

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
POSTGRADO DE ENDODONCIA

EFFECTO DE LOS VIRUS HERPES- SIMPLE, EPSTEIN-BARR
Y CITOMEGALOVIRUS EN LA PATOGENIA DE LA
ENFERMEDAD PULPAR Y PERIAPICAL

Trabajo especial de grado presentado
ante la ilustre Universidad Central de
Venezuela por la Odontólogo Karina
Isabel Hernández Delgado, para optar al
Título de Especialista en Endodoncia.

Caracas, Octubre 2011

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
POSTGRADO DE ENDODONCIA

EFECTO DE LOS VIRUS HERPES- SIMPLE, EPSTEIN-
BARR Y CITOMEGALOVIRUS EN LA PATOGENIA DE LA
ENFERMEDAD PULPAR Y PERIAPICAL

Autor:

Od. Karina I. Hernández D.

Tutor:

Dra. María Correnti

Caracas, Octubre 2011

Aprobado en nombre de la Universidad
Central de Venezuela por el siguiente
jurado examinador:

(Tutor) Nombre y Apellido

C.I

Firma

Nombre y Apellido

C.I

Firma

Nombre y Apellido

C.I

Firma

Observaciones: _____

DEDICATORIA

A Dios y a La Virgen, por acompañarme siempre.

A mis Padres y Hermanos, por darme todo el apoyo necesario para seguir adelante en todo momento, los amo. Gracias a ustedes soy lo que soy...no los defraudaré!!!

A mi esposo, Jonathan, por su paciencia y amor incondicional todo este tiempo.

A todas las personas que de una u otra manera siempre estuvieron conmigo apoyándome y ayudándome a levantar en los momentos que recaía.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora y profesora Doctora María Correnti, por su dedicación y orientación durante la realización de este trabajo.

A las Doctoras Eliana Burguera y Carolina Guilarte, por el tiempo dedicado a la lectura de este trabajo y por su valioso aporte en la mejora del presente trabajo.

A todos mis profesores del Postgrado de Endodoncia: Miguel A. Aznar, Maytté Marcano Caldera, Eliana Burguera, Juan Goncalves, Andrés Alám, Juan Saavedra, Adriana Restifo, Alba Villalobos, Aurora Lasala, Mariela Fajardo, Beatriz Millán, Elsa Di Giuseppe y Valentina Camejo; por contribuir en mi formación y desarrollo profesional y personal...Mil Gracias!!!

A mis compañeras y AMIGAS de Postgrado, Alessandra Baasch, Valeria Cavalieri, Blanca Figueroa, Elsa Florenzano y Emma Villamizar; por esta bella amistad que surgió durante el recorrido de este camino. Doy gracias a Dios por haberme permitido conocerlas, y haber tenido la dicha de alcanzar con ustedes esta meta tan anhelada por todas, las quiero....Sigán siempre por el camino de la excelencia!!!

INDICE DE CONTENIDO

	<u>Página</u>
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	v
INDICE DE CONTENIDO	vi
LISTA DE GRÁFICOS	viii
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE ESQUEMAS	xiii
RESUMEN	xiv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	4
1. Etiopatogenia de las Enfermedades Pulpares y Periapicales	4
1.1 Respuesta Inmunológica	15
2. Microbiología Endodóntica	27
2.1 Tipos de Infección Endodóntica	29
2.2 Infección Viral	34
3. Generalidades de Virus	35
3.1 Estructura de los virus	36
3.2 Infección y Replicación viral	39

3.3 Familia Herpesviridae	41
3.4 Acción de los Herpesvirus en las lesiones pulpares y periapicales	45
III. DISCUSIÓN	66
IV. CONCLUSIONES	78
V. RECOMENDACIONES	80
VI. BIBLIOGRAFÍA	82

LISTA DE GRÁFICOS

	<u>Página</u>
Gráfico 1. Ilustración esquemática del desarrollo de la Periodontitis Apical	13
Gráfico 2. Porción apical de un diente con necrosis pulpar	14
Gráfico 3. Reconocimiento, activación y efectos de la inmunidad celular innata y adquirida	15
Gráfico 4. Macrófagos	17
Gráfico 5. Reconocimiento de patógenos por diferentes componentes del sistema innato	21
Gráfico 6. Extravasación de neutrófilos en respuesta a una Infección local	24
Gráfico 7. Ilustración esquemática de los componentes de la pared celular de una bacteria Gram negativa	30
Gráfico 8. Ilustración esquemática de los componentes de la pared celular de una bacteria Gram positiva	32
Gráfico 9. Morfología, variedad y tamaño de los Virus	36
Gráfico 10. Estructura de los Virus	38
Gráfico 11. Esquema del ciclo de replicación viral	40

Gráfico 12. Fijación del Virus a la bacteria	40
Gráfico 13. Virus Herpes Simple	42
Gráfico 14. Virus Epstein-Barr	43
Gráfico 15. Citomegalovirus	44

LISTA DE TABLAS

	<u>Página</u>
Tabla 1. Hallazgos clínicos y virológicos de lesiones periapicales en dientes con coronas intactas. Tomado y modificado de Sabeti 2003.	47
Tabla 2. Infección activa de CMV y VEB en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas. * Positivo para transcripción de VHS. Tomado y modificado de Sabeti y cols. 2003.	48
Tabla 3. Características clínicas y virológicas observadas en lesiones periapicales (no demuestra transcripción de VHS). Tomado y modificado de: Sabeti 2003	49
Tabla 4. Presencia de CMV y VEB en 34 lesiones periapicales. Tomado y modificado de: Sabeti 2004	50
Tabla 5. Relación del tamaño radiográfico de la lesión periapical con la presencia de herpesvirus. Tomado y modificado de: Sabeti 2004	50
Tabla 6. Relación de la sintomatología con la presencia de herpesvirus. Tomado y modificado de: Sabeti 2004	51
Tabla 7. Transcripción de CMV y VEB en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas. Tomado y modificado de Slots y cols. 2004.	52

Tabla 8. ADN de CMV y VEB en lesiones periapicales sintomáticas de dientes deciduos. Tomada y modificada de Yilldrim 2006.	53
Tabla 9. ADN de CMV y VEB en tejido pulpar sano de dientes Deciduos. Tomada y modificada de Yilldrim 2006.	54
Tabla 10. Transcripción de VEB y CMV en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas. Tomado y modificado de Yazdi y cols.	55
Tabla 11. Incidencia de herpesvirus en las patologías endodónticas. Tomado y modificado de Li 2009.	56
Tabla 12. Incidencia de herpesvirus en patologías endodónticas sintomáticas y asintomáticas. Tomado y modificado de: Li 2009.	56
Tabla 13. Tamaño radiográfico de la lesión e incidencia de herpesvirus en periodontitis apical. Tomado y modificado de: Li 2009.	57
Tabla 14. Incidencia de Herpesvirus en Abscesos endodónticos y pulpas sanas. Tomado y modificado de: Chen y cols. 2009	58
Tabla 15. Observaciones clínicas e incidencia de herpesvirus en absceso apical agudo. Tomado y modificado de Chen y cols. 2009.	59

Tabla 16. Prevalencia (ADN) y actividad (ARNm) de VEB y CMV en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas de pequeño y gran tamaño. Tomado y modificado de Hernádi y cols. 2010.	60
Tabla 17. Distribución de Herpesvirus y Virus de Papiloma Humano en 23 muestras de Absceso Apical Agudo. Tomado y modificado de Ferreira 2011	61

LISTA DE ESQUEMAS

	<u>Página</u>
Esquema 1. Herpesvirus en lesiones endodónticas sintomáticas. Tomado y modificado de: Slots 2004	63
Esquema 2. Modelo Hipotético de la acción de los Herpesvirus en las patologías pulpares y periapicales. Tomado y modificado de: Slots y cols. 2003	64

RESUMEN

La inflamación del tejido pulpar (pulpitis) es generalmente causada por microorganismos que llegan a la pulpa directamente a través de la caries o difundiendo por los túbulos dentinarios o conductos laterales. Además, existen otro tipo de agresores pulpares, los cuales no son de origen bacteriano, tales como: estímulos térmicos, químicos y mecánicos; que también son capaces de generar daño pulpar, sin embargo, mientras este tejido pulpar permanezca estéril, será capaz de regenerarse y reparar por sí solo. La invasión directa de microorganismos es el comienzo de un proceso patológico pulpar que es considerado irreversible y de no controlarse, estos microorganismos y sus productos pueden llegar a necrosar todo el tejido pulpar hasta alcanzar el foramen apical y producir la periodontitis apical y la resorción del tejido óseo circundante. Las infecciones de origen endodóntico, se caracterizan por presentar una flora mixta polimicrobiana predominantemente anaerobia. La microbiota que se encuentra en el interior del conducto radicular de dientes no tratados, es diferente de aquella encontrada luego de que el tratamiento se ha realizado y ha fracasado; lo cual repercute en la tasa de éxito encontrada para ambos casos. Durante el proceso de inflamación, estos agresores activarán el sistema inmune del tejido pulpar para contrarrestar el daño causado, si no se logra controlar el proceso inflamatorio, ese proceso dinámico inflamatorio e inmunológico puede alcanzar el foramen apical y producir la periodontitis apical con la consiguiente liberación de citosinas. Recientemente se ha evidenciado mediante métodos moleculares de PCR, la presencia de herpesvirus en las enfermedades de origen endodóntico, los cuales parecieran tener un papel muy importante en la etiopatogenia de éstas, se cree que aumentan la virulencia del patógeno, mejorando la adherencia de éstas, así como su capacidad invasiva en los tejidos epiteliales y otras células. En base a esto, radica la importancia del conocimiento de la microbiota presente en las enfermedades de origen endodóntico, de manera de poder aplicar métodos de tratamiento que sean exitosos a largo plazo.

I. INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento de conductos es prevenir y de ser necesario, curar las patologías pulpares y periapicales. Para alcanzar esta meta, la terapéutica endodóntica se basa entre otras cosas, en una razón biológica bien fundamentada que consiste en remover todo tejido orgánico e inorgánico, infectado o no del sistema de conductos radiculares. Para lograr este objetivo, es imprescindible durante los procedimientos de limpieza y conformación del sistema de conductos radiculares, la eliminación de los microorganismos, ya que éstos constituyen el principal factor etiológico de las lesiones pulpares y periapicales, lo cual ha sido ampliamente comprobado desde mediados del siglo XX.

Dado que los microorganismos desempeñan un papel primordial en la patogénesis de las lesiones pulpares y perirradiculares es preciso manejar los fundamentos de la microbiología endodóntica para entender el papel que desempeñan en estas afecciones, las vías de difusión de la infección pulpar y periapical, las respuestas de los tejidos ante estos agresores y los métodos utilizados para controlar y erradicar las infecciones del sistema de conductos radiculares.

Existen factores locales y sistémicos que contribuyen al fracaso del tratamiento endodóntico. No obstante el factor decisivo que afecta el resultado del tratamiento de conducto a largo plazo, es la persistencia de microorganismos dentro del sistema de conductos radiculares, ya que van a representar un riesgo latente para que el tratamiento fracase y se perpetúe la inflamación perirradicular.

Numerosos estudios clínico-prospectivos han demostrado la importancia de la eliminación bacteriana en el éxito del tratamiento de conductos. Sin embargo, en estos mismos estudios se ha manifestado, además, que la total eliminación de microorganismos del sistema de conductos radiculares es una tarea sumamente difícil de realizar; por lo

que se cree que existen una combinación de factores de carácter no microbiológicos como causales de la persistencia de infecciones endodónticas posteriores al tratamiento. Esta circunstancia indica claramente la existencia de otros determinantes, no controlables por el operador, que influyen en la persistencia de microorganismos en los conductos radiculares. Estos factores microbiológicos son de suma importancia y son la base de la investigación microbiológica en endodoncia de hoy en día.

Recientemente se ha detectado la presencia de Herpesvirus en tejido pulpar y periapical, y se han visto implicados en la patogenia de enfermedades de origen endodóntico, ya que se cree que aumentan la virulencia de las bacterias que normalmente invaden los conductos radiculares.

