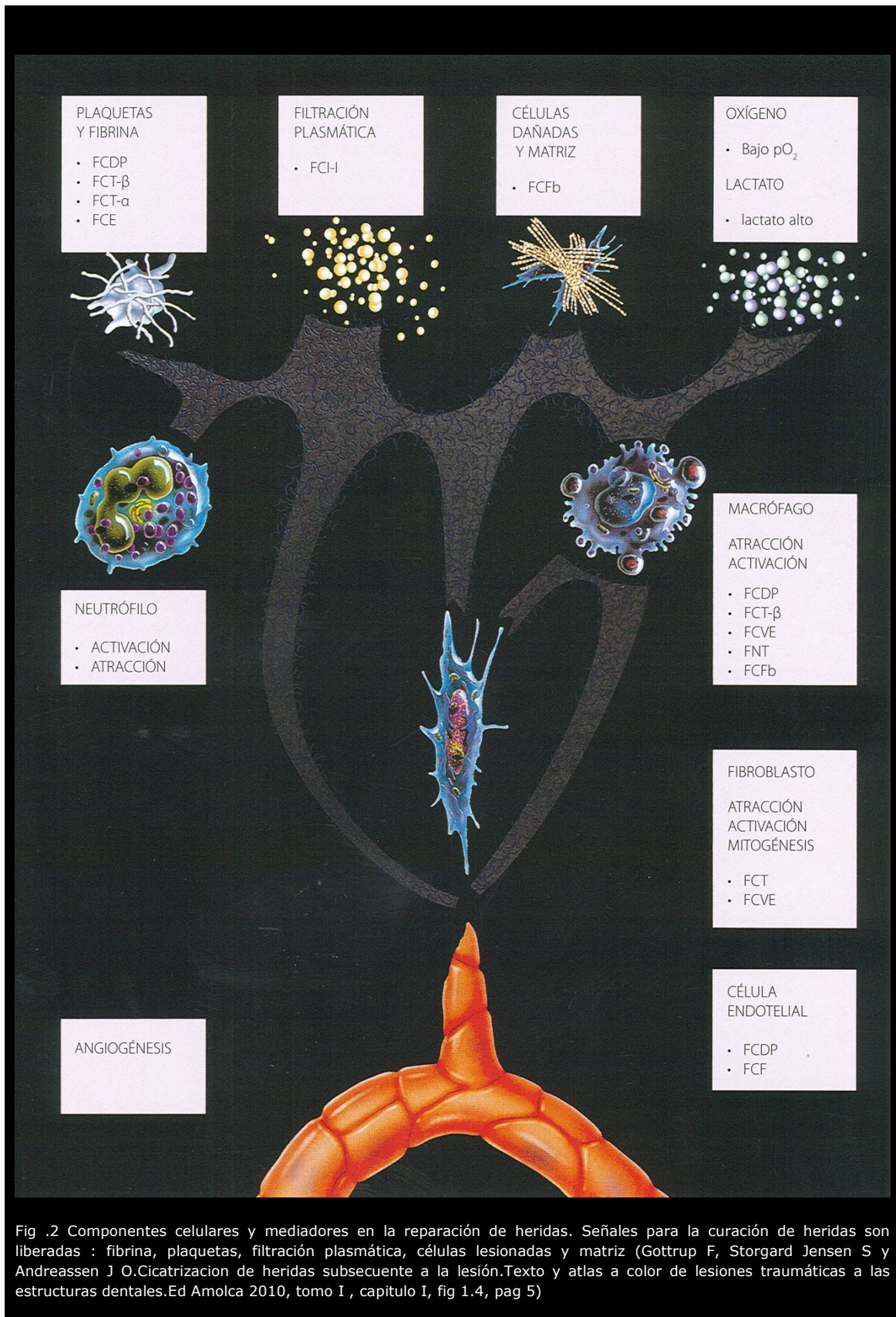


Fig .2 Componentes celulares y mediadores en la reparación de heridas. Señales para la curación de heridas son liberadas : fibrina, plaquetas, filtración plasmática, células lesionadas y matriz (Gottrup F, Storgard Jensen S y Andreassen J O.Cicatrizacion de heridas subsecuente a la lesión.Texto y atlas a color de lesiones traumáticas a las estructuras dentales.Ed Amolca 2010, tomo I , capitulo I, fig 1.4, pag 5)

## 2. FASE PROLIFERATIVA:

Es una continuación de la fase inflamatoria y se caracteriza por proliferación y migración de fibroblastos y producción de tejido conjuntivo. Los productos activados del complemento actúan atrayendo macrófagos al sitio. Estos a su vez, liberan factores de crecimiento que estimulan la migración de fibroblastos y secreción de diferentes tipos de colágeno que sumado a la formación de nuevos vasos se genera el tejido de granulación.

Los fibroblastos producen y liberan proteoglicanos y glucosaminoglicanos, los cuales son constituyentes de la matriz del tejido de granulación. Las moléculas estructurales de esta matriz provisional proveen de soporte para la migración celular. Se crea una interdependencia entre el tejido fibroso formado y una nueva red vascular dado por la necesidad de nutrientes del nuevo tejido y de soporte y protección de la matriz para la angiogénesis.

La angiogénesis puede ser definida como el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de migración, proliferación y formación dirigida de lumen endotelial y es indispensable para el suministro de oxígeno a los tejidos recién formados o isquémicos. Los factores que determinan la angiogénesis representan una sucesión de eventos celulares y humorales.

Trowbridge <sup>(1990)</sup> habla de reparación frustrada y sostiene que al igual que el tejido de granulación, esencial en los procesos reparativos, el tejido inflamatorio crónico granulomatoso del periápice está muy vascularizado, y por tanto contiene todos los elementos celulares necesarios para la reparación. Sin embargo, ésta se mantendrá frustrada en tanto y en cuanto sus agentes causantes no sean eliminados, pero una vez suprimidos el tejido inflamatorio crónico se transforma en tejido de granulación y la reparación se abrirá paso.

El tejido conjuntivo en el área de la reparación presenta entonces, colágeno tipo I, III, células, vasos y matriz con glucoproteínas y proteoglicanos. El colágeno deriva de fibroblastos atraídos al sitio y de variados factores de crecimiento.

Numerosos estudios en el campo de la biología molecular contribuyen al estudio celular y su comportamiento ante diferentes circunstancias. Esto permite tener un mayor conocimiento por ejemplo, de los factores de crecimiento y su papel en los fenómenos de reparación.

Smith AJ et al. <sup>(2002)</sup>, a partir de investigaciones sobre factores de crecimiento, afirma que son pequeñas células proteicas que presentan efectos bioactivos sobre la actividad y comportamiento de determinadas células incluyendo división celular, diferenciación y migración. Son considerados reguladores de muchos eventos celulares.

Cooper GM (1997) y Alberts B et al. (2002) agregan que existen proteínas receptoras para estos factores de crecimiento en la superficie celular, las cuales captan una señal extracelular y la convierten en intracelular con el fin de guiar el comportamiento celular. Son considerados moléculas señalizadoras y pueden actuar de forma autócrina o parácrina. En forma autócrina la señal química actúa sobre la misma célula secretora, afectando el mismo

tipo celular que la célula que emitió la señal. La forma parácrina es aquella donde la señal química actúa cerca de la zona secretora, en células blanco contiguas, de modo que afecta otro tipo celular diferente al que originó la señal.

Pueden ser liberados por el tejido injuriado, cosechados por el coágulo sanguíneo o traídos al área por PMN o macrófagos. Sus efectos están altamente relacionados con la su concentración y la presencia de otros factores.

Con respecto a la regulación de la angiogénesis, Botero TM et al. <sup>(2003)</sup> y Yoshioka M et al. <sup>(2006)</sup> consideran que muchos factores de crecimiento participan y pueden tener tanto un efecto positivo como negativo. Para Folkman J and Klagsbrun M <sup>(1987)</sup>, algunos actúan directamente sobre la función de la célula endotelial y otros, en forma indirecta, regulando la expresión de determinados factores.

A continuación se enumeran los factores de crecimiento y su relación con la reparación:

- a) El factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE): es considerado por Grando Mattuella L et al. <sup>(2007)</sup>, como el factor de crecimiento más importante en cuanto a la responsabilidad del control vascular del organismo. Es producido en grandes cantidades por queratinocitos, macrófagos y, en menor medida por fibroblastos.

Recientes estudios realizados por Sun Q. et al. <sup>(2005)</sup>, determinan que este factor es capaz de aumentar la perfusión sanguínea en tejidos isquémicos, lo que implica un gran avance en revascularización. Respecto de este tema, Goncalves S. et al. <sup>(2007)</sup> describió modelos donde se utilizan factores de crecimiento angiogénicos como el FCVE para el proceso de revascularización de pulpas dentales.