Como consecuencia de los cambios patológicos en el tejido pulpar, el sistema de conductos radiculares puede albergar una gran cantidad de irritantes, que desencadenan una serie de cambios inflamatorios defensivos. Los cambios tisulares van a depender del número de microorganismos y su virulencia y de la capacidad de defensa del organismo; sí los irritantes son removidos, el proceso inflamatorio es transitorio, breve y cede por sí solo, por el contrario sí tenemos una gran cantidad de microorganismos con gran virulencia y una capacidad defensiva baja o disminuida, se desencadenará un proceso inflamatorio agudo; pero sí la cantidad de microorganismos es reducida, su virulencia atenuada y existe una buena capacidad de defensa, el proceso inflamatorio dará lugar a un cuadro crónico y no agudo.

El conocimiento de los factores involucrados en la etiología y patogenia de las enfermedades pulpares, en conjunto con el diagnóstico, contribuyen en el aumento del porcentaje de éxito en el tratamiento realizado.

Por consiguiente, esta revisión tiene como objetivo evaluar la relación que tienen los herpesvirus, especialmente Virus Herpes Simple, Epstein-Barr y Citomegalovirus con la etiopatogenia de las lesiones pulpares y periapicales, y así determinar las implicaciones terapéuticas.

II. REVISION DE LA LITERATURA

1. ETIOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES PULPARES Y PERIAPICALES

El tratamiento endodóntico tiene como objetivo limpiar el sistema de conductos radiculares de restos pulpares, microorganismos y restos tisulares necróticos de manera de prevenir que la infección alcance los tejidos periapicales, es por ello que el éxito del tratamiento de conductos está relacionado con el conocimiento de los factores etiológicos del proceso de la enfermedad ⁽¹⁾.

La pulpa dental es un tejido conjuntivo que comparte características con otros tejidos del cuerpo humano. Los elementos que lo constituyen, responden de la misma manera que lo hacen los tejidos conectivos laxos ante los cambios que ocurren en el medio que los rodea; sin embargo presenta ciertas características exclusivas de la respuesta pulpar que la distinguen de otros tejidos conectivos del organismo, como son su ubicación entre paredes rígidas de dentina lo que le confiere poca capacidad de expandirse, así como su limitada comunicación vascular y nerviosa con el resto del organismo y la ausencia de una circulación colateral eficaz, lo que determina una importante dificultad para la reparación de los posibles daños causados por los distintos cuadros inflamatorios que tienen lugar en la pulpa ^(1, 2, 3).

Mientras se mantenga la integridad de estas paredes de dentina, la pulpa será capaz de adaptarse y sobreponerse a las distintas agresiones provenientes del exterior. Cuando ocurre una alteración a nivel de la dentina, se producen trastornos de diversa intensidad en el complejo dentino pulpar; los productos bacterianos y otros contaminantes pueden ingresar en el fluido dentinario y producir una respuesta inflamatoria en el tejido pulpar ^(3, 5).

Aunque la dentina puede proporcionar una barrera física frente a los estímulos nocivos, la respuesta inmune pulpar provoca cambios humorales y celulares frente a los patógenos invasores ⁽²⁾.

En 1894, Miller llegó a ser el primer investigador en relacionar la presencia de bacterias con la enfermedad pulpar, sin embargo, la verdadera importancia de las bacterias en la enfermedad endodóntica se demostró en el clásico estudio de Kakehashi y cols. en 1965. Estos investigadores encontraron que no ocurrían cambios patológicos en los tejidos pulpares o periapicales expuestos de ratas libres de gérmenes, en cambio, en ratas comunes, las exposiciones pulpares conllevaban a la necrosis pulpar y formación de lesión periapical; en contraste, las ratas libres de gérmenes cicatrizaban formando puentes de dentina independientemente de la gravedad de la exposición pulpar ⁽⁶⁾.

En los años siguientes, numerosas investigaciones afirmaron que el factor principal de la inflamación pulpar es la persistencia de microorganismos en el tejido ⁽⁷⁾.

Como consecuencia de los cambios patológicos en el tejido pulpar, el sistema de conductos radiculares puede albergar una gran cantidad de irritantes; gérmenes vivos o muertos, fragmentos y toxinas bacterianas, productos de degradación del tejido pulpar, que desencadenan una serie de cambios inflamatorios defensivos. La inflamación del tejido periapical o perirradicular de origen pulpar, se debe a la llegada de los irritantes antes mencionados e incluso a la llegada de bacterias, ya sea a través del foramen apical principal, o a través de conductos laterales, cavos-interradicales a nivel de la furcación ^(7, 8).

La lesión del tejido pulpar es un prerequisite para el establecimiento del crecimiento microbiano en el sistema conductos radiculares ⁽⁹⁾.

Existen muchas vías por las cuales los microorganismos pueden infectar la pulpa, la más común es la invasión directa por caries, otra vía

de ingreso es el acceso de microorganismos desde los sacos periodontales a través de los conductos accesorios (lesiones endo-periodontales) y una tercera vía, la vía hematológica o anacoresis ⁽⁸⁾.

VÍAS DE INVASIÓN MICROBIANA

1. Comunicación directa de la cavidad bucal con la pulpa:

- Caries
- Fracturas dentales complicadas de la corona y de la raíz
- Grietas o fisuras del esmalte
- Atrición patológica por bruxismo u oclusión traumática
- Maniobras operatorias
- Filtraciones marginales de restauraciones

2. Vía periodontal

- Conductos laterales
- Sacos periodontales profundos

3. Anacoresis

La infección del tejido pulpar ocurre como consecuencia a la invasión de microorganismos debido a caries, exposición pulpar o de túbulos dentinarios por fractura debido a traumatismos, y en algunos casos como resultado de la microfiltración alrededor de algunas restauraciones defectuosas. ⁽⁸⁾

Además, existen otras formas de daño al tejido pulpar, las cuales no son dependientes de microorganismos. Como ejemplo de éstos tenemos los traumatismos no complicados, preparaciones cavitarias sin una adecuada refrigeración, el uso de ciertos materiales restauradores; que si bien, pueden ocasionar una inflamación al tejido pulpar, mientras éste se

mantenga libre de gérmenes tendrá capacidad de regenerarse en el transcurrir del tiempo ⁽¹⁰⁾. Las infecciones del tejido pulpar muchas veces progresan hasta lograr la necrosis total del tejido y el desarrollo de lesiones periapicales con destrucción localizada de hueso ⁽⁸⁾.

La caries es una infección bacteriana que causa la disolución de la matriz mineral del diente y constituye el origen más frecuente de las bacterias que afectan la pulpa dental ⁽¹¹⁾. Es la causa principal de inflamación e infección pulpar, ya que los microorganismos penetran a través de los túbulos dentinarios y generan una respuesta inflamatoria e inmune por parte del hospedero ^(11, 12).

Desde el mismo momento en que la caries afecta el esmalte dental, se pueden evidenciar cambios inflamatorios a nivel pulpar ⁽¹³⁾, ya que son los componentes de la pared celular de las bacterias los que comienzan a producir los primeros cambios inflamatorios, sin embargo no es sino hasta que la caries afecta la dentina reparativa que se observan cambios patológicos irreversibles, tales como formación de abscesos o gran cantidad de tejido de granulación ⁽¹¹⁾.

Los traumatismos dentales son eventos que ocurren con mucha frecuencia, y dentro de las lesiones dentales más frecuentes se encuentran las fracturas coronarias y las luxaciones ^(14, 15).

Las fracturas coronarias pueden clasificarse en: grietas del esmalte, fracturas del esmalte, fracturas de esmalte y dentina sin afección pulpar, fractura de esmalte y dentina que involucra la pulpa dental y fractura combinada de corona y raíz ⁽¹⁶⁾.

En el caso de las grietas de esmalte se localizan generalmente en el borde incisal de los dientes anteriores. El pronóstico de este tipo de traumatismos es favorable, ya que hay un alto porcentaje de mantenimiento de la vitalidad pulpar. Lo mismo ocurre para los casos de fractura de esmalte. En el caso de fractura de esmalte y dentina en las que no existe exposición del tejido pulpar, el pronóstico es favorable si se

realiza un tratamiento adecuado que evite la futura invasión bacteriana (16,17).

Hace más de treinta años se describió una condición caracterizada por la presencia de una fisura dentaria o fractura dentaria incompleta, que si bien se encuentra ampliamente descrita en la literatura odontológica, los criterios utilizados por los diferentes autores en cuanto a su definición, han ocasionado que exista cierta confusión entre los clínicos. Esta entidad se conoce como síndrome del diente fisurado que, definiéndolo de una manera simple, se refiere a la sintomatología que pueden presentar los dientes vitales con fracturas incompletas o fisuras. En 1954 Gibbs describió un grupo de síntomas ocasionados por una fractura incompleta en la dentina de un diente vital sin exposición pulpar franca ⁽¹⁸⁾. En 1958 Thomas describió las "fracturas fisurales" y estableció, que si estas fracturas profundizaban en la dentina y alojaban bacterias, podían invadir y afectar la pulpa dental ⁽¹⁹⁾.

En aquellos traumatismos que involucran exposición pulpar o de los túbulos dentinarios por fractura, los microorganismos pueden difundir a través de éstos y llegar al tejido pulpar, sin embargo en aquellos dientes con una circulación intacta, la dentina puede proporcionar una resistencia considerable a la invasión bacteriana, ya que la invasión por parte de microorganismos es más rápida cuando la presión hidrostática es mínima o cuando está comprometido el flujo sanguíneo ⁽¹⁷⁾. Si la fractura ocasiona la exposición pulpar, las consecuencias dependen del tamaño de la exposición y el tiempo que permanezca el tejido expuesto al medio bucal ⁽¹⁶⁾. En algunos casos donde exista exposición franca, la pulpa tiene la capacidad de formar tejido calcificado y responder favorablemente al daño causado ⁽²⁰⁾. Según una revisión a la literatura realizada por Patterson y Mitchell en 1965, un diente con evidencia radiográfica de calcificación del espacio pulpar como consecuencia de un traumatismo, debe ser considerado como un potencial foco de infección, ya que si la pulpa esta vital, tiene un funcionamiento anormal, además pudo haber sido infectada

durante el traumatismo o posteriormente por vía hematógica, debido a su poca capacidad de resistencia a la invasión⁽²¹⁾.

El bruxismo, fue reportado en 1960 como una de las posibles causas de muerte pulpar. Clínicamente se puede observar uno o más dientes con ligera movilidad y facetas de desgaste en la zona incisal y palatina de los dientes superiores o incisal y vestibular de los inferiores^(22, 23). En el caso de bruxismo, atricción y abrasión, en donde haya exposición de los túbulos dentinarios, puede haber entrada de microorganismos, lo que ocasionaría la infección del tejido pulpar y una posible necrosis del mismo. Sin embargo, la muerte pulpar asociada con este tipo de agresión no es muy frecuente, ya que la pulpa dental tiene la capacidad de retraerse y aislarse del estímulo formando dentina, y en algunos casos puede observarse la obliteración completa del espacio pulpar⁽²⁴⁾.

Estudios como el de Stanley en 1961⁽²⁵⁾, Ozturk y cols. En el 2004⁽²⁶⁾ y Santini y cols en el 2008⁽²⁷⁾, han confirmado el efecto que tienen ciertos procedimientos dentales sobre el tejido pulpar⁽⁷⁾.

Otra causa de irritación del tejido pulpar, Según Ingle y cols., es el calor que se genera cuando se desgasta la estructura dentaria, lo cual ha sido señalado como la causa principal de daño pulpar durante la preparación de cavidades^(4, 7, 26), de la misma manera lo confirman Pohto y Schenin, citados por Kramer⁽²⁸⁾. Los cambios de temperatura que se producen durante los procedimientos restauradores, son dañinos para el tejido pulpar, así lo determinan Zach y Cohen en su estudio, donde obtuvieron como resultado la necrosis de un alto porcentaje de sus muestras una vez que hubo un incremento de la temperatura en 5,5⁽²⁹⁾.

Si ocurriera la necrosis pulpar por razones no microbianas, este tejido proveerá excelentes condiciones para que microorganismos que pudieran invadir por las diferentes vías, colonicen y se multipliquen⁽³⁰⁾.

La pulpa y el periodonto están estrechamente relacionados. Los túbulos dentinarios localizados en las áreas donde se ha perdido la capa de cemento radicular, pueden servir como vía de comunicación entre la pulpa dental y el ligamento periodontal. Los conductos accesorios pueden estar presentes en cualquier zona a lo largo de la raíz. Se estima que el 30% al 40 % de todos los dientes tienen conductos laterales o accesorios y que la mayoría de ellos se encuentran en el tercio apical de las raíces⁽³¹⁾. Estos conductos contienen tejido conectivo y vasos que conectan la circulación de la pulpa dental con la del periodonto. El foramen apical es la vía de comunicación principal y más directa entre la pulpa y el periodonto^(31, 32).

Por otra parte, existe otra vía de entrada de microorganismos y es a través del foramen apical. Este es la vía más directa de comunicación entre el espacio pulpar y el tejido periodontal, ya que permite la salida de bacterias y sus productos desde el conducto radicular; aunque también es una vía de entrada para los productos inflamatorios desde un saco periodontal profundo hacia la pulpa dental. Existe una fuerte relación entre la presencia de microorganismos en los conductos radiculares y en los sacos periodontales patológicos; soportando esto, se han realizado investigaciones en las que muestras obtenidas del tejido pulpar y de la dentina radicular de dientes comprometidos periodontalmente, presentan crecimiento bacteriano en casi el 90% de las muestras analizadas⁽³¹⁾. Algunos procedimientos periodontales como el raspado y alisado radiculares, pueden resultar en la remoción del cemento radicular con la consecuente exposición de los túbulos dentinarios y conductos laterales al medio bucal, permitiendo así la entrada de microorganismos que habitan normalmente en la cavidad o que se encuentren en los sacos periodontales en aquellos pacientes periodontalmente comprometidos⁽³¹⁾.

Otra vía de penetración de microorganismos hacia el espacio pulpar es la vía hematógena, lo cual explica la presencia de microorganismos en tejido pulpar inflamado pero no expuesto⁽³³⁾, este mecanismo se

denomina Anacoresis, y no es más que el fenómeno por el cual los microorganismos y otras partículas son llevados a través del torrente sanguíneo a zonas de inflamación, esto debido a que los tejidos inflamados presentan vasodilatación permitiendo que las bacterias ingresen a través de la circulación colateral o por vía sistémica⁽³⁴⁾. Esta vía se considera que es la menos frecuente para las infecciones endodónticas^(34, 35).

Las patologías pulpares y periapicales suelen ser el resultado directo o indirecto de la participación de los microorganismos del medio bucal. Cualquier lesión de la pulpa puede dar lugar a una inflamación con sus respectivas consecuencias: aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, dolor, resorción de tejido duro y necrosis pulpar⁽³⁶⁾.

Como se describió anteriormente, los irritantes pulpares pueden ser de naturaleza física, química o biológica; y los microorganismos son considerados la principal causa de las patologías pulpares y periapicales. La inflamación pulpar se manifiesta debajo de la caries antes de que los microorganismos invadan el tejido^(3, 7).

Normalmente la pulpa dental es un tejido estéril y está principalmente involucrada en la producción de dentina y en la sensibilidad del diente, sin embargo las bacterias pudieran invadir este tejido estéril por alguna de las vías de entrada que se mencionaron anteriormente⁽³⁷⁾.

Es necesario conocer las diferentes patologías pulpares y su desarrollo para poder establecer las diferencias que puedan existir en cuanto a microbiología, manifestaciones clínicas y evolución, y ofrecer un correcto diagnóstico y adecuado plan de tratamiento⁽³⁸⁾. En la literatura existen diversas revisiones acerca de los diferentes diagnósticos pulpares, sin embargo, la mayoría de éstos se basan en clasificaciones histológicas, y debido a las limitaciones para determinar cambios a ese nivel, en los últimos años los estudios se han orientado a los cambios clínicos⁽³⁹⁾.

En la patología pulpar tipo I, Pulpa Vital Asintomática o Pulpa Sana, se incluyen las pulpas sanas, vitales, sin signos de inflamación, las cuales serán asintomáticas. La patología pulpar tipo II, Pulpitis Reversible, involucra pulpas vitales pero con áreas localizadas de inflamación, las cuales cicatrizarán una vez se haya eliminado el factor irritante y realizado el tratamiento conservador indicado. Este tipo de patología ocurre como consecuencia a la caries, traumatismos y restauraciones nuevas. En las patologías pulpares tipo III, Pulpitis Irreversible, el tejido pulpar permanece todavía vital pero está severamente inflamado, tanto, que no será capaz de regenerarse por sí mismo aun cuando se elimine el factor irritante, solo se logrará eliminando el tejido pulpar inflamado; si no, la pulpa degenerará poco a poco y ocasionará la necrosis seguida de la periodontitis apical, es entonces donde hablamos de las patologías pulpares tipo IV, que incluyen las pulpas necróticas, ya sean parciales o totales, con infección de la dentina radicular ^(38, 40).

En la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, la cátedra de Endodoncia utiliza la clasificación propuesta por Baume y Fiore-Donno, a la cual se le realiza una modificación con el propósito de incluir las patologías pulpares con compromiso periapical, es decir las tipo V ⁽⁴¹⁾.

En la Pulpitis Irreversible, las reacciones inflamatorias aberrantes y no controladas, pueden desembocar en necrosis pulpar total y en la colonización bacteriana del sistema de conductos radiculares. La pulpitis irreversible aunque pudiera ser asintomática o que el paciente reporte sólo síntomas leves, puede estar asociada a episodios intermitentes o continuos de dolor espontáneo ⁽⁴²⁾.

Al avanzar la pulpitis irreversible, el tejido pulpar es llevado inevitablemente a la necrosis, la cual casi siempre es asintomática o puede estar asociada a episodios de dolor espontáneo o a la presión ^(38, 42).

La periodontitis apical, ocurre como consecuencia de la inflamación crónica y de la infección del tejido pulpar ^(6, 43). Esta se origina cuando el proceso inflamatorio y sus productos, los metabolitos provenientes de la degradación del tejido pulpar y/o las bacterias y sus toxinas, se acercan al tejido conjuntivo de la unión pulpoperiapical ⁽⁴⁴⁾. Así mismo, Torabinejad y Walton (2002) la definen como un trastorno inflamatorio de los tejidos perirradiculares causado por la presencia de infección microbiana dentro del sistema de conductos radiculares ⁽⁴⁵⁾. Nair en el 2004 afirma que es una respuesta defensiva del organismo que se desarrolla por la presencia de irritantes proveniente del sistema de conductos radiculares frente a la destrucción de la pulpa dental. Las fuerzas microbianas y las defensas del hospedero luchan entre sí y destruyen gran parte del periápice, lo que conlleva la formación de varias clases de lesiones periapicales (Gráfico1) ^(46, 47).

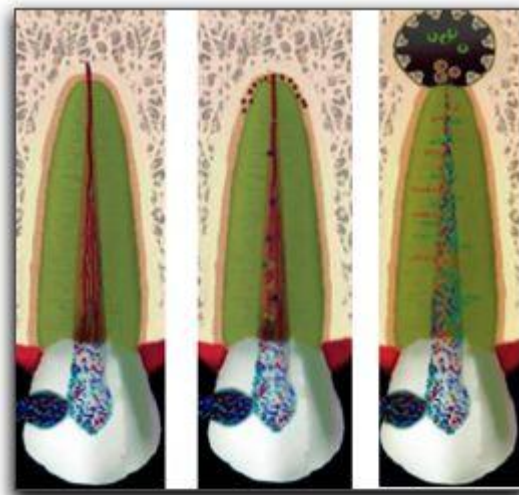


Gráfico 1. De izquierda a derecha, ilustración esquemática del desarrollo de la periodontitis apical. Tomada y modificada de Siquiera 2007

En presencia de un gran número de microorganismos con alto potencial de virulencia, enfrentados probablemente a un sistema de defensa circunstancialmente debilitado, se establece una condición de persistencia de la infección que puede conducir a la destrucción de gran parte de los tejidos dando lugar a la periodontitis apical que dependiendo del tiempo de evolución y de la eliminación de los irritantes habrá un mayor o menor daño en los tejidos ^(48, 49).

El sistema de conductos radiculares puede albergar grandes cantidades de irritantes debido a los cambios patológicos de la pulpa dental, la salida de estas sustancias hacia los tejidos perirradiculares trae como consecuencia el desarrollo de la periodontitis apical y su persistencia. Según la índole, cantidad y duración de los irritantes en los tejidos perirradiculares, se presentarán diversos cambios tisulares. Sin embargo, cuando los irritantes son de carácter transitorio, el proceso inflamatorio es breve y cede por sí sólo. En cambio, cuando se presentan en cantidades excesivas o cuando la exposición es persistente, las reacciones inmunitarias específicas e inespecíficas ocasionan la destrucción de los tejidos perirradiculares y el desarrollo de la periodontitis apical (Gráfico 2) ^(34, 50).

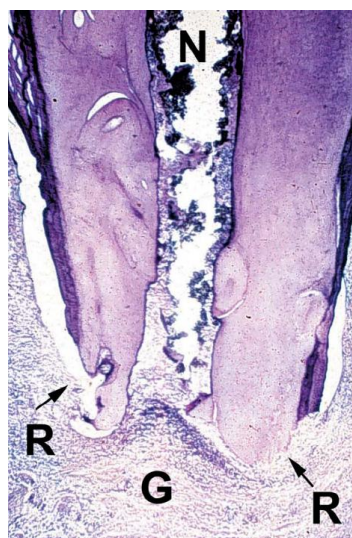


Gráfico 2. Porción apical de un diente con necrosis pulpar.(N) Periodontitis Apical (G). Resorción de dentina radicular (R). Tomado de Larz y cols. 2002

1.1 Respuesta Inmunológica

En la actualidad, en la literatura se destaca la importancia de la respuesta inmunológica en los procesos pulpares y periapicales. La Inmunología estudia las diferentes formas o mecanismos de defensa frente a agentes infecciosos. Estos mecanismos se dividen en dos tipos. La inmunidad innata o inespecífica, la cual es la primera barrera de defensa y está constituida por células como polimorfonucleares neutrófilos (PMN), eosinófilos, mastocitos, macrófagos y células asesinas naturales (NK), y por mediadores químicos como las Interleucinas y el factor de necrosis tumoral (TNF). La inmunidad adquirida, específica o adaptativa, es mucho más compleja que la anterior; las células involucradas en ésta son los linfocitos T y B, y un componente humoral constituido por anticuerpos (inmunoglobulinas) y citocinas como las Interleucinas y el Interferón Gamma, entre otras (Gráfico 3) ^(51, 52).

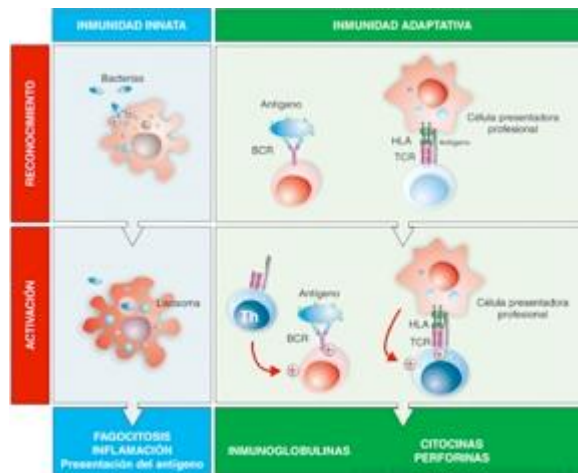


Gráfico 3. Reconocimiento, activación y efectos de la inmunidad celular innata y adquirida. Tomado de Regueiro 2008

La inmunidad innata se refiere a la resistencia que ofrece el recién nacido cuando se enfrenta por primera vez a un agente patógeno. La respuesta inmune innata es inespecífica, es decir carece de memoria inmunológica. Está conformada por barreras naturales que están constituidas por la piel y mucosas ^(52, 53, 54).

La Inmunidad Adquirida, tiene la capacidad de responder de una manera mucho más específica una vez que el patógeno entra por segunda vez ^(54,55).

En el control de la invasión de microorganismos por parte del hospedero, es fundamental la acción del sistema inmune innato que, a través de diversos mecanismos celulares y humorales previenen, en muchos casos, las infecciones sin la intervención de los mecanismos de respuesta específica ⁽⁵⁶⁾.

Una vez que el agente patógeno logra superar las barreras anatómicas defensivas, se inicia una respuesta inmune innata basada en la inflamación que tiene como principales objetivos destruir al microorganismo, impedir que se extienda el foco inicial de infección y reparar el tejido dañado. Esta respuesta inicial es secuencial y su duración y consecuencias depende en gran medida del tipo de patógeno ⁽⁵⁷⁾.