- b) El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP) es liberado por plaquetas, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos. Posee efectos quimiotácticos para las células que migran hacia la zona de la herida y activa macrófagos para debridar el área injuriada.
- c) Los factores de crecimiento transformantes como el beta (FCT B) comprenden una gran familia de citoquinas con amplio impacto en la formación y desarrollo de tejidos. Promueven la producción de matriz extracelular de diferentes tipos celulares incluyendo fibroblastos del ligamento periodontal y la proliferación de fibroblastos. Participa en la regulación inmune e inflamatoria y al ser depositado en la matriz ósea, estimula a los osteoblastos. Es secretado por plaquetas y macrófagos.
- d) El factor de crecimiento epidérmico (FCE) es producido por plaquetas, glándulas salivales y glándulas duodenales. Según Grove RI and Pratt RM (1984) y Nakagawa S et al. <sup>(1985)</sup>, tiene efectos proliferativos en células epiteliales, endoteliales y fibroblastos perióstios. Su acción quimiotáctica hacia células epiteliales y estimuladora de colagenasa por los fibroblastos son dos funciones importantes descritas por Blay J and Brown KD <sup>(1985)</sup>
- e) El factor de crecimiento insulinoide (FCI) presenta pocos efectos sobre la curación de heridas.
- f) El factor de crecimiento fibroblástico (FCF): Constituyen un grupo de polipéptidos producidos por células endoteliales y macrófagos. Está involucrado en la angiogénesis y en la epitelización.

- g) Las proteínas morfogénicas óseas (PMOs): son miembros de la superfamilia de los FCT B y la función principal es la de comprometer células pluripotenciales no diferenciadas en formadoras de hueso o cartílago.

Los efectos de las PMOs representan tanto la estimulación como la inhibición en la formación de tejidos dentales. Son expresadas diferencialmente durante el desarrollo dental y la reparación periodontal. Potencialmente estimulan la regeneración de hueso alveolar alrededor de las piezas dentales y la cementogénesis en la zona de la herida.

Choi SJ et al. <sup>(2000)</sup>, a partir de estudios realizados, halló estas PMOs en matriz ósea, células periósticas y células mesenquimáticas de la médula ósea. Mackintyre I et al. <sup>(1991)</sup>, afirma que son los únicos factores con capacidad osteoinductiva, es decir, tienen la capacidad de formar hueso en sitios fuera del organismo.

Con respecto al tejido óseo, en esta etapa proliferativa, las células mesenquimáticas pueden diferenciarse en osteoblastos que van a producir matriz ósea. En este proceso están involucradas moléculas biológicamente activas como los factores de crecimiento (FCT B, FCI y FCF) y las citocinas (interleuquinas, monocinas y linfocinas). Estas últimas son reguladoras de crecimiento y encargadas de la diferenciación de células del sistema inmune y hematopoyético.

Para Trowbridge HO y Berherholzs G <sup>(1990 y 1991)</sup>, el macrófago es una de las células defensivas del tejido conjuntivo que ejerce un papel esencial tanto en los procesos inflamatorios pulpares como en los periapicales, así como en los fenómenos reparativos apicales y periapicales. Para Berenholtzs G <sup>(1991)</sup>, en la pulpa dental inflamada, especialmente cuando la inflamación es crónica (pulpitis crónica), el macrófago es la célula predominante.

En mi opinión personal, el macrófago es la célula clave en las fases inflamatoria y proliferativa dada sus numerosas funciones que intervienen en los procesos de cicatrización de heridas. En el área inflamatoria, cumplen funciones similares a los neutrófilos: fagocitosis, muerte celular bacteriana y secreción de enzimas lisosómicas y radicales de oxígeno, oxidrilo. Degradan y eliminan elastina, colágeno, proteoglicanos y glicoproteínas. Liberan factores de crecimiento como factor de FCDP, Factor de Necrosis Tumoral y FCT-B, los cuales estimulan la proliferación tisular. A este grupo de factores se los denomina factores de crecimiento derivado de macrófago.

La activación de macrófagos también determina la proliferación de fibroblastos, aumento en la síntesis de colágeno y neovascularización.

Liberan el mediador angiogénico sólo ante baja tensión de oxígeno en el tejido lesionado y aún liberan lactato estando bien oxigenados.

Además los macrófagos están considerados dentro del grupo de células presentadoras de antígeno (*antigen presentin cell: APC*) cuya función es la de ser una mensajera de señales bioquímicas.

Para Segura Egea JJ et al. <sup>(1996)</sup>, lo que ha convertido al macrófago objeto de innumerables investigaciones en los últimos años, es su actuación como regulador de la respuesta inmune específica, como presentador de antígeno y liberador de interleuquina 1 (IL 1), la cual induce la proliferación y diferenciación de linfocitos.

Como célula de extrema importancia en la fase proliferativa está el fibroblasto. Su función principal es la de producir colágeno, elastina y proteoglicanos. Cuando está competente puede replicarse por la estimulación de factores como el FCI-1, FCE, FNT alfa y beta, FCDP, FCT B. Su inhibidor por excelencia es el interferón b (IFN – B)

### 3. FASE DE REMODELADO:

Durante esta fase el tejido de granulación es remodelado y madurado hacia una formación de cicatriz. Se inicia el proceso de osteogénesis y mineralización. La formación de cristales de hidroxapatita se realiza diez días después del comienzo de la reparación.

Hay un aumento del ph y de la enzima fosfatasa alcalina. Esta promueve la precipitación de fosfato de calcio, el cual inicia la mineralización. La misma está limitada al espacio físico disponible por las fibras de colágeno dispuestas longitudinalmente.

El suministro sanguíneo es de suma importancia tornándose indispensable para finalizar el proceso reparativo. La reparación de cemento resulta de la diferenciación de cementoblastos a partir de células indiferenciadas del ligamento periodontal o tejido de granulación. Estas células, para Beertsen W <sup>(1991)</sup>, muestran niveles elevados de fosfatasa enzimática, la cual está íntimamente relacionada con la formación de hueso y de cemento.

Por lo tanto, concluye Lasala A <sup>(1992)</sup>, la actividad específica del ligamento periodontal, los fibroblastos, los cementoblastos y osteoblastos logran en conjunto, poco a poco, la total reparación de los tejidos lesionados.

Para finalizar, Gutmann JL <sup>(1992)</sup>, afirma que si se considerase como criterio básico de éxito de tratamiento endodóntico la reparación de los tejidos periapicales con regeneración del ligamento periodontal, del cemento y del hueso, entonces los índices de tratamiento descenderían de manera importante.

#### IV • FACTORES LOCALES Y SISTEMICOS QUE INFLUYEN EN LA REPARACION

Luego de realizar la terapia endodóntica correcta, basada en un diagnóstico acertado de la pieza a tratar, limpieza, desinfección del sistema de conductos y obturación adecuada, es de esperar, que se produzca reparación de los tejidos periapicales. Este proceso reparativo puede estar influenciado por factores tanto:

- 1- LOCALES como
- 2- SISTÉMICOS y por la interacción ambos.

##### 1. FACTORES LOCALES:

###### 1.1. INFECCION:

La presencia de microorganismos presentes en el área periapical y/o en el interior de los conductos determina la no formación del tejido de granulación y la convocatoria de elementos de defensa (fig 4 Leak LV y Burke JF, 1974). En determinadas circunstancias es necesario realizar procedimientos quirúrgicos como el drenaje o debridamiento de la zona dañada y terapéuticos como la utilización de agentes antimicrobianos para remitir el proceso infeccioso y lograr así la reparación.

Un factor muy importante es el grado de virulencia de las bacterias, ya que si es bajo, sumado a una concentración por debajo del punto crítico, es improbable que logren sobrevivir. Aquellas que se extienden a través de la sustancia fundamental dependen de factores extrínsecos e intrínsecos.

Un factor extrínseco de importancia es la presión, debe ser más alta en el lugar del agente infeccioso que la del tejido que lo rodea. Un factor intrínseco pueden ser las hormonas estrogénicas y algunas vitaminas que afectan la turgencia de la sustancia fundamental, jugando un papel muy importante en la extensión de la lesión. Las enzimas que despolimerizan a la sustancia fundamental también están involucradas en la extensión de la lesión. Algunas bacterias son productoras de la enzima hialuronidasa, lo que les otorga un mayor poder invasor y en consecuencia una alta virulencia.