La primera línea de defensa son los PMN y los macrófagos (Gráfico 4), los cuales reconocen los componentes extraños de los microorganismos, y los fagocitan. Estos macrófagos al activarse liberan citocinas y otros mediadores que inician la respuesta inflamatoria aguda y local al atraer a neutrófilos al sitio de la infección y causar la acumulación de proteínas plasmáticas, incluyendo a los componentes del complemento; estos últimos favorecen la fagocitosis y tienen un efecto vasodilatador sobre los vasos sanguíneos que incrementa la salida de más proteínas plasmáticas a los tejidos ⁽⁵⁸⁾. Si la infección no logra controlarse en esta primera fase, comienzan a incorporarse más neutrófilos y monocitos en el foco de la infección. Una vez en los tejidos, los monocitos se diferencian en

macrófagos activados que fagocitan a los microorganismos y también a otros fagocitos que han entrado en apoptosis una vez concluida su función. En ocasiones los microorganismos no son fácilmente destruidos por los fagocitos, en este caso, el proceso inflamatorio persiste dando lugar a una reacción inflamatoria crónica con acumulación de macrófagos y linfocitos activados ⁽⁵⁹⁾.

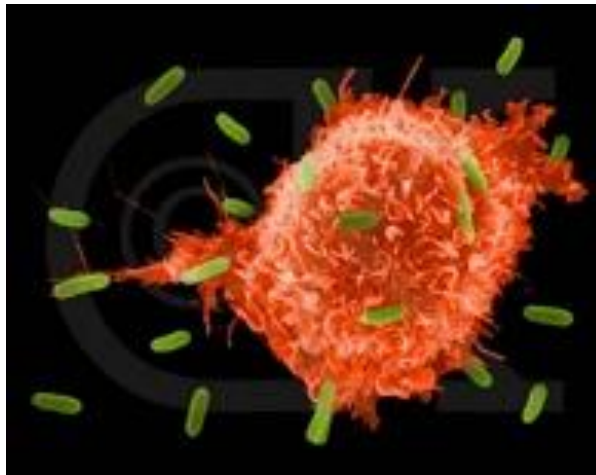


Gráfico 4. Macrófagos. Tomado de <http://autorneto.com/referencia/salud-y-bienestar/sistema-inmune/> 16.11.2009

Antes de afectar la región periapical, el proceso inflamatorio afecta primeramente la pulpa dental. La pulpa normal es considerada inmunocompetente y con la capacidad de responder a los estímulos con la presencia de un infiltrado de polimorfonucleares (PMN) y macrófagos. A medida que la infección progresa, este infiltrado se vuelve más intenso y se torna mixto, es decir, conteniendo también linfocitos T y B y células plasmáticas como elementos de la inmunidad específica, y PMN, macrófagos y NK como componente no específico. Los niveles de inmunoglobulinas G y A se encontrarán elevados como consecuencia de la respuesta humoral ⁽⁵⁷⁾.

La lesión periapical representa la respuesta inmune local a la infección de la pulpa, ésta puede ser vista como la segunda línea de defensa, ya que su objetivo es mantener la infección localizada y confinada al sistema de conductos radiculares. La respuesta inflamatoria periapical es muy parecida a la respuesta de la infección pulpar, con la característica adicional de la destrucción ósea periapical, causada por los osteoclastos, que son células multinucleares que se derivan de los macrófagos. El infiltrado celular inflamatorio en las lesiones periapicales crónicas, es un infiltrado mixto de linfocitos T y B, PMN, macrófagos, células plasmáticas, NK, eosinófilos y mastocitos ⁽⁵⁷⁾.

La infección de la pulpa dental inicia una respuesta inmunológica en ella para eliminar a los agentes agresores, sin embargo en la mayoría de los casos no se resuelve, ocasionando una necrosis total de este tejido, subsecuentemente se desarrolla una respuesta inmunológica secundaria en los tejidos periapicales trayendo como consecuencia una lesión apical debido a la llegada de los microorganismos provenientes del conducto radicular. En consecuencia, el tejido periapical desarrolla una respuesta inmunológica innata inicial, guiada principalmente por leucocitos, fagocitos y citocinas proinflamatorias. Posteriormente se desarrolla una fase crónica que envuelve una respuesta inmunológica adquirida mediada por linfocitos T y B, en este momento se activa un mecanismo inmunológico complejo, donde inicialmente se lleva a cabo un acto primario de defensa y protección a los tejidos pulpares y periapicales que conlleva a otro que conduce a la degradación de los tejidos; principalmente la resorción ósea ^(60, 61).

Antes de que la caries avance hacia la pulpa, el tejido pulpar que se encuentra debajo de la caries incipiente, comienza a generar una respuesta inmune lenta, la cual se volverá una respuesta inmune adquirida en la medida que la caries alcance el tejido pulpar. Según Hahn y cols., la inmunidad del complejo dentino-pulpar ante la caries incluye la salida del fluido dentinario y la deposición de inmunoglobulinas intratubularmente, odontoblastos, neuropéptidos e inflamación

neurogénica, células de inmunidad innata, interleucinas y quimiocinas. El aumento de la salida del flujo dentinario como resultado de una presión intrapulpal positiva, es una de las respuestas iniciales de protección del tejido pulpar hacia la caries, lo cual reduce la difusión de estímulos nocivos a través de los túbulos dentinarios; es por esta razón que los dientes no vitales tienen una mayor posibilidad de ser colonizados por bacterias que los dientes vitales. Los odontoblastos son los primeros en enfrentarse a los antígenos bacterianos de las caries, ellos liberan bajos niveles de interleucinas, reconocen los productos bacterianos como el ALT, entre otras funciones ⁽⁵³⁾. La pulpa dental es uno de los tejidos más densamente inervados del cuerpo, por lo que agentes neurales son señales importantes para la inflamación neurogénica, para la estimulación, para la reparación y para regular las funciones homeostáticas de la pulpa. Los neuropéptidos se definen como neurotransmisores o neuromoduladores, los cuales tienen la capacidad de estimular o inhibir ciertas funciones, en este caso específico, inician y propagan la inflamación pulpar ⁽⁶²⁾.

La liberación de mediadores inflamatorios (bradiquinina y prostaglandinas) puede activar la producción de neuropéptidos y formar parte de una reacción positiva en el proceso inflamatorio ⁽¹²⁾. La bradiquinina puede estimular las terminaciones nerviosas nociceptivas para producir dolor y sensibilizar las fibras nerviosas a estímulos térmicos, químicos y mecánicos ⁽⁶³⁾.

Las prostaglandinas, participan en la inflamación, el dolor y la resorción ósea. Son los mediadores más importantes de la inflamación ⁽⁶⁴⁾.

En diversos estudios ^(42, 65, 66) se ha demostrado que bajo condiciones de normalidad, la pulpa dental se encuentra equipada con una variedad de células asociadas con el sistema inmune de defensa. Las principales

células de la inmunidad innata, son los neutrófilos, macrófagos y linfocitos además de las células NK.

Los neutrófilos son células fagocíticas de la respuesta inmune innata, así como los macrófagos, los cuales constituyen el sistema fagocítico mononuclear y juegan un papel fundamental en la activación de linfocitos (42, 65). A medida que la infección progresa, el infiltrado celular se intensifica con células T, Células B, células plasmáticas, inmunoglobulinas, PMN, monocitos y células asesinas NK (67). Las células NK, son linfocitos que promueven la producción de citocinas y han demostrado citotoxicidad contra células tumorales y células infectadas por virus, por lo que juegan un papel importante en la primera respuesta defensiva contra infecciones virales y transformación maligna (68, 69).

En pulpas sanas se ha observado una mayor cantidad de linfocitos T-CD8 que de linfocitos T-CD4. Los linfocitos T-CD8 destruyen las células infectadas por virus o células del huésped transformadas (68,70). Así mismo se ha demostrado que las células B como tal, no se encuentran como células residentes de la pulpa sana, lo que sugiere que no participan en las fases iniciales de la respuesta inmunológica de la pulpa (65).

Las bacterias y sus componentes inducen la producción de mediadores inflamatorios o citocinas inmunes, los cuales presentan múltiples actividades en la regulación de la respuesta inmune y la inflamación. Las quimiocinas son mediadores inflamatorios, los cuales atraen leucocitos al sitio de la lesión y estimulan su migración extravascular, también activan a los linfocitos T durante la infección (53).

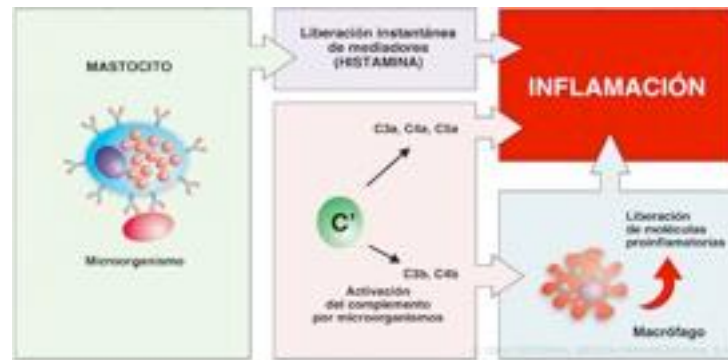


Gráfico 5. El reconocimiento de los patógenos por los diferentes componentes del sistema innato. Tomado de Regueiro 2008.

La invasión microbiana estimula al organismo del hospedero para responder con una combinación de procesos inflamatorios inespecíficos junto a respuestas inmunitarias específicas ⁽⁵³⁾.

Autores señalan que los principales agentes etiológicos de las enfermedades pulpares y periapicales son los microorganismos y sus toxinas, que al entrar en contacto con estos tejidos actúan como antígenos, desencadenando una reacción inflamatoria e inmunológica en el hospedero ^(46, 47, 72, 73, 74, 75, 76).

Siempre que la pulpa es sometida a injurias, el sistema inmunológico desatará una respuesta inflamatoria que limitará el daño de los tejidos por medio de la eliminación de los organismos que han invadido. Paradójicamente, esta respuesta inflamatoria puede causar más injurias a la pulpa en algunos casos y permitir su necrosis ⁽⁷⁷⁾.

La inflamación, es la respuesta protectora del tejido a cualquier daño, es un proceso mediante el cual, el tejido se prepara para sobreponerse a un daño mediante un proceso de reparación. La pulpa, como tejido conectivo laxo, responde a diversos agresores con una respuesta inflamatoria igual a la de cualquier tejido conjuntivo del cuerpo humano,

sin embargo, debido el hecho de estar encerrada en una cámara rígida de dentina, hace que esta respuesta sea limitada. Por lo que cualquier aumento del volumen sanguíneo aumentará la presión del tejido pulpar, y si esto llegara a niveles críticos, pudiera haber una compresión de los vasos sanguíneos trayendo consecuencias negativas para la vitalidad pulpar ⁽⁷⁸⁾.

En primer lugar ocurre una inflamación aguda, caracterizada por una respuesta vascular inmediatamente debajo del sitio de la lesión, evidenciado por un aumento en la permeabilidad vascular y extravasación de fluido al espacio intersticial (edema), se aumenta el volumen sanguíneo y la pulpa necesariamente responde con un aumento de la presión, llevando a una pulpitis, la cual en algunos casos pudiera ser transitoria. En caso tal que el agente agresor permanezca y no sea eliminado, la presión del tejido pulpar seguirá aumentando en sentido apical hasta causar la necrosis total del tejido pulpar. Esta vasodilatación permite la disminución de la velocidad de circulación de la sangre y de sus células rojas, además de la marginación de leucocitos. Cuando la presión local en los tejidos sobrepasa la presión venosa local, los vasos tienden a sufrir colapso, y la sangre se aleja de la zona de mayor presión hística hacia zonas de menor resistencia. La presión persistente obstaculiza la circulación, cuya consecuencia es mínima en los tejidos normales, pero grave en los tejidos inflamados, ya que al obstruirse la circulación, se facilita la acumulación de factores irritantes como lo son las toxinas bacterianas, enzimas nocivas, factores quimiotóxicos, etc. Esta congestión venosa en la región apical, que controla el posible drenaje de la pulpa, constituye el factor decisivo para el carácter regresivo o progresivo de la reacción inicial. La pulpitis es similar a la inflamación de otros tejidos del cuerpo, lo que varía es la intensidad, la duración y la extensión ⁽⁷⁹⁾.