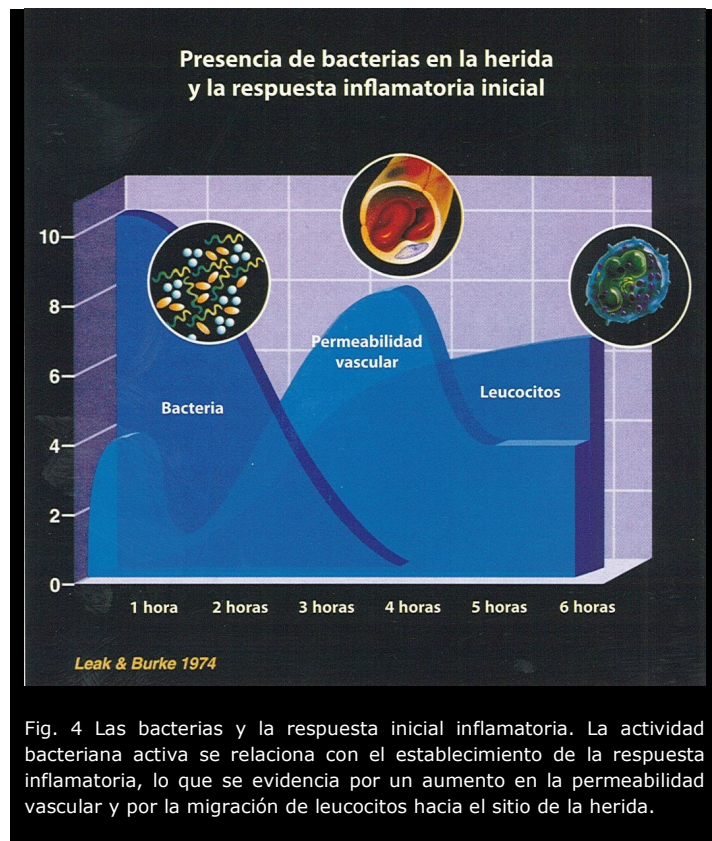


Fig. 4 Las bacterias y la respuesta inicial inflamatoria. La actividad bacteriana activa se relaciona con el establecimiento de la respuesta inflamatoria, lo que se evidencia por un aumento en la permeabilidad vascular y por la migración de leucocitos hacia el sitio de la herida.

### 1.2. HEMORRAGIA:

Tanto la hemorragia como la formación del coágulo son de extrema importancia en la reparación. No obstante, una hemorragia producida en exceso, por ejemplo por maniobras iatrogénicas como sobreinstrumentación del conducto, retrasan el proceso reparativo. Esta hemorragia excesiva causa periodontitis por compresión de estructuras locales. La sangre acumulada en los tejidos periapicales constituye un nicho para el crecimiento bacteriano.

### 1.3. AGRESION TISULAR:

Cuando se extirpa una pulpa vital se produce un aplastamiento y desgarro de los tejidos que es inevitable. Es por esto que se aconseja no trabajar más allá de los límites del conducto radicular. En un proceso de muerte pulpar, la formación de necrosis por licuefacción es una consecuencia importante debido a la instrumentación más allá del ápice.

También se produce una agresión a los tejidos cuando se sobreobtura con materiales, lo que implica una salida hacia la zona periapical de los mismos. La irritación que se produce es tanto química dado por la acción citotóxica del material como mecánica dado por la acción física sobre los tejidos periapicales.

La invasión de la zona periapical por el material puede conducir, según Seltzer y col (1969), a un retardo en la reparación, persistencia la fase inflamatoria y proliferación epitelial con tendencia a la formación quística.

Cuando además del material sobreobturado hay virutas y/o restos tisulares proyectados desde el conducto, se produce una reacción inflamatoria más severa y frecuente.

### 1.4. INTERFERENCIA CON EL APOORTE SANGUINEO:

Cuanto más vascularizado esté un tejido, mayores posibilidades de éxito va a tener en cuanto a reparación se refiere.

Aquellos que presentan alguna patología de tipo arteroesclerótica o isquémica pueden tener mayores posibilidades de infección y alteraciones en el proceso de curación.

Se debe tener en cuenta que en las personas jóvenes se desarrollan fenómenos reparativos con mayor facilidad que en las personas de mayor edad.

### 1.5. OBJETOS EXTRAÑOS:

Podemos observar irritaciones tanto químicas como mecánicas producidas por el desborde de agentes selladores y materiales de obturación. Esto, inevitablemente altera el proceso reparativo retrasándolo.

Con respecto a la biocompatibilidad de los agentes selladores existen factores en cuanto a sus propiedades físicas y químicas que determinan la mayor o menor toxicidad.

Cuando se logra realizar la reparación, con la presencia de un cuerpo raro, es porque éste sufre un procedimiento de encapsulamiento en el tejido conjuntivo fibroso.

## 2. FACTORES SISTEMICOS:

### 2.1. EDAD:

La susceptibilidad a contraer algún tipo de infección está en relación directa con la edad de las personas. Las enfermedades infecciosas son más severas en los extremos de la vida (muy jóvenes o mucha edad). Esto está íntimamente relacionado con el desarrollo del sistema inmunológico, se considera que tanto los niños pequeños como los ancianos presentan una inmunodepresión fisiológica.

En los ancianos puede agregarse algún otro desorden inmunológico patológico, lo que agravaría la situación.

El estado nutricional en los pequeños también es importante ya que los mismos poseen un reservorio dietético menor que el adulto.

Por esto, en mi opinión, tanto la fibroplasia como la angiogénesis son fenómenos reparativos que se ven marcadamente afectados por la edad, deficiencias inmunológicas y estado nutricional.

### 2.2. DEPLECION PROTEICA:

La deficiencia proteica produce una mayor susceptibilidad a infecciones. Cualquier patología relacionada con la síntesis proteica va a afectar a los fenómenos reparativos. Factores asociados a la deficiencia proteica como la deficiencia de vitamina c y el stress, retardan la fibroplasia.

### 2.3. PATOLOGIAS CRONICAS:

Hay patologías que por su evolución son de tipo crónicas, como la diabetes, tuberculosis y otras, donde la fibroplasia es retardada y la reparación dilatada o impedida.

A pesar de la capacidad de defensa del organismo, hay determinadas condiciones sistémicas que impactan en el proceso reparativo.

Según Geerlings SE and Hoepelman AI <sup>(1999)</sup> y Delamaire M et al. <sup>(1997)</sup>, ambos caracterizan a la diabetes tipo I y a la II, con una depresión en la adherencia leucocitaria, quimiotaxis, fagocitosis, producción de citoquinas y un aumento en la adherencia bacteriana a las células diabéticas.

Se inhibe claramente la función de los macrófagos incluida la muerte celular bacteriana. Esto crea un ambiente desfavorable para el correcto desarrollo de la angiogénesis y proliferación celular. Por lo tanto, hay una mayor predisposición a contraer infecciones severas, aun los microorganismos relativamente no patógenos o de escasa virulencia, pueden implicar un cuadro infeccioso de magnitud.

Además de alterarse los factores que regulan el metabolismo de los carbohidratos, se producen cambios arterioscleróticos y el flujo sanguíneo en una zona determinada, es limitado, con lo cual no se logra el correcto aporte de nutrientes hacia las células.

Para Grossi SG et al. <sup>(1998)</sup> alteraciones del sistema inmunológico podrían ser la causa de patologías asociadas como polinefritis, osteomielitis, insuficiencia vascular y enfermedad periodontal crónica.

Estudios realizados por Garber SE et al. <sup>(2009)</sup> sobre pacientes con diabetes y su respuesta frente al tratamiento endodóntico, determinan que pacientes cuya diabetes está controlada y compensada obtienen respuestas más satisfactorias que aquellos que no lo están.

Fouad AF y Burleson J <sup>(2003)</sup> comparó pacientes con diabetes con pacientes sanos, encontrando que pacientes con diabetes tienen menores posibilidades de éxito pos tratamiento endodóntico en piezas con lesiones perirradiculares que aquellos sanos.

En la tuberculosis, la oxigenación de la sangre no es la adecuada, y por lo tanto hay una deficiencia marcada en la oxigenación tisular que lleva a un proceso reparativo deficiente.

#### 2.4. DISCRASIAS SANGUINEAS:

En los casos de anemia, hay una reparación defectuosa por el escaso aporte sanguíneo al sitio de la lesión. En los casos de leucemia, hay mayores posibilidades de infección sobre todo en la granulocitopenia.

#### 2.5. ENFERMEDADES HEPATICAS:

Hay una alteración en la síntesis de proteínas y otros procesos básicos del metabolismo y mineralización, por lo que la reparación está afectada. Pacientes con cirrosis hepática o hepatitis, presentan bajos niveles de vitamina k, indispensable para la formación del coágulo.

#### 2.6. ENFERMEDADES RENALES:

Aquellos pacientes con afectación renal crónica que se realizan hemodiálisis son de interés ya que presentan escasos linfocitos T en la circulación y se puede llegar a ocasionar una hemorragia grave.

Trombocitopenia o el uso de anticoagulantes puede ocasionar también esta sangradura. Se debe evaluar la utilización de medidas preventivas previas a la terapia endodóntica quirúrgica.