El infiltrado celular inflamatorio primario está compuesto casi en su totalidad por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. Además hay proliferación de pequeños vasos sanguíneos y fibroblastos con aposición de fibras colágenas. Durante la inflamación aguda, mediadores químicos como histamina, serotonina, bradiquinina y prostaglandina son liberados para producir vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular lo cual favorece el transporte celular (Gráfico 6) ⁽⁸⁰⁾.

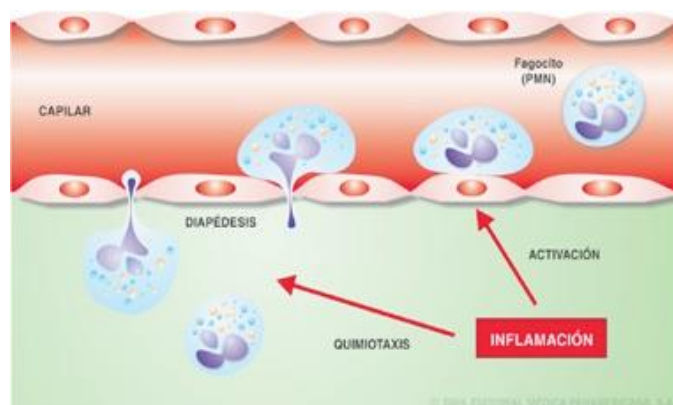
Posteriormente las vénulas postcapilares se congestionan y producen edema, lo que incrementa la presión del tejido pulpar ⁽⁸¹⁾. Cuando la caries es eliminada antes de que las bacterias lleguen a la pulpa, la inflamación cede y se produce la cicatrización, si no, su avance la llevará a acercarse progresivamente al tejido pulpar, pudiendo producir la necrosis total del mismo ⁽⁷³⁾.

En principio, las inmunoglobulinas y el fluido dentinario presentes en los túbulos dentinarios, tratan de neutralizar estos microorganismos. Al sobrepasar la carga bacteriana, se produce la liberación de PMN y se inicia la inflamación pulpar que puede ceder dependiendo del estímulo o aumentar hasta producir la necrosis del tejido. En pulpas inflamadas aumentan considerablemente los niveles de neuropéptidos, lo cual intensifica el proceso inflamatorio. Así como también, células inmunocompetentes (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos, NK, mastocitos y células plasmáticas) que participan de una u otra manera en la respuesta inmunológica. Sin embargo, este proceso puede alcanzar el foramen apical y producir la periodontitis apical con la consecuente liberación de citocinas, que han demostrado ser protagonistas en la activación de osteoclastos que causan la resorción ósea y la expansión de las lesiones periapicales.

Los PMN y macrófagos son la primera línea de defensa contra los patógenos. Los macrófagos se activan luego de recibir las señales. Los macrófagos secretan mediadores inflamatorios como prostaglandinas,

activador de plasminógeno y leucotrienos, los cuales van a producir vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular ⁽⁸²⁾.

A medida que las bacterias penetran más profundamente en la dentina o invaden la dentina reparativa, aumenta la densidad del infiltrado inflamatorio crónico, así como la densidad de las células dendríticas, las cuales son las responsables de la presentación del antígeno y de la estimulación de los linfocitos T. Las células dendríticas han demostrado que activan a los Linfocitos T, los cuales producen una respuesta inmune local. Seguidamente, los neutrófilos emergen de las vénulas adyacentes (actividad quimiotáctica). A medida que la caries se aproxima a la pulpa, se produce una exacerbación aguda de la inflamación crónica precedente caracterizada por una afluencia de neutrófilos. El acúmulo de células inflamatorias comienza a ser marcado cuando la infección alcanza la dentina terciaria ⁽⁸²⁾.



**Gráfico 6. Extravasación de neutrófilos en respuesta a una inflamación local.
Tomado de Regueiro 2008.**

Los neutrófilos, que son atraídos a un área sometida a desgranulación, liberan enzimas lisosomales que digieren tanto las células del hospedero como las células microbianas. Las enzimas lisosomales tienen un papel importante en la digestión de bacterias fagocitadas y además contribuyen con la destrucción del parénquima pulpar porque no discriminan entre agentes ofensivos y tejido hospedero. Como resultado encontramos una acumulación progresiva de neutrófilos en la supuración, la cual puede ser difusa o permanecer localizada en forma de microabscesos. La acumulación de estos microabscesos va produciendo una necrosis parcial de la pulpa que luego lleva a una necrosis total de ella. La degeneración de la pulpa, ocurre cuando el número de bacterias que penetran el espacio pulpar sobrepasa la capacidad de defensa de ésta ^(8, 53, 57).

La periodontitis apical ocurre como consecuencia de la infección pulpar. Es una respuesta de carácter inmunológico, la cual aparece para limitar la infección y evitar su diseminación ^(46, 47).

Una vez que el tejido pulpar se infecta y se necrosa, los microorganismos y sus productos metabólicos avanzan hasta llegar al espacio periapical produciendo una inflamación local y una destrucción del tejido periapical. La infección pulpar por bacterias es una condición indispensable para que se produzca la periodontitis apical. Los productos del metabolismo bacteriano, avanzan hasta el ápice, donde producen cambios tisulares en el ligamento periodontal. Los neutrófilos destruyen microorganismos y liberan prostaglandinas y leucotrienos. Las prostaglandinas activan a los osteoclastos y aumentan la permeabilidad vascular, y los leucotrienos atraen más neutrófilos y macrófagos. Los macrófagos producen mediadores como citocinas proinflamatorias y quimiotácticas que intensifican la respuesta vascular, producen resorción ósea y degradación de la matriz orgánica ^(46, 47).

Si se elimina el agente etiológico, la lesión cede y la estructura periodontal apical será restituida mediante cicatrización, si persiste el agente etiológico, se desencadenará un agravamiento que involucrará al hueso produciendo un absceso alveolar o se puede producir la perforación de éste formando un trayecto fistuloso. Cuando la lesión se vuelve crónica, se produce la periodontitis apical crónica ya que hay persistencia del irritante. Las citocinas proinflamatorias (provenientes de los macrófagos) son estimuladores potentes de los linfocitos. Estos linfocitos T activados producen citocinas que inducen una disminución de la producción de éstas, lo que produce una supresión de la actividad osteoclástica y la producción de factores de crecimiento que producen la proliferación de los fibroblastos y de la microcirculación ^(8, 53, 57).

Conjuntamente a esta respuesta inflamatoria, se activa la respuesta inmune del tejido pulpar, para tratar de sobreponer el daño ocasionado por los agentes patógenos que han colonizado la misma ^(53,57).

2. MICROBIOLOGÍA ENDODÓNTICA

La microbiología endodóntica comprende el estudio de los microorganismos asociados a los procesos de la enfermedad pulpar y que tienen participación en las lesiones inflamatorias de los tejidos periapicales. Las estrategias para combatir la infección del sistema de conductos radiculares, deben estar basadas en el conocimiento de la microflora presente, ya que el éxito de la terapia endodóntica depende del control de la infección, es decir de la reducción en número o completa eliminación de estos microorganismos ⁽⁸³⁾.

La flora normal es el resultado de la colonización permanente por microorganismos en una relación simbiótica que produce resultados beneficiosos, sin embargo, en condiciones apropiadas, los componentes de la flora oral normal se pueden convertir en patógenos oportunistas. Los patógenos oportunistas son la causa de que se desarrolle una enfermedad si acceden a zonas normalmente estériles, como la pulpa dental y los tejidos periapicales. La capacidad patógena de los microorganismos se conoce como Virulencia ⁽⁸⁴⁾.

Según Theobald Smith, citado por Siqueira y Rocas en el 2008, una enfermedad infecciosa es el resultado de la interrelación entre la virulencia de los microorganismos y el número de éstos, y las defensas del hospedero ⁽⁸⁵⁾.

Debido a que las infecciones endodónticas se caracterizan por una flora mixta polimicrobiana, entre 10 a 20 especies con varios niveles de virulencia, es imposible saber qué cantidad de microorganismos es necesaria para causar enfermedad. El tratamiento endodóntico ideal es aquel en donde mediante los procedimientos de limpieza y conformación se logra eliminar todos los microorganismos presentes en el interior del sistema de conductos radiculares, sin embargo, dada la complejidad de la anatomía de éste, a pesar de contar con técnicas, instrumentos, sustancias irrigadoras y medicación intraconducto, ésta meta es utópica

en la mayoría de los casos; lo que sí debería ser posible es la reducción en número de todos estos microorganismos a niveles tan bajos que no sean detectables por cultivos y que sea imposible la instauración de enfermedad ⁽⁸⁵⁾.

Los microorganismos aislados del interior de los conductos radiculares, forman una flora polimicrobiana, constituida principalmente por bacterias anaerobias ⁽⁸⁶⁾. Es importante saber que la microbiota que se encuentra en el interior del conducto radicular de dientes no tratados, es diferente de aquella encontrada luego de que el tratamiento se ha realizado y ha fracasado; lo cual repercute en la tasa de éxito encontrada para ambos casos ⁽⁸⁵⁾.

En la medida que el tejido pulpar se mantenga vital, se mantendrá estéril, ya que la infección ocurre solo después de que éste se necrosa. Teóricamente, cualquier especie microbiana que logre colonizar el tejido necrótico, puede participar en la patogénesis de la enfermedad periapical. Sin embargo, se sabe que no todas las especies presentes en las infecciones endodónticas son capaces de causar enfermedad ⁽⁸⁷⁾.

2.1 Tipos de Infección Endodóntica

Existen diversos tipos de infección endodóntica, los cuales son normalmente asociados con la condición clínica y en donde la composición de la microbiota va a variar dependiendo del tipo de infección y de lesión periapical.

a) Infección Primaria:

Es aquella causada por los microorganismos que colonizan el tejido pulpar necrótico. Los microorganismos involucrados usualmente van a depender del tiempo que tenga la infección. En general, las infecciones primarias son polimicrobianas con aproximadamente igual proporciones de especies Gram negativas y Gram positivas, dominada por los anaerobios ^(87, 88, 89, 90).

Especies pertenecientes al género de *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Treponema*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Actinomyces* y *Streptococcus*, se encuentran frecuentemente en las infecciones primarias ^(88, 90, 91).

Estas bacterias presentan en la membrana de la pared celular, endotoxinas, un complejo lipopolisacárido (LPS), el cual es liberado durante la desintegración, multiplicación o muerte de la bacteria, y es capaz de penetrar en los tejidos periapicales promoviendo la inflamación y la destrucción ósea (Gráfico 7) ^(89, 92, 93). Los LPS desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la periodontitis apical, tiene la propiedad de estimular a las células inmunocompetentes para activar la producción de mediadores moleculares inflamatorios como la bradiquinina, el cual es un potente mediador del dolor ⁽⁹⁴⁾. El LPS, estimula la producción de los metabolitos derivados del ácido araquidónico, especialmente prostaglandinas, la cual produce un aumento de la permeabilidad vascular e induce la resorción ósea. Numerosas investigaciones clínicas han

estudiado la relación que tiene estas endotoxinas con el dolor espontáneo, el dolor a la palpación y a la percusión, ya que se ha encontrado altos niveles de este complejo en conductos radiculares con estas características ^(89, 92, 93, 95).

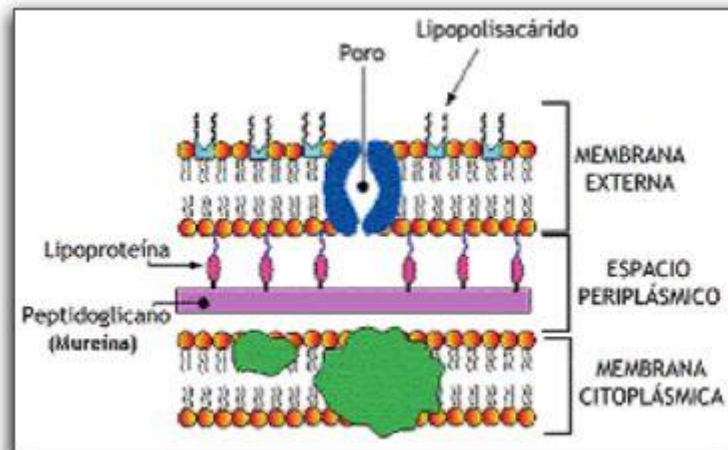


Gráfico 7. Imagen esquemática que muestra al Lipopolisacárido como constituyente de la pared celular de ciertos microorganismos Gram negativos.

Tomada de

http://www.qb.fcen.uba.ar/microinmuno/SeminarioTinciones_archivos/image008.gif
. 23.10.2007

a) Infección Secundaria:

Estas son causadas por microorganismos que no estaban presentes en la infección primaria y que penetraron al sistema de conductos radiculares durante el tratamiento, entre citas o después de la culminación del tratamiento ⁽⁸⁷⁾. La infección resulta como consecuencia de la microfiltración coronal de microorganismos, y es una importante causa de periodontitis apical post-tratamiento ⁽⁸⁵⁾.

b) Infección Persistente:

Se produce por aquellos microorganismos que de alguna manera resisten a los procedimientos de limpieza y desinfección durante el tratamiento endodóntico y pueden ser la causa del fracaso.

Dado a que la alta incidencia de enfermedad luego de la realización del tratamiento endodóntico es significativamente mayor en los casos que mostraban periodontitis apical antes de la realización del tratamiento, se puede inferir que las infecciones persistentes son la principal causa de fracaso endodóntico, más que las infecciones secundarias ⁽⁸⁵⁾.

La microbiota detectada en dientes previamente tratados con periodontitis apical crónica, tiene predominancia de microorganismos Gram. positivos, con aproximadamente iguales proporciones de facultativos y anaerobios estrictos ^(96, 97, 98, 99, 100, 101).

Se considera que las bacterias anaerobias facultativas Gram positivas son más difíciles de eliminar del conducto infectado que los anaerobios estrictos, debido a que son más resistentes a los procedimientos de preparación químico-mecánico usados comúnmente ^(91, 101).

El ácido lipoteicoico (ALT), otro componente bacteriano, es una molécula constituida por una molécula anfifílica de poliglicerolfosfato con un complejo glicolipídico, presente en la membrana celular de las bacterias Gram positivas, es liberada extracelularmente por las bacterias acidogénicas Gram positivas que se difunden hacia la pulpa a través de los túbulos dentinarios y provocan respuestas inmunes, ya que promueven la activación de macrófagos/monocitos e inducen la liberación de citocinas proinflamatorias (Gráfico 8) ^(12, 94, 102, 103).

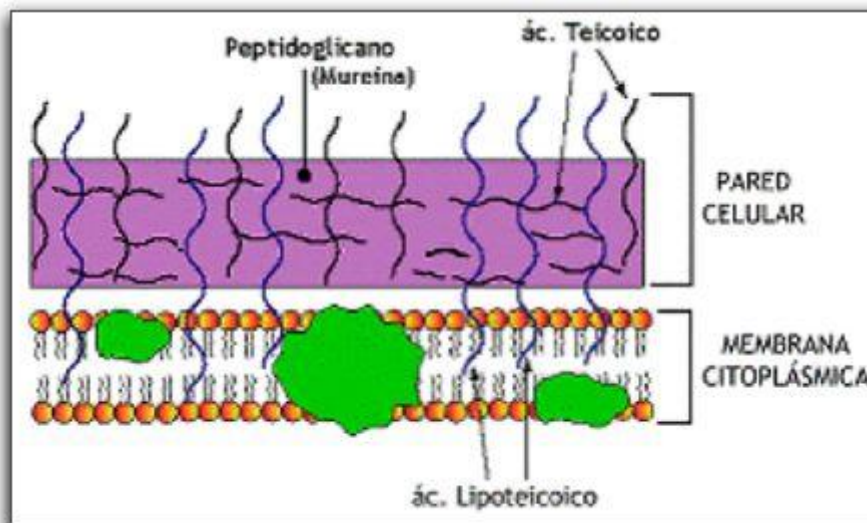


Gráfico 8. Imagen esquemática que muestra al Ácido lipoteicoico como constituyente de la pared celular de ciertos microorganismos Gram positivos. Tomado de www.qb.fcen.uba.ar/.../SeminaroTinciones.htm 23.10.2007

Estudios han demostrado que *Enterococcus faecalis* es la especie que predomina en dientes previamente tratados con enfermedad persistente, lo cual quiere decir que esta especie pudiera ser un factor de riesgo importante para la perpetuación de la enfermedad. Sin embargo, ha sido raramente encontrada en infecciones primarias, y en caso de detectarse, es poco frecuente al momento de la obturación, excepto en casos de dientes tratados en múltiples citas o en aquellos que han sido dejados expuestos al medio bucal para permitir drenaje⁽⁹¹⁾. Estudios recientes han cuestionado el hecho que *E. faecalis* sea el principal microorganismo causante de los fracasos endodónticos^(104, 105, 106).

Se han observado bacterias Gram positivas así como Hongos y Levaduras, en más proporción que en las infecciones primarias^(87, 107, 108).

Los hongos, microorganismos quimiorganótrofos eucarióticos, pueden encontrarse en infecciones endodónticas y participar en el desarrollo de lesiones perirradiculares. Han sido encontrados ocasionalmente en infecciones primarias del sistema de conductos radiculares, sin embargo, se han asociado con mayor frecuencia a dientes con lesiones perirradiculares persistentes. Dentro de estas especies *Candida albicans* es, hasta ahora, la especie fúngica que se ha aislado con mayor frecuencia en conductos radiculares infectados; posee factores de virulencia que le permiten desarrollar una función importante en el desarrollo de la periodontitis apical, entre ellos: adaptabilidad a una gran cantidad de condiciones ambientales, adhesión a una gran variedad de superficies en los tejidos dentarios, producción de enzimas hidrolíticas, transición morfológica, formación de biopelículas y evasión e inmunomodulación de las defensas del hospedero ⁽¹⁰⁹⁾. Los Hongos y levaduras son considerados microorganismos residentes habituales de la cavidad oral, pero pueden producir enfermedad cuando hay factores locales o sistémicos que predisponen al individuo a la infección, es decir se definen como patógenos oportunistas de la cavidad oral ^(108, 110).

La presencia de Hongos y Levaduras fue reportada por primera vez por Grossman en 1952 ⁽¹¹¹⁾ quien encontró evidencia de estas especies en el 17% de las muestras evaluadas. Los hongos y levaduras han sido aislados en conductos radiculares con necrosis pulpar y periodontitis apical, y han sido reportados como un potencial agente causal de los fracasos endodónticos ^(109, 112, 113).

Se han observado en bajas proporciones tanto en infecciones primarias como en infecciones secundarias. Algunas especies de microorganismos como lo son *E. faecalis* y *C. albicans*, pueden mostrar resistencia a algunos medicamentos utilizados en la terapia endodóntica como lo es el Hidróxido de Calcio, el cual se usa muy frecuentemente como medicación intra conducto, así lo demuestran diversos estudios realizados *in vitro* ^(114, 115, 116, 117, 118). Se ha demostrado que esta levadura

es mucho más sensible al Hipoclorito de Sodio, solución irrigadora de elección en la terapia endodóntica, que *E. faecalis* ⁽¹¹⁹⁾.

Se ha descrito la presencia de especies fúngicas como *C. albicans* en el 7% de lesiones periapicales que no cicatrizan después de la terapia endodóntica ^(107, 120).

2.2 Infección Viral

Con la enfermedad pulpar, se inicia una respuesta inflamatoria generada por la migración de microorganismos oportunistas que generan un infiltrado celular inflamatorio. Este infiltrado celular, puede contener Herpesvirus, los cuales recientemente han sido implicados en algunas enfermedades de la cavidad oral, específicamente en las pulpitis irreversibles, periodontitis apical, abscesos periodontales e inflamación gingival y de la mucosa oral. La presencia de estos virus pareciera disminuir la capacidad de defensa del hospedero y producir una respuesta inflamatoria aguda ^(121, 122, 123, 124).

Estudios recientes han identificado la presencia de estos Herpesvirus en enfermedades de origen endodóntico, y se cree que aumentan la virulencia del patógeno o bacteria residente, mejorando la adherencia de éstas, así como su capacidad invasiva en los tejidos epiteliales y otras células. La destrucción de las células epiteliales por la infección por Herpesvirus, puede facilitar la penetración de bacterias hacia el tejido ^(8, 121,125).

3. GENERALIDADES DE LOS VIRUS

Los virus se definen como partículas infecciosas muy pequeñas, formadas por un conjunto de genes y empacadas en un recubrimiento proteico, que pueden infectar cualquier tipo de vida, desde las bacterias, hongos y plantas, hasta los animales y el hombre ⁽¹²⁶⁾. Son partículas tan pequeñas que no pueden ser observadas al microscopio óptico y no pueden ser cultivados fuera de sus huéspedes ⁽¹²⁷⁾. Están constituidas por ácidos nucleicos (ADN o ARN), poseen distintos tipos de simetría y necesitan una célula viva (hospedero) para replicarse por un mecanismo particular ⁽¹²⁶⁾. Dado que los virus son inertes fuera de las células huésped vivas, una vez que penetran en éstas, sus ácidos nucleicos se activan y se produce la multiplicación viral ⁽¹²⁷⁾. Los virus carecen de la capacidad de producir energía o sustratos, no pueden producir sus propias proteínas y tampoco son capaces de replicar su genoma independientemente de la célula del hospedero, es decir, para replicarse deben tomar el control de la maquinaria metabólica de la célula huésped. Son parásitos intracelulares obligados cuyos componentes se ensamblan y no se replican por división. El tamaño de los virus oscila desde muy pequeños (30 nm) hasta muy grandes (400 nm), tan grandes como las bacterias pequeñas (Gráfico 9) ⁽¹²⁶⁾.

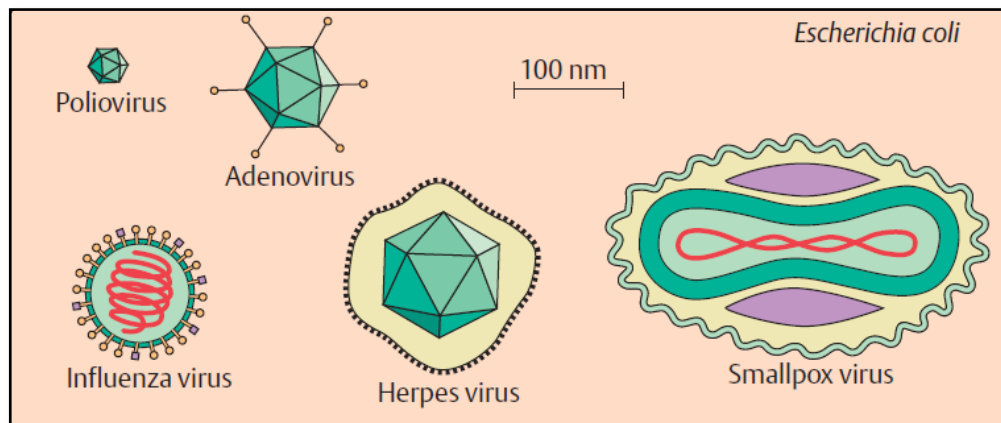


Gráfico 9. Morfología, variedad y tamaño de los Virus. Tomado de Kayser 2005

3.1 Estructura de los Virus:

El virión es la partícula viral completa y tiene capacidad infectante. Están constituidas fundamentalmente por una molécula de ácido nucleico rodeada por una capa de proteínas llamada cápside. Al conjunto del ácido nucleico y la cápside se denominada nucleocápside o core. También puede aparecer una tercera estructura, más externa que envuelve a la nucleocápside y se denomina envoltura (Gráfico 10). La eliminación o rotura de esta capa externa provoca la inactivación del virus. Se ha demostrado que los anticuerpos producidos por la respuesta humoral del hospedero, contra los componentes de estas estructuras, impiden la infección por el virus ⁽¹²⁶⁾.

a) Genoma:

Los virus contienen ácidos desoxirribonucleico ADN o ácido ribonucleico ARN como material genético, pero nunca los 2 a la vez. Pueden ser de una sola cadena (sencilla) o de dos cadenas, es decir, monocatenarios o bicatenarios. El genoma es la estructura responsable de la información genética. En el ácido nucleico que constituye el genoma

reside la capacidad infecciosa; es el responsable de la forma en que se produce el ARNm ⁽¹²⁶⁾.