## 2.7. DESHIDRATACION:

La pérdida de agua en la sangre aumenta su viscosidad y se estanca en los capilares, lo que impide el traspaso de nutrientes y actividad flogística en la región afectada.

## 2.8. TERAPIAS PROLONGADAS CON ESTEROIDES:

Grandes dosis utilizadas en forma sostenida producen una reducción e inhibición de la respuesta inflamatoria necesaria para que se produzca la reparación. Hay una reducción de la permeabilidad en los pequeños vasos sanguíneos y la producción del tejido de granulación también está inhibida.

Se inhibe también la formación tanto de la sustancia fundamental como del colágeno en numerosos tejidos conectivos.

## 2.9. PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS:

Constiuye un grupo de pacientes que presenta una supresión o déficit en su sistema inmunológico.

Existen numerosas patologías que se caracterizan por una inmunosupresión. Podemos nombrar al HIV (*human immunodeficiency virus*). Su conocimiento implica un gran desafío para la ciencia médica y para la población debido a sus numerosas particularidades.

Estudios realizados por Palella F et al. <sup>(1998)</sup> permiten afirmar que a si bien pacientes con HIV son considerados de alto riesgo en lo que a enfermedades oportunistas se refiere, en relación a pacientes sin la enfermedad, la incidencia de dichas enfermedades fue declinando en los últimos veinte años con introducción de la terapia antiretroviral.

Para Marton IJ <sup>(2000)</sup> y Torabinejed M <sup>(1994)</sup> la idea de que pacientes inmunocomprometidos , significativamente aquellos afectados por el HIV, presenten un pronóstico poco alentador post tratamiento de conducto en piezas que presentan lesiones perirradiculares se debe a estudios histológicos, casos reportados y principios inmunológicos.

Se considera que aquellos pacientes que tengan un nivel bajo de CD4 +, van a tener dificultades en cuanto a la efectividad del sistema defensa contra los microorganismos presentes. CD4+ juega un papel importantísimo en cuanto a la activación de células B, macrófagos y células T.

De todas maneras, Cooper H <sup>(1993)</sup> realizó estudios donde comparó dos grupos de pacientes: uno, HIV positivos y otro, HIV negativo .Realizó seguimiento post tratamiento de conducto durante tres meses y no se observaron diferencias circunstanciales. Por lo tanto, concluye Cooper, que la terapia del conducto radicular en pacientes con HIV positivo, se realiza con los procedimientos estándar y sin la necesidad de aplicación de antibióticos como profilaxis.

Así también, otros estudios comparativos realizados por Quesnell B. et al <sup>(2005)</sup> durante un año en pacientes con HIV positivos y pacientes sanos, en dientes con necrosis pulpar y periodontitis apical crónica, determinaron que no había diferencias en cuanto a las expectativas de curación de las lesiones perirradiculares basándose solo en el hecho de ser portador del virus o no.

En mi opinión, los pacientes HIV positivo presentan una depresión de su sistema inmunológico en mayor o menor medida. Por lo tanto, su capacidad de defensa y reparativa no es la misma. Este es un aspecto que no debe dejarse de lado a la hora de atender pacientes infectados.

## **V • HISTOPATOLOGIA DE LA REPARACION POST TRATAMIENTO ENDODONTICO**

De acuerdo a las variables clínicas que se presentan en la práctica endodóntica habitual, una biopulpectomía o una muerte pulpar, se producen algunas diferencias en cuanto a los fenómenos reparativos se refiere.

Podemos dividir a la reparación post- endodóntica en dos grupos de acuerdo al compromiso patológico que se presente:

1. POST BIOPULPECTOMIA y
2. POST TRATAMIENTO DEL CONDUCTO RADICULAR, que a su vez se subdivide
  - 2.2. SIN LESIÓN PERIAPICAL y
  - 2.3. CON LESIÓN PERIAPICAL

### **POST BIOPULPECTOMIA:**

Al producirse la extirpación pulpar, etapa fundamental de la biopulpectomía, se genera una hemorragia, por la ruptura de vasos sanguíneos. Luego se forma un coágulo junto al muñón pulpar remanente.

Durante una semana aproximadamente se va a observar un proceso inflamatorio en la zona del muñón pulpar y del ligamento periodontal. Esta manifestación es considerada saludable para que se instale la reparación.

En relación a los fenómenos inflamatorios, luego de una vasoconstricción inicial, se observa una vasodilatación por el aumento del flujo sanguíneo. Esto implica un aumento de la permeabilidad capilar y la aparición de un transudado que dura uno o dos días.

Al traspasar líquidos hacia los espacios tisulares, hay un aumento de la viscosidad sanguínea y disminución de la velocidad del flujo .Esto determina la marginación leucocitaria.

Por consiguiente, los PMN, primera línea de defensa del organismo, invaden los espacios extravasculares de la zona. Siguen los monocitos, linfocitos, macrófagos y plasmocitos. Estos elementos celulares fagocitan los restos celulares, bacterias y limaduras de dentina que se puedan hallar en la superficie pulpar. Esta fase aguda de la inflamación será de corta duración, siempre y cuando no exista contaminación bacteriana o injuria de los tejidos por sobreinstrumentación, irritación química o mecánica, lo cual retardaría o impediría que se realice la reparación.

Desde el punto de vista histopatológico, habrá un infiltrado leucocitario intenso, tejido conjuntivo desorganizado, reabsorción de cemento apical y en algunos casos hasta de dentina y de hueso, con el fin de obtener un mayor espacio para lograr una mayor irrigación y mejores condiciones para la defensa de los tejidos.

Las fibras del ligamento pueden ser destruidas y sustituidas por tejido de granulación desarrollándose en la región periapical, ya visible radiográficamente.

En condiciones normales 48 horas después de las alteraciones iniciales, se establece un equilibrio entre los elementos inflamatorios y la capacidad reparativa de los tejidos.

La densidad de las células inflamatorias comienza a disminuir y la fibroplasia comienza a desarrollarse como se ha explicado en las fases de la reparación.

## 2. POST TRATAMIENTO DEL CONDUCTO RADICULAR

### 2.1. SIN LESION PERIAPICAL:

En este caso, las características inflamatorias y reparativas son similares a las ocurridas en la biopulpectomía.

### 2.2. CON LESION PERIAPICAL:

La preservación, es decir, el control clínico y radiográfico en el tiempo, luego de un tratamiento endodóntico, es fundamental ya que se podrá comprobar ausencia de sintomatología clínica y características radiológicas de la lesión periapical, si esta es igual, más pequeña o aumentada.

En mi opinión, la preservación es indispensable, independientemente de la patología que se trate, ya que nos aporta datos sobre la evolución o involución de una lesión, si los tejidos están en proceso de reparación, etc.

De todos modos, es necesario combatir correctamente la infección a partir del protocolo correspondiente para estas patologías, sumado a una correcta obturación, la zona periapical se repara siempre y cuando esté ricamente vascularizada para poder proporcionar la llegada de elementos de defensa.

Es necesario que las paredes de los conductos estén libres de infección, ya que no se observará depósito de cemento interno o externo y en su lugar se va a desarrollar un tejido de granulación con gran cantidad de células inflamatorias. El foramen, en vez de cerrarse, se va a dilatar por las reabsorciones.

Un amplio estudio en monos realizado por Fabricius L et al. <sup>(2006)</sup> demuestra que la presencia de bacterias en el canal radicular después de la obturación resulta en una frecuencia de curación significativamente menor (21% versus 72%).

Al describir la inflamación moderada e intensa según Coolidge ED <sup>(1937)</sup> y Sasaki T <sup>(2003)</sup> se produce una degradación de las fibras colágenas del ligamento periodontal (LPD) y una reabsorción del ápice radicular y hueso, lo que determina una expansión del espacio del LPD o una rarefacción periapical.

Esta reabsorción se relaciona con el hecho de la permanencia de bacterias y sus toxinas en el canal radicular.

El estímulo para la reabsorción parece ser el resultado, por un lado, de la acción de bacterias y toxinas y por el otro, de la actividad osteoclástica en respuesta a cambios inflamatorios.

Si se logra eliminar la infección, el LPD tiene la capacidad de regenerarse. La cicatriz del LPD después de una reabsorción radicular inicial se ve influenciada por

numerosos factores de orden local como el tamaño de la lesión, estímulos funcionales y generales como la edad del paciente.

Cuando no puede ser eliminada la infección por completo, se instala un proceso inflamatorio crónico con marcada actividad de tipo osteoclástica.

El LPD presenta un grosor determinado que puede variar de acuerdo a la edad, funcionalidad y en especial a patologías.