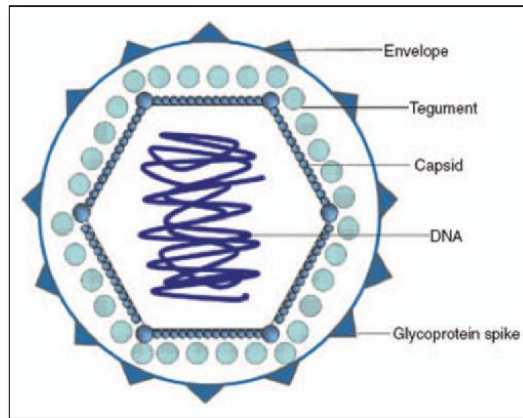
b) Cápside:

El ácido nucleico o genoma se encuentra rodeado por una cubierta proteica denominada Cápside. Está constituida por un elevado número de subunidades morfológicas, llamadas capsómeros. Se autoensamblan entre sí, por lo general requiriendo la presencia del genoma del virus, dando a la cubierta una forma geométrica. A menudo los virus llevan enzimas en su cápside. Cada capsómero está formado por polipéptidos estructurales (protómeros) de uno o varios tipos, que se disponen de forma simétrica. Consecuentemente la nucleocápside adquirirá una estructura simétrica que podrá ser helicoidal, icosaédrica, o compleja. Entre las funciones más importantes de la cápside se encuentran: proteger el genoma viral, determinar la antigenicidad del virus; en los virus sin envoltura, iniciar la infección de una célula susceptible. Los virus con cápside desnuda habitualmente son estables, resistentes a la desecación, los ácidos y los detergentes; los virus con cápside sin envoltura son liberados de la célula por lisis celular ⁽¹²⁶⁾.

c) Envoltura:

Es una capa de lipoproteína (doble capa fosfolípida y proteínas) que el virus adquiere al pasar a través de la membrana nuclear o citoplasmática de la célula infectada. Los lípidos de la envoltura viral proceden de la célula infectada. La mayoría poseen espículas o proyecciones de naturaleza glucoproteica, adheridas a la envoltura. En estas espículas se encuentran las proteínas de fijación del virus, que se unirán a los receptores específicos de la célula susceptible a la infección. Estas moléculas receptoras permiten que las células la reconozcan y se unan a estos viriones, dando lugar a la posible adsorción del virión por parte de la

célula. La envoltura puede romperse con facilidad en condiciones de sequedad o acidez y al experimentar la acción de detergentes y disolventes, lo que ocasiona la inactivación del virus ⁽¹²⁶⁾.



Envelope: Envoltura. Tegument: Tegumento. Capsid: Cápside. Capsid: Cápside.

DNA: ADN. Glycoprotein Spike: Glicoproteínas

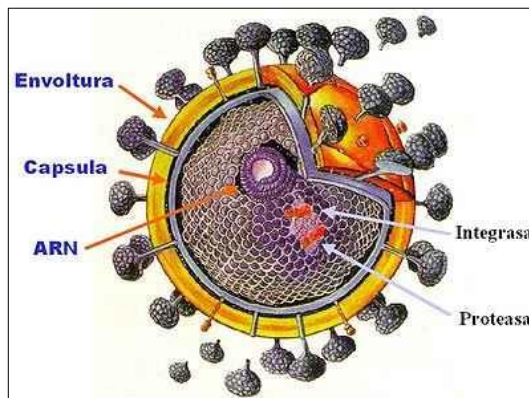


Gráfico 10. Estructura de los Virus. Tomado de Bascones 2011

Para que un virus infecte a una célula huésped, la superficie externa del virus debe establecer interacciones químicas con sitios receptores específicos sobre la superficie celular. Los dos componentes

complementarios se mantienen unidos mediante enlaces débiles, como por ejemplo enlaces de hidrógeno. La combinación de muchos sitios de fijación y receptores, conduce a una fuerte asociación entre la célula huésped y el virus ⁽¹²⁷⁾.

3.2 Infección y Replicación Viral

Normalmente, el ciclo de replicación viral comienza por la unión del virus (**virus libre**) a la célula hospedera a través de receptores específicos (**adsorción**), estos receptores son los que marcan el tropismo y la especificidad de la infección (no pueden infectar cualquier célula ni a cualquier especie, tienen su tropismos específico), una vez en la célula, el virus elimina su cubierta dejando su ácido nucleico libre (**descubrimiento**), para iniciar el proceso de replicación vírica. En esta fase, la síntesis de proteínas celulares se inhibe y solamente se procesarán la información genética del virus, los mecanismos que actúan en esta fase dependen del tipo de ácido nucleico del virus (ADN o ARN). En el caso de los virus ADN, se produce una **replicación**, formando un ADN viral nuevo. El ADN viral nuevo, mediante **transcripción**, pasa a ARN viral, el cual mediante **traducción**, irá realizando las diferentes proteínas virales y posteriormente el ensamblaje viral (Gráfico 11y 12) ⁽¹²⁶⁾.

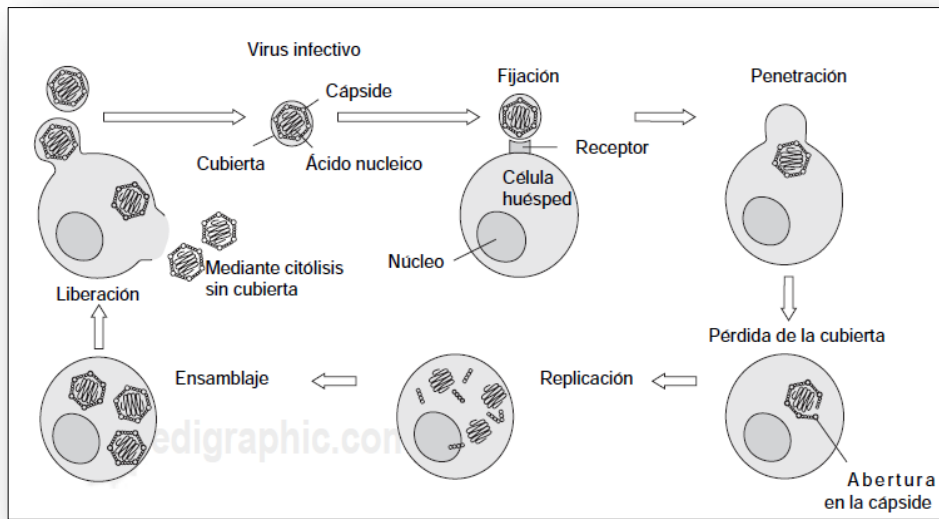


Gráfico 11. Esquema del ciclo de replicación viral. Tomado de: Jimenez 2000

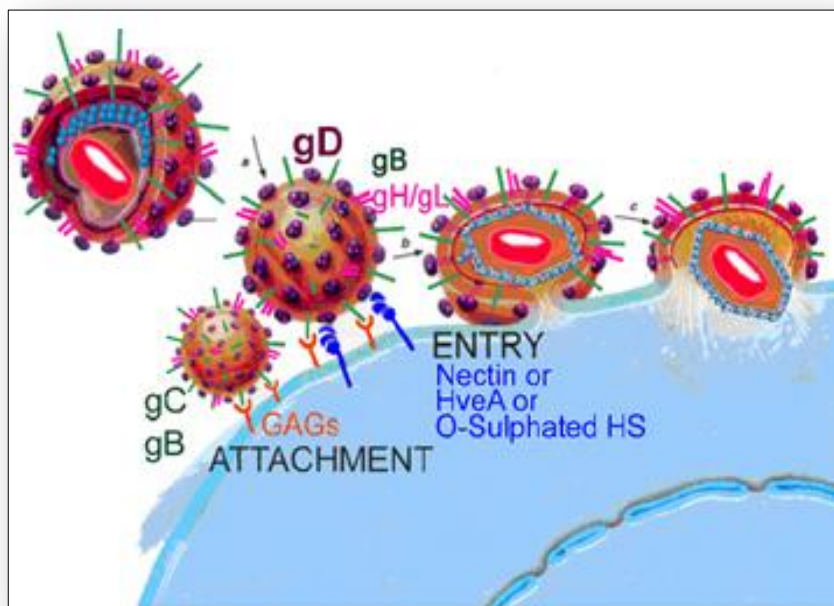


Gráfico 12. Fijación del Virus a la bacteria. Tomado de www.healthjockey.com

3.3 Familia Herpesviridae

La familia Herpesviridae, contiene únicamente el género Herpesvirus. Son virus ADN de doble cadena lineal, icosaédrica ⁽¹²⁸⁾. Ésta, a su vez, se rodea de un tegumento que contiene entre 15 y 20 proteínas que están en contacto directo con una envoltura que contiene numerosas glicoproteínas ⁽¹²⁹⁾. Todos los miembros de los herpesvirus se basan en la arquitectura del virión: un core con ADN de doble cadena lineal; cápside de unos 100-110 nm de diámetro con 162 capsómeros; un material amorfo que rodea la cápside denominado tegumento y una bicapa lipídica con glicoproteínas virales en la superficie. El virión puede tener hasta 35 proteínas, conteniendo incluso enzimas implicadas en el metabolismo de los ácidos nucleídos, síntesis de ADN y procesamiento proteico ^(126, 130, 131).

En la familia de herpesviridae encontramos 8 especies en tres subgrupos alfa, beta, gamma; El subgrupo alfa, conocido como la subfamilia alphaherpesvirinae, incluye los virus herpes simple tipo I (HSV-1), herpes simple tipo II (HSV-2) y virus de la varicela zóster (VZV). El grupo beta o subfamilia betaherpesvirinae, incluye citomegalovirus (CMV), el herpesvirus tipo 6 (HHV-6) y el herpesvirus tipo 7 (HHV-7). La subfamilia gammaherpesvirinae incluye el virus de Epstein-Barr (EBV) y el herpesvirus tipo 8 (HHV-8) o Sarcoma de Kaposi. En estados de latencia, HSV-1, HSV-2 y VZV residen en los ganglios de los nervios sensitivos y en los monocitos. El EBV reside en los linfocitos B y en el tejido de la glándula salivar. HHV-6 permanece latente en los linfocitos y el epitelio ductal de las glándulas salivares. HHV-7 en los linfocitos y el tejido glandular y el HHV-8 en linfocitos y macrófagos ^(121, 123, 129, 130, 131).

La infección viral por herpesvirus, exhibe cierta tendencia hacia el tropismo, siendo altamente recurrente en las superficies u órganos que infectan. La fase productiva de la infección, donde el virus libera múltiples proteínas virales, es seguida por una fase de latencia en la cual el genoma viral permanece a salvo dentro de las células del huésped

durante toda la vida del individuo infectado. De forma ocasional los herpesvirus en estado latente pueden sufrir procesos de reactivación y dar lugar de nuevo a una fase productiva en la cual, se liberan numerosas proteínas virales (129). De las especies de la familia Herpesviridae, encontramos que los más relacionados con la enfermedad pulpar y periapical son los siguientes:

Virus Herpes Simple (HSV):

Es un virus ADN, de gran tamaño transmitido por contacto directo que penetra a través de la piel y mucosas, el genoma es una molécula de ADN bicatenario lineal que codifica más de 75 productos genéticos y está envuelto en una cápsula proteínica. La primoinfección sucede antes de los 5 días de manifestarse las lesiones, se alojan en ganglios nerviosos y el periodo de incubación es de 7 a 8 días (Gráfico 13) (132, 133, 134).

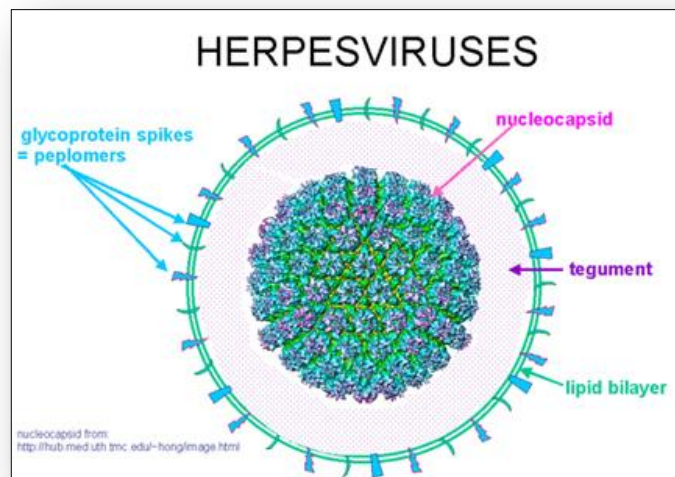


Gráfico 13. Virus Herpes Simple. Tomado de www.healthjockey.com

Nucleocapsid: nucleocápside. Tegument: Tegumento. Lipid bilayer: capa bilipídica.
Glycoprotein spikes: glicoproteínas

Virus de Epstein-Barr (EBV)

Consta de un núcleo de ADN bicatenario lineal rodeado por una nucleocápside icosaédrica de 100 nm de diámetro aprox., la cual está rodeada por un tegumento que contiene una bicapa de glicoproteínas ⁽¹³⁵⁾.