Para explicar el fenómeno homeostático del LPD, existen nuevas señales moleculares presentes en varios tipos de células como las del LPD, odontoblastos, osteoblastos y cementoblastos.

Algunas células expresan moléculas de señal activas en una membrana unida (LRANK) y una forma soluble (LRANKs). Son los denominados ligandos del receptor activador del factor nuclear kappa-b y tienen la capacidad de activar células progenitoras de osteoclastos monoclonales con receptores (RANK) adheridos a su superficie.

Huang et al. señala que las moléculas LRANK pertenecen a la superfamilia del factor de necrosis tumoral, y son primariamente producidas en líneas odontoblásticas, activan células T y estimulan diferenciación de osteoclastos.

Según Kanzaki H et al. <sup>(2001)</sup> y Fukushima H et al. <sup>(2003)</sup>, al unirse el ligando al receptor, las células progenitoras se diferencian y se unen a otras para formar osteoclastos, los cuales pueden avanzar hacia la superficie radicular o canal radicular.

Aparece en escena una tercera molécula en acción y es la osteoprotegerina (OPG), la cual se une y cubre la molécula LRANK, por lo tanto brinda protección a la superficie radicular.

La vía de señalización LRANK/RANK/OPG cuando esta activa, protege o aumenta la actividad osteoclástica.

Para Simonet WS et al. <sup>(1997)</sup> y para Yasuda H et al. <sup>(1998)</sup> esta vía es considerada la llave regulatoria de la remodelación ósea y está directamente relacionada con diferenciación, activación y supervivencia de osteoclastos maduros y precursores.

Es considerado que la presencia de LRANK en lesiones periapicales y granulomas podría ser importante en el desarrollo de lesiones periapicales. Además, participaría en la periodontitis apical induciendo reabsorción.

Huang FM et al. <sup>(2009)</sup> han realizado estudios acerca de la citotoxicidad de agentes selladores y su relación con la presencia de moléculas LRANK. A partir de estudios in vivo, sugieren que el mecanismo patogénico de las lesiones destructivas periapicales sería por la producción de LRANK a partir de células residentes en respuesta a cementos selladores. In vitro, demostraron que determinados cementos fueron capaces de estimular LRANK en osteoblastos.

Yasuda H <sup>(1998)</sup> también agrega que la expresión de la molécula LRANK puede ser regulada por la presencia de interleuquina 6 (IL 6) y prostaglandina e (PG E). Estudios realizados por Huang et al. <sup>(2007)</sup> demostraron que había cementos selladores que aumentaban la concentración de IL-6 y PG E, y por lo tanto favorecía a la reabsorción.

## **VI • CRITERIOS Y TIPOS HISTOLOGICOS DE REPARACION POST TRATAMIENTO ENDODONTICO**

El análisis histológico, radiográfico y clínico de la zona periapical post-tratamiento endodóntico resulta indispensable para el entendimiento de la respuesta reparativa del paciente.

Desde el punto de vista histológico existen normas que Setlzer S. <sup>(1979)</sup> establece para la reparación [1] y se enumeran a continuación:

- 1.1** El cemento nuevamente elaborado se deposita sobre el cemento y dentina apical que se han reabsorbido. Rara vez se produce obliteración completa del foramen apical principal. Por la aposición de neocemento en torno al foramen apical es que disminuye su diámetro.
- 1.2** Se forma nuevo hueso en la periferia del traveculado óseo viejo.
- 1.3** Disminuyen la densidad de las células inflamatorias y de los brotes capilares.
- 1.4** Se reubican las nuevas fibras colágenas con el nuevo traveculado óseo.
- 1.5** Se reduce el ancho del espacio periodontal previamente ensanchado.

De esta manera hay un predominio de procesos reparativos por sobre los inflamatorios.

Las fibras colágenas del tejido conjuntivo periapical comienzan a madurar. El infiltrado inflamatorio disminuye y eventualmente desaparece. Se produce aposición de hueso esponjoso fino o grueso. El cemento secundario es depositado sobre la superficie radicular previamente reabsorbida a partir de cementoblastos originados por diferenciación de células mesenquimáticas indiferenciadas del ligamento periodontal.

Posteriormente Gutmann JL <sup>(1992)</sup> cita criterios histológicos de reparación apical y periapical [2] los siguientes:

### **3.1. Reparación completa (éxito histológico):**

- 1.1.1. Ausencia de inflamación
- 1.1.2. Regeneración de fibras periodontales junto con cemento sano o insertadas en él (fibras de Sharpey).
- 1.1.3. Estratificación o reparación cementaria con cemento nuevo hacia o a través del agujero apical.
- 1.1.4. Ausencia de reabsorción radicular y las áreas previas de reabsorción muestran depósito de cemento.
- 1.1.5. Reparación ósea evidente, junto con los osteoblastos sanos en torno al hueso recién formado.

### **3.2. Reparación histológica dudosa:**

- 1.2.1. Inflamación leve.
- 1.2.2. Áreas de cemento reabsorbidas concomitantes con zonas de reparación, aposición neocementaria.
- 1.2.3. Falta de organización de las fibras periodontales.
- 1.2.4. Reparación ósea mínima acompañada de signos de actividad osteolítica y osteoclástica.

### **3.3. Fracaso en la reparación histológica:**

- 1.3.1. Infiltrado inflamatorio moderado-intenso.
- 1.3.2. Falta de reparación ósea con reabsorción concomitante del hueso contiguo.
- 1.3.3. Reabsorción activa del cemento sin signos de reparación.
- 1.3.4. Zonas con restos hísticos necróticos o extraños.
- 1.3.5. Posible proliferación epitelial.

Según Nojima N et.al <sup>(1990)</sup> diferentes formas reparativas [3] pueden observarse una vez eliminado el proceso infeccioso del área apical y periapical, a partir de una terapia endodóntica correcta y una acción de defensa del organismo adecuada. Los tipos de reparación son los siguientes:

- 3.1.** Restituto ad integrum: tras la eliminación de los agentes irritantes , elementos inflamatorios e inmunológicos, se logra una completa salud del tejido periapical a partir de la formación de tejido óseo histológica y radiológicamente normales, y una regeneración del ligamento periodontal, con su inserción en el cemento y hueso alveolar.
- 3.2.** Cicatriz apical o lesión apical: en algunos casos se produce un tejido cicatrizal en el lugar de formación de hueso. Formado a partir de un tejido conectivo fibroso, con gruesos haces de colágeno y fibrocitos fusiformes.
- 3.3.** Hiper cementosis: aunque en todos los casos de inflamación del periapice, hay una nueva formación de cemento, en compensación a la pérdida ósea, se reserva el término de hiper cementosis para los casos de exagerada formación de cemento, de tipo secundario o celular.
- 3.4.** Anquilosis: es una respuesta de tipo osteoblástica exagerada con formación ósea aumentada. En estos casos el ligamento periodontal no se regenera y el cemento radicular queda ligeramente unido a la cortical interna alveolar.

## VII • AVANCES EN LA ENDODONCIA BIOMOLECULAR

### 1. ENDODONCIA REGENERATIVA:

Este nuevo concepto surge a partir de la denominada Medicina Regenerativa, la cual promueve la restauración del órgano o tejido dañado por enfermedad, cáncer, traumatismo o malformaciones congénitas.

Los avances en la regeneración de tejidos surgen a partir de una nueva concepción: la ingeniería tisular.

La primera definición fue dada por Langer N y Vacanti JP (1993) y dice que es un campo interdisciplinario, donde se aplican los principios de ingeniería y ciencia de la salud para el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejore la función tisular.

En 2005, Mac Arthur BD y Oreffo ROC dijeron que era el entendimiento de los principios del crecimiento de tejidos y su aplicación para producir reemplazo funcional para su uso clínico.

A partir de estos conceptos, se pueden aplicar los principios de la Medicina Regenerativa a la ingeniería tisular endodóntica. Esta se basa en la manipulación y desarrollo de moléculas, células, tejidos y órganos con el fin de reemplazar o soportar las funciones de diferentes partes del cuerpo que son lesionadas o presentan algún defecto.

Los procesos regenerativos dentales tienen una larga historia, originándose en 1952 cuando Hermann BW reportó la aplicación del hidróxido de calcio en un caso de amputación de pulpa vital.

Para Murray P (2007) la endodoncia Regenerativa es la creación y reparto de tejidos para reemplazar enfermedad, pérdida o pulpa traumatizada.

Dentro de este nuevo campo de estudio encontramos la aplicación de terapias con células stem, biomoléculas y biomateriales.

Para Lovschall H. et al. (2010) la célula stem es una célula presente tanto en el embrión como el organismo adulto que presenta la propiedad, en determinadas circunstancias, de reproducirse a sí misma. A partir de divisiones celulares producen células progenitoras/precursoras capaces de reemplazar a las células lesionadas o muertas y reparar así la lesión.

Después de la diferenciación terminal, las células conservan su integridad y función, así logran la regeneración tisular.

En el adulto se localizan en la pulpa dental, periodonto, médula ósea, sangre, córnea y retina del ojo, músculo esquelético, el hígado, piel, recubrimiento de tracto gastrointestinal y páncreas.

Recientes evidencias soportan que las células progenitoras dentinogénicas son de origen perivascular con pericitos como el candidato principal de célula stem dentinogénica.

Actualmente hay una nueva interpretación de las células stem en estudio, dado por el descubrimiento de la fusión de las mismas y la plasticidad con desdiferenciación potencial de células diferenciadas como fuente de nuevas células stem.

Existen aspectos que merecen ser tratados al estudiar la terapia con células stem y es la reacción del sistema inmune frente a la implantación de estas células, mecanismos involucrados en la migración de células hacia el sitio de lesión y a diferenciación de células implantadas.

Biomateriales como andamios biodegradables o no degradables pueden ser utilizados como matrices de relleno para el desarrollo de tejidos en abordajes conductivos. También pueden incluir matriz y vehículo para la adhesión celular y la distribución de moléculas bioactivas para el abordaje inductivo.

La ingeniería tisular puede ser abordada antes de la implantación o después de la implantación in situ.

Dentro de las biomoléculas tenemos a varios factores de crecimiento, proteínas derivadas de la matriz adamantina. Parece ser que las PMOs son excelentes moléculas y candidatas para la estimulación de los tejidos mineralizantes orales y del ligamento periodontal.

Además cada una de estas terapias regenerativas presentan ventajas y desventajas, con lo cual no existe una terapia considerada ideal.

## 2. FENOMENOS DE REABSORCION OSEA:

La célula principal involucrada en la reabsorción del hueso es el osteoclasto. Es una célula multinuclear grande que contiene entre 10 y 20 núcleos.

En la actualidad se cree que deriva de la célula stem pluripotencial hematopoyética. Los osteoblastos, en cambio, tienen propiedades tanto de osteogénesis como de reabsorción ósea. Son considerados precursores mononucleares fundidos para formar osteoclastos.

El proceso de reabsorción es un proceso complejo que requiere una serie de eventos que comprenden la diferenciación y reclutamiento de precursores de osteoclastos monoclonales a su multinucleación, anclaje a la superficie de tejidos duros y posterior remoción de componentes orgánicos e inorgánicos.

La adhesión de los osteoclastos se produce por la degradación del osteoide de la superficie, por acción de la enzima colagenasa. Kessiri W <sup>(Marzo 2006)</sup> cita a esta enzima como parte de una familia de endopeptidasas dependiente de zinc denominada metaloproteinasas (MPM). Estas regulan la degradación de matriz extracelular incluyendo colágeno y proteoglicanos. La actividad de las MPM está regulada por la interacción con los tejidos inhibitorios de ellas (TIMPS).

Wanderley Garcia Paula F. et al. <sup>(2010)</sup> estudiaron la expresión de estas MPM en periodontitis apical y durante el tratamiento endodóntico. Concluyeron que aquellas piezas a las que se le realizó un dressing con hidróxido de calcio, exhibieron un bajo porcentaje de contaminación bacteriana, una baja concentración de MPM y una mejor organización de matriz extracelular. Esto sugiere que el hidróxido de calcio puede ser beneficioso en los fenómenos reparativos de los tejidos. Este autor también observó elevados niveles de algunas MPM en pulpa inflamada y lesiones periapicales.

Estudios realizados por Lim GC et al. <sup>(1994)</sup> utilizando el método de ELISA, han determinado la concentración de varias citocinas en lesiones periapicales humanas sintomáticas o no y en exudados de conductos radiculares infectados, encontrando altos niveles de IL-1 alfa y beta.

Posteriormente Hamachi T et al. <sup>(1995)</sup> mediante técnicas de hibridación in situ, han detectado el ARN de la IL-1 beta en macrófagos presentes en lesiones periapicales de rata.

En la actualidad, según estudios realizados por Kessiri W et al. <sup>(Marzo 2006)</sup> sostienen que la IL-1 alfa puede inducir la destrucción pulpar por su papel en la regulación de la expresión de las MPM en varios tipos de células incluyendo osteoblastos, fibroblastos y células pulpares.

La IL-1 es un importante mediador inflamatorio segregado tanto por células inflamatorias como por células no inflamatorias. Junto con otras interleuquinas como la IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10; el FNT-alfa y factor de crecimiento transformador constituyen en su conjunto a las citoquinas. La IL-1 es la que más se ha estudiado por sus efectos en la reabsorción ósea e inhibición de la formación ósea.

La IL-1 beta es la forma principal secretada por los monocitos humanos. Estimula el crecimiento de células precursoras de osteoclastos, la diferenciación de precursores específicos para osteoclastos y la actividad de osteoclastos maduros. A posteriori, Kessiri W y Windsor J <sup>(Set 2006)</sup> estudiaron los efectos de FNT- alfa, IL-1 beta, IL-6 y FCT- beta sobre la degradación del colágeno mediada por fibroblastos. Los resultados sugieren que estas citoquinas afectan la destrucción pulpar en parte, por la regulación de las MPM y TIMPS.

Para Bertolini DR et al. <sup>(1986)</sup> la IL-1 beta es la más activa de las citoquinas en la estimulación de la reabsorción ósea. Estudios que realizó Barkhordar RA <sup>(1999)</sup> detectaron altos niveles de IL-6 en pacientes con pulpitis y lesiones inflamatorias crónicas.

Por lo tanto se concluye que la IL-1 y el FNT 1 y 2 al estimular la inflamación, llevan al reclutamiento de osteoclastos y a la reabsorción ósea.

Los osteoclastos degradan el mineral óseo y el colágeno, por lo que la fase inorgánica es removida antes de que ocurra la colagenogénesis.

La matriz orgánica del hueso consiste en colágeno tipo I y componentes no colágenos dados por glicoproteínas estructurales, proteoglicanos y proteínas específicas relacionadas al hueso. Esta matriz contiene además, factores de crecimiento, los cuales le otorgan al hueso la capacidad para regenerarse y reparar.

Como ya se mencionó anteriormente la remoción de la matriz orgánica está dada por un grupo de enzimas dentro de las cuales están las MPMS, proteinasas serina, cistina y aspartica. Las más importantes en cuanto a la función de digerir las proteínas de la matriz ósea son las MPMS. Los productos de degradación ósea tanto orgánicos como inorgánicos son transportados y liberados al espacio extracelular.

Luego que la reabsorción cesa, los osteoclastos formados por la agregación de células mononucleares, serían retirados por apoptosis.

La regulación de la actividad de reabsorción es, en mayor proporción, a través de receptores de superficie ubicados en los osteoblastos y en menor medida por una acción directa sobre los osteoclastos. Como se ha descrito anteriormente, el sistema LRANK/RANK/OPG participa en la regulación de los fenómenos de reabsorción.

Este sistema brinda una unión entre las células osteoblásticas/estromales en la médula ósea y las células precursoras de osteoclastos. Al estimarse las células osteoblasto /estromales, se expresa el LRANK en su superficie, un ligando activa el receptor RANK en la superficie de la célula precursora de osteoclasto.

Este contacto determina entonces, la diferenciación a osteoclastos. La OPG es un receptor soluble que secretan las células osteoblasto/estromales y puede inhibir la interacción de LRANK con RANK.

La IL-1 y vitamina D3 inhiben la formación y liberación de OPG y estimulan la expresión de LRANK. El estrógeno, la calcitonina, IL-17, FCDP y el calcio disminuyen la producción de LRANK y activan la OPG, determinando un bloqueo en la formación de osteoclastos y logrando una menor supervivencia .Como inhibidor local de la reabsorción está el factor de crecimiento transformante, el cual es un potente estimulador de crecimiento óseo.

Los neuropéptidos parecen estar también relacionados con los fenómenos de reabsorción ósea. Son proteínas generadas luego de una lesión tisular, como por ejemplo el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que se localiza en las fibras nerviosas sensitivas y tiene un efecto inhibitorio sobre la reabsorción osea.

Según Olgart L. et al. <sup>(1977)</sup> la sustancia P fue el primer neuropéptido en ser identificado en el tejido pulpa .Es secretado por nervios y células inflamatorias como macrófagos, eosinófilos, linfocitos y células dendríticas.

Estudios realizados por Huang J. <sup>(2007)</sup> adjudican un papel fundamental a la sustancia P en los procesos inflamatorios, aumentando la expresión de IL-8 en células pulpares y células endoteliales, lo que actúa como atrayente de neutrófilos a la zona y estimula la reabsorción de osteoclastos.

Por último, el péptido intestinal vasoactivo también tendría la misma función a nivel de osteoclastos que la sustancia P.

### 3. FENOMENOS INMUNOLOGICOS:

Recientes avances en inmunología han determinado la enorme complejidad del sistema inmune regulatorio.

Kawagishi E et al. <sup>(2006)</sup> afirman que el complejo dentino pulpar puede reparar a partir de agentes injuriantes como caries, atrición y procedimientos dentales.

Segun Hahn CL y Liewehr FR <sup>(Jul 2007)</sup> el sistema inmunológico se puede dividir en inmunidad adquirida o adaptativa e innata.

La inmunidad adaptativa incluye linfocitos antígeno específicos denominados T supresores o T ayudantes (helpers) y sus productos, las citoquinas, linfoquinas y anticuerpos. El resultado final de la inmunidad adaptativa es una exagerada respuesta inflamatoria intentando eliminar el agente injuriente.

Jontell M <sup>(1987)</sup> concluye además, que el sistema defensivo de la pulpa dental involucra a ambos tipos de inmunidad.

Para Torabinejad M <sup>(1994)</sup> y Marton IJ <sup>(2000)</sup> las citoquinas son proteínas intracelulares regulatorias que median numerosas funciones biológicas inmunológicas y es claro su papel en el desarrollo de las lesiones periapicales.

Robb RJ <sup>(1985)</sup> ya afirmaba que la IL-2 está involucrada en la patogénesis o progresión de la enfermedad inflamatoria. Es un potente inmunoestimulador producido y secretado por linfocitos T y estimula su expansión clonal.

A partir de estudios, Rauschenberger CR <sup>(1997)</sup> detecta la presencia de IL-2 tanto en pulpa inflamada como en tejido de granulación periapical.

Según Yamasaki M et al. <sup>(2006)</sup> la IL-2 además activaría otras citoquinas que orquestan la inmunidad mediada por células en respuesta a una lesión perirradicular. Estos autores han realizado estudios donde se produjo una inmunosupresión a partir de la inyección de un agente inmunosupresor como el tacrolimus en ratas y se observó que al reducirse los niveles de IL-2 por acción del tacrolimus, las lesiones perirradiculares eran mayores con respecto al grupo donde no fue aplicado, debido a la disminución en número de linfocitos T helper que no pudo limitar la acción bacteriana o de sus productos.

Mutoh N et al. <sup>(2009)</sup> investigaron acerca de la presencia de receptores toll-like (TLRs) en células presentadoras de antígeno, macrófagos y PMN. Los TLRs son importantes receptores que median la respuesta inmunológica innata.

Jontell M et al. (1988) afirman que la consecuencia de la activación de estos TLRs producen la liberación de citoquinas que median la respuesta inmunológica innata regulando la fagocitosis.

Estos aportes nos permiten comprender su relación con la patogénesis de lesiones periapicales y con los fenómenos inflamatorios y reparativos. Cualquier alteración tanto en la inmunidad innata como en la adquirida va a determinar que no se desarrolle con normalidad el proceso inflamatorio y por consiguiente la reparación de los tejidos.

## VIII • CONCLUSION

A partir de avances significativos en la Endodoncia Biomolecular se puede comprender en forma más detallada los fenómenos relacionados a la reparación de heridas y los mecanismos que se ven implicados.

Una nueva era de conocimientos invaden el campo de la Endodoncia Moderna, los cuales realizan un valioso aporte al tratamiento de piezas dentales que presentan su integridad comprometida.

Adicionar a estas nuevas terapias una base de sólidos conocimientos teóricos resulta indispensable para el correcto manejo de las diversas situaciones clínicas.

Para el odontólogo especialista en Endodoncia es una premisa fundamental realizar un diagnóstico acertado, para arribar a un pronóstico y planificar así la terapéutica correspondiente para cada situación clínica.

Teniendo en cuenta la capacidad biológica reparativa de cada paciente, se comprende que no todos tienen la misma capacidad de defensa y por lo tanto de respuesta ante algún daño o lesión. Aún así, se puede encontrar en un mismo paciente diferentes respuestas ante determinadas circunstancias.

Al conocer íntimamente estos mecanismos, se logra analizar la variabilidad de respuesta del organismo y posibles éxitos o fracasos de la terapia endodóntica. A partir de criterios histológicos, radiológicos y clínicos se podrá evaluar la respuesta biológica de cada paciente. Resulta indispensable para la valoración de cada caso realizar un correcto seguimiento a distancia por al menos dos años.

Si bien los porcentajes de éxito en la terapia endodóntica realizada correctamente llegan alrededor del 90 %, hay un porcentaje restante que podría ser tratado con las terapias alternativas que plantea la ingeniería tisular.

Algunas de estas técnicas están desarrollándose actualmente, con lo que su aplicación clínica todavía merece ser objeto de mayores investigaciones.

Constituye un desafío para el Endodoncista actual introducirse en esta nueva concepción de Endodoncia Regenerativa que además de requerir conocimientos específicos en el campo, implican un gran compromiso.

## IX • REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Cell Communication. In: Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, eds. *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York: Garland Science, 2002:831-906.
- (2) Andreasen JO y Lovschall H. Respuesta de los Tejidos orales al Trauma. Texto y atlas a color de lesiones traumáticas a las estructuras dentarias. Ed Amolca, 2010, Tomo I, capítulo 2: 62-96.
- (3) Anderson LM, Dumsha TC, Mc Donald NJ, et al. Evaluating IL-2 levels in human pulp tissue. *J Endod* 2002;28:651-5.
- (4) Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ. Detection of interleukin 6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumat* 1999;15:26-7.
- (5) Beertsen W, Van den Bos T. Alkaline phosphatase induces the deposition of calcified layers in relation to dentin: an in vitro study to mimic the formation of a fibrillar acellular cementum. *J Dent Res* 1991; 70:176-181.
- (6) Bengenholtz G, Nagaoka S, Jontell M. Class II antigen expressing cells in experimentally induced pulpitis. *Int Endodon J* 1991; 24: 8-14.
- (7) Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature*, 1986;319:516-18.
- (8) Blay J, Brown KD. Epidermal growth factor promotes the chemotactic migration of cultured rat intestinal cells. *J Cell Physiol* 1985;124:107-12.
- (9) Botero TM, Mantellini MG, Song W, Hanks CT, Nor JE. Effect of lipopolysaccharides on vascular endothelial growth factor expression in mouse pulp cells and macrophages. *Eu J Oral Scie* 2003;111:228-34.
- (10) Choi SJ, Cruz J C , Craig F, Chung H, Devlin RD, Roodman G D, Alsina M. Macrophage inflammatory protein 1- alpha is a potential osteoclast stimulating factor in myeloma. *Blood* 2000;96:671-5.
- (11) Coolidge ED. The thickness of the human periodontal membrane. *Am Dent Cosmos* 1937;24:1260-70.
- (12) Cooper H. Root canal treatment on patients with HIV infection. *Int Endo J* 1993;26:369-71.
- (13) Cooper GM. Cell signaling. In Cooper GM, Hausman RE, eds. *The cell: a molecular approach*. Washington: Asm Press, 1997:521-60.
- (14) Delamaire M, Maugendre D, Moreno M , Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
- (15) Fabricius L, Dahlen G, Sundquist G, Happonen R-P, Moller AJR. Influence of residual bacteria on periapical tissue healing after chemomechanical treatment and root filling of experimentally infected monkey teeth. *Eur J Oral Sci*, 2006;114:278-85.
- (16) Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7.
- (17) Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical lesion progression with controlled microbial inoculation in a type I diabetic mouse model. *J Endod* 2002;28:8-16.
- (18) Fouad A, Burlison J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome. *J Am Dent Assoc* 2003,134:43-51.

Reparación apical y periapical post-tratamiento endodóntico.

- (19) Fukushima H, Kajiya H, Takada K, Okamoto F, Okabe K. Expression and role of RANKL in periodontal ligament cells during physiological root resorption in human deciduous teeth. *Eu J Oral Sci* 2003;111:346-52.
- (20) Garber S, Shabahang S, Escher A y Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpar healing in rats. *J Endod* enero 2009, volume 35;1:60-62.
- (21) Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:259-65.
- (22) Goncalves S, Dong Z, Bramante Clovis M, Holland G, Smith A, Nor J.E. Tooth slice-Based models for study of human dental pulp angiogenesis. *J Endod* Julio 2007, volume 33;7:811-814.
- (23) Gottrup F. Advances in the biology of the wound healing in: Harding KG, Leaper DL, Turner TD. eds. *Advances in wound management*. London Mc Millan Magazines 1992:7-11.
- (24) Grando Mattuella L, Westphalen Bento L, Poli de Figueiredo JA, Nor JE, Borba de Araujo F and Medeiros Fossati AC. Vascular endothelial growth factor and its relationship with the dental pulp. *J Endod* mayo 2007, volume 33;5:524-530.
- (25) Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:51-61.
- (26) Grove RI, Pratt RM. Influence of epidermal growth factor and cyclid AMP on growth and differentiation of palatal epithelial cells in culture. *Dev Biol* 1984;106:427-37.
- (27) Gutmann JL. Criterios clínicos, radiográficos e histológicos para evaluar el resultado del tratamiento endodóntico. *Clin Odont Nort* 1992;2: 391-404.
- (28) Hahn CL, Liewehr FR. Update on the adaptive Immune Responses of the Dental Pulp. *J Endodon* julio 2007, volumen 33; 7:773-781.
- (29) Hahn CL, Liewehr FR. Innate immune responses of the dental pulp to caries. *J Endodon* 2007;33:643-51.
- (30) Hamachi T, Anan H, Akamine A, Fujise O, Maeda K. Detection of interleukin-1 beta mRNA in rat periapical lesions. *J Endodon* 1995;21:118-121.
- (31) Herman BW. On the reaction of the dental pulp to vital amputation and calxyl capping. *Dtsch Zahnarztl Z* 1952; 7: 1446-7 ( in german ).
- (32) Huang FM, Lee SS, Yang SF y Chang YC. Up regulation of receptor activator nuclear factor-kappa b ligand expression by root canal sealers in human osteoblastic cells. *J Endodon* marzo 2009, volumen 35;3:363-366
- (33) Huang J, Lee HW, Lee HS, Lee GH, Huh SY, Choi GW, Park SH. Localization of substance P induced upregulated interleukin-8 expression in human dental pulp explants. *International Journal*, 2007; 41: 100-107
- (34) Jontell M, Gunral MN, Bengenholtz G. Immunocompetent cells in the normal dental pulp. *J Den Res* 1987;66:1149-53
- (35) Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, et al. Immune defense mechanisms of the dental pulp. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:179-200
- (36) Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition. *J Dent Res* 2001;80:887-91.
- (37) Kawagishi E, Nakakura-Ohshima K, Nomura S, et al. Pulp responses to cavity preparation in aged rat molars. *Cell Tissue Res* 2006;326:111-22.
- (38) Kessiri W, Murray P y Windsor J. Interleukin-1 alfa. Alters the expression of matrix metalloproteinases and collagen degradation by pulp fibroblast. *J Endod* Marzo 2006, volumen 32; 3: 186-192.

Reparación apical y periapical post-tratamiento endodóntico.

- (39) Kessiri W, Windsor J. The effects of tumor Necrosis Factor – alfa , Interleukin-1 beta, Interleukin-6, and transforming Growth Factor- beta 1 on pulp fibroblast mediated collagen degradation. *J Endod* Setiembre 2006, volumen 32; 9 : 853-861.
- (40) Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod* 1996;22:418-21.
- (41) Langer N, Vacanti Jp. Tissue engineering. *Science* 1993; 260:920 -6.
- (42) Lasala A. Reparación, restauración y pronóstico en endodoncia. 4 ed. Caracas: Ed. Científicas y técnicas, 1992: 607-630.
- (43) Leak LV, Burke JF. In: Zweifach BW, Grant L, McCluskey RR. eds. The inflammatory process Vol III, 2<sup>nd</sup> edn. New York. Academic Press, 1974:207.
- (44) Lim GC, Torabinejad M, Kettering J, Linkhardt TA, Finkelman RD. Interleukin -1 beta in symptomatic and asymptomatic periradicular lesions. *J Endodon* 1994;2:225-227.
- (45) Lovschall H, Giannobile WV, Somerman MJ, Jin Q, Andreasen JO. Células Stem y Regeneración del Tejido Dental Dañado. Texto y atlas a color de lesiones traumáticas a las estructuras dentarias . Ed Amolca, 2010, Tomo I, capítulo 3:114-129.
- (46) MacArthur BD, Oreffo ROC. Bridging the gap. *Nature* 2005; 433:19.
- (47) Mackintyre I, Zandi M, Towbido L, Alan AS, Duetta HK, Moonga BS, Lidbury PS, Hecker M, Vane JM. Osteoclast inhibition: an action of nitric not mediated by C GPM. *Proc Nat Acad Scie USA* 1991;88:2936-40.
- (48) Marton IJ, Kiss C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbial Immunol* 2000;15:139-50.
- (49) Murray P, Garcia-Godoy F y Hargreaves KM. Regenerative endodontics: A review of current status and a call for action. *J Endod* 2007, volumen 33, 4; 377-390.
- (50) Mutoh N, Watabe H, Chieda K y Tani-Ishii N. Expression of Toll-Like Receptor 2 and 4 in inflamed pulp in severe combined immunodeficiency mice. *J Endodon* julio 2009, volumen 35;7:975-980.
- (51) Nakagawa S, Yoshida S, Hirao Y , et al. Biological effect of biosynthetic human EGF on the growth of mammalian cells in vitro. *Differentiation* 1985;29:284-8.
- (52) Nojima N, Kobayashi M, Shionome N, Takahashi N, Suda T, Hsegaw. Fibroblastic cells derived from bovine periodontal ligaments have the phenotypes of osteoblast. *J Periodontal Res* 1990;25:179-185.
- (53) Olgart L, Gazelius B, Bodin E, Nilsson G. Release of substance P like immunoreactivity from the dental pulp. *Acta Physiol Scand* 1977;101:510-2.
- (54) Palella F, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;13:853-60.
- (55) Quesnell B, Alves M, Hawkinson Jr. J, Jhonson B, Wenckus C and Begole E. The effect of human immunodeficiency Virus on endodontic treatment outcome. *J Endod* setiembre 2005, volume 31;9:633-636.
- (56) Rauschenberger CR, Baily JC, Cootauco CJ. Detection of human IL-2 in normal and inflamed dental pulps. *J Endod* 1997;23:336-70.
- (57) Robb RJ. Human Interleukin-2 . *Methods Enzymol* 1985;116:493-525.
- (58) Sasaki T. Differentiation and function of osteoclast and odontoclast in mineralized tissue resorption. *Micros Res Tech* 2003;61-483-95.

Reparación apical y periapical post-tratamiento endodóntico.

- (59) Segura Egea Juan José, Gimenez Rubio-Manzanares Alicia, Jimenez Planas Amparo, Abalos Labruzzi Camilo y Llamas Cadaval Rafael-1996- Histopatología de la reparación apical y periapical- Revista Quintessence ( ed.esp.) 1996, volumen9; 6 : 367 – 375.
- (60) Seltzer S, Soltanoff W, Sinai I and Smith J. Biologic aspects of endodontics. Part IV Periapical tissue reactions to root filled teeth whose canals had been instrumented short of their apices. Oral Surg. 28:724 Nov 1969.
- (61) Seltzer S. Endodoncia. Consideraciones Biológicas en los procedimientos endodónticos 1979. Buenos Aires: Ed Mundi; 345-380.
- (62) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997;89:309-9.
- (63) Smith Aj, Murray PE, Lumley PJ. Preserving the vital pulp in operative dentistry: I. A biological approach. Dent Update 2002;29:64-9.
- (64) Sun Q, Shen Y, Chen RR, Money DJ, Rajagopalan S, Grossman PM. Sustained vascular endothelial growth factor delivery enhances angiogenesis and perfusion in ischemic hind limb. Pharm Res 2005;22:1110-6.
- (65) Torabinejad M, Kettering JD. Identification and relative concentration of B and T lymphocytes in human chronic periapical lesions. J Endod 1985;11:122-5.
- (66) Torabinejad M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1994;78:511-21.
- (67) Trowbridge HO. Immunological aspects of chronic inflammation and repair. J Endodon 1990 ; 16: 54-61.
- (68) Trowbridge HO, Emling CR. Imflamacao. Uma revisao do processo. 4 ed. Quintessence books; 1996.
- (69) 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;108:195-201.
- (70) Wanderley Garcia Paula F, Beserra da Silva L, Kapila IL. Matrix Metalloproteinase expression in teeth with apical periodontitis is differentially modulated by the modality of root canal treatment. J Endodon 2010, volumen 36; 2:231-237.
- (71) Yamasaki M, Morimoto T, Tsuji M, Akihiro I, Maekawa Y y Nakamura H. Role of IL-2 and Helper T-Lymphocytes in limiting periapical pathosis. J Endodon enero 2006, volumen 32;:24-29.
- (72) Yang L, Zhang Cand Peng B. Immunolocalization of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6 in rat periapical lesions. J Endod junio 2009, volumen 35;6:834-837.
- (73) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:3597-60.
- (74) Yoshioka M, Yuasa S, Matsunura K, et al. Chondromodulin-I maintains cardiac valvular function by preventing angiogenesis. Nat Med 2006;12:1151-9.