La infección se adquiere por transmisión oral y por sangre. Infecta y se replica en el epitelio oral y en la orofaringe, así como en los linfocitos B. Tras una fase inicial de multiplicación en las células, se produce la infección de los linfocitos B y otros tejidos del reticuloendotelial. Después de la primoinfección, el virus persiste en fase de latencia, habitualmente de por vida, en los linfocitos B y células endoteliales de la orofaringe, sin pasar por un periodo de replicación completo ⁽¹³³⁾. Es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa y del linfoma de Burkitt africano. Cuando la infección se produce en la infancia, ésta es habitualmente asintomática, en los adolescentes por el contrario, el virus representa la causa más importante de mononucleosis infecciosa (Gráfico 14) ^(132, 134).

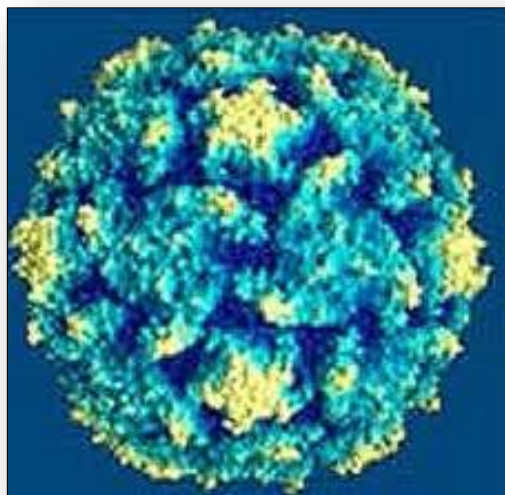


Gráfico 14. Virus Epstein-Barr. Tomado de <http://www.gefor.4t.com/virus/epsteinbarr.html>

Citomegalovirus (CMV)

Se puede detectar en secreciones cervicovaginales, sangre, semen, orina, leche materna, saliva y leucocitos. Es un virus muy frecuente, generalmente adquirido en la infancia, la infección primaria es sintomática y reside predominantemente en los linfocitos B, y su sitio de latencia no es conocido, aunque se cree que también permanece en las células B. Este virus se encuentra a menudo en glándulas salivales. Es un patógeno oportunista en pacientes inmunosuprimidos y con trasplantes (Gráfico 15) (129, 133, 134)

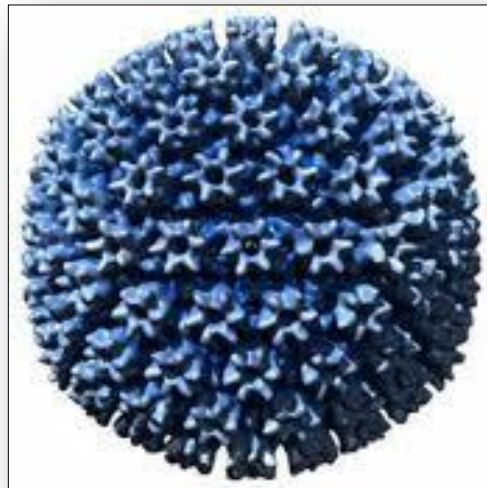


Gráfico 15. Citomegalovirus. Tomado de www.healthjockey.com

3.4 Acción de los Herpesvirus en las lesiones pulpares y periapicales

Los Herpesvirus inhiben la expresión en la superficie del macrófago, de los receptores que reconocen los LPS y los componentes de la pared celular de las bacterias Gram negativas, evitando así que éstos destruyan a la bacteria permitiendo su invasión. Además, destruyen los componentes del complejo mayor de histocompatibilidad (Linfocitos T citotóxicos, Linfocitos T cooperadores, células presentadoras de antígeno: fagocitos, células dendríticas, linfocitos B). Así, las infecciones por herpesvirus pueden promover la colonización, estimular el crecimiento y aumentar la patogenicidad de las bacterias; interrumpiendo muchos de los mecanismos del sistema inmune del hospedero⁽¹²¹⁾.

Algunos estudios han examinado el papel que tienen los herpesvirus en la etiopatogenia de las enfermedades de la cavidad oral, sin embargo, la mayoría de éstos se han enfocado en la presencia de los virus en la enfermedad periodontal^(121, 123, 144).

Simon en 1998⁽¹³⁶⁾, sugirió que los virus podrían jugar un papel importante en el desarrollo de las lesiones periapicales, sin embargo, hasta ese momento, la única evidencia de presencia viral en pulpas dentales no inflamadas había sido en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana y detectados mediante técnicas de hibridación *in situ*⁽¹³⁷⁾.

En los últimos años, se han implementado nuevas técnicas de identificación microbiana de base molecular como lo es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y la Reacción en Cadena de la Polimerasa-Trascriptasa Reversa (RT-PCR). Estos métodos han demostrado una ventaja considerable para la detección de microorganismos y la evaluación de expresión de genes. Debido a su alta especificidad y sensibilidad ya han sido aplicados para analizar la flora

endodóntica obteniéndose resultados interesantes sobre todo para la identificación de ciertos microorganismos, como virus, los cuales son difíciles de cultivar, al menos con los métodos tradicionales de cultivo^(138, 139). La PCR, fue inventada por Kary Mullis en 1983, y desde entonces ha sido ampliamente utilizada para amplificar genes de cualquier organismo. El método se basa principalmente en la replicación *in vitro* del genoma de ADN, haciéndolo 10-100 veces más sensitivo que otros métodos de identificación⁽¹³⁹⁾.

Heling y cols.en el 2001, realizaron un estudio en 46 pacientes para determinar la presencia de virus herpes simple (VHS) en tejido pulpar vital inflamado, necrótico y lesiones periapicales. Se tomaron 23 muestras de sangre para determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra VHS, 25 muestras de saliva para determinar la presencia de ADN viral y 11 muestras de pulpas vitales con pulpitis irreversible, 17 de pulpas necróticas y 10 de lesiones periapicales. Además se escogieron 8 dientes intactos como grupo control. Las muestras de sangre fueron analizadas mediante una prueba ELISA, las cuales dieron como resultado que 19 de las 23 muestras fueron positivas para IgG y negativas para IgM, considerando que 4 muestras fueron negativas para ambas. En las muestras de tejido pulpar y periapical así como en las de saliva, no hubo presencia de ADN viral⁽¹³⁷⁾.

En el 2003, Sabeti y cols.realizaron un estudio para determinar la presencia de CMV, VEB y VHS en 5 lesiones periapicales sintomáticas de dientes con coronas intactas y tejido pulpar calcificado. Las muestras fueron procesadas mediante pruebas de PCR, obteniendo como resultados la presencia de CMV y VEB combinados en todas las lesiones (Tabla 1)⁽¹⁴⁰⁾.

Paciente	# de dientes con lesión periapical	Tamaño Rx de la lesión periapical	Lesión sintomática	Transcripción CMV	Transcripción VEB
47	10	8 X14	SI	POSITIVA	POSITIVA
57	28	10X12	SI	POSITIVA	POSITIVA
62	20	10X12	SI	POSITIVA	POSITIVA
69	7	12X15	SI	POSITIVA	POSITIVA
75	9	8X12	SI	POSITIVA	POSITIVA

Tabla 1. Hallazgos clínicos y virológicos de lesiones periapicales en dientes con coronas intactas. Tomado y modificado de Sabeti 2003.

Igualmente, Sabeti y Slots ese mismo año, realizaron otro estudio para comparar la presencia de CMV, VEB y VHS en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas. Las muestras fueron recolectadas de 7 lesiones sintomáticas y 7 asintomáticas al momento de realizar las apicectomías. La presencia de estos virus fue identificada mediante pruebas de PCR, y se determinó la presencia de CMV en todas las muestras sintomáticas y en una asintomática. VEB fue detectado en seis sintomáticas y una asintomática. El VHS solo se observó en una muestra asintomática (Tabla 2) ⁽¹⁴¹⁾.

Lesiones Sintomáticas			Lesiones Asintomáticas		
Tamaño de la Lesión en mm.	CMV	VEB	Tamaño de la Lesión en mm.	CMV	VEB
5x6	Positivo	Negativo	5x6	Negativo	Negativo
5x7	Positivo	Positivo	5x7	Negativo	Negativo
7x8	Positivo	Positivo	8x9*	Negativo	Negativo
9x10	Positivo	Positivo	9x12	Positivo	Positivo
10x11	Positivo	Positivo	10x12	Negativo	Negativo
9x12	Positivo	Positivo	12x12	Negativo	Negativo
12x18	Positivo	Positivo	15x16	Negativo	Negativo

Tabla 2. Infección activa de CMV y VEB en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas. * Positivo para transcripción de VHS. Tomado y modificado de Sabeti y cols. 2003.

Este mismo año, Sabeti y cols., realizaron un estudio similar, para determinar la transcripción de CMV, VEB y VHS en 14 lesiones periapicales persistentes luego de la realización de tratamiento endodóntico, tomando 2 muestras de tejido periapical como control. Las muestras fueron recolectadas mediante minuciosos procedimientos quirúrgicos y procesadas mediante la PCR. Ellos obtuvieron como resultados, la transcripción de CMV fue observada en 12 de las 13 muestras sintomáticas y en 1 de las muestras asintomáticas. Transcripción de VEB estuvo presente en 8 de 13 lesiones sintomáticas, pero no así en las asintomáticas. La presencia dual de estos dos virus, es altamente frecuente en las lesiones periapicales que muestran gran destrucción ósea radigráficamente. No hubo presencia de la transcripción de ninguno de los virus estudiados en las muestras de tejido control. No se observó VHS en ninguna de las muestras estudiadas (Tabla 3) ⁽¹⁴⁴⁾.

Paciente (edad)	Diente con lesión periapical	Tamaño radiográfico de la lesión peripaical	Lesión sintomática	Transcripción CMV	Transcripción VEB
A = 55	30	3X4	NO	POSITIVO	NEGATIVO
B = 51	13	3X5	SI	NEGATIVO	NEGATIVO
C = 69	7	4X6	SI	POSITIVO	NEGATIVO
D = 38	19	4X6	SI	POSITIVO	POSITIVO
E = 30	19	5X5	SI	POSITIVO	POSITIVO
F = 49	14	5X6	SI	POSITIVO	NEGATIVO
G = 43	18	5X6	SI	POSITIVO	NEGATIVO
H = 43	13	5X7	SI	POSITIVO	POSITIVO
I = 57	28	6X7	SI	POSITIVO	NEGATIVO
J =42	8	6X8	SI	POSITIVO	POSITIVO
K = 47	10	8X10	SI	POSITIVO	POSITIVO
L = 48	13	10X18	SI	POSITIVO	POSITIVO
M =42	5	10X19	SI	POSITIVO	POSITIVO
N = 11	8	12X20	SI	POSITIVO	POSITIVO
Tej.Normal O	14	0	NO	NEGATIVO	NEGATIVO
Tej. Normal P	10	0	NO	NEGATIVO	NEGATIVO

Tabla 3. Características clínicas y virológicas observadas en lesiones periapicales (no demuestra transcripción de VHS). Tomado y modificado de: Sabeti 2003

En el siguiente año, 2004; Sabeti y Slots, realizan otro estudio, donde evaluaron 34 muestras para relacionar la presencia de CMV, VEB y VHS (Tabla 4) con las características clínicas de las lesiones periapicales (Tablas 5 y 6). Parte de las muestras fueron congeladas para su posterior evaluación virológica, y la otra parte fue transferida a un medio de transporte anaerobio para el examen bacteriológico. De las 34 muestras evaluadas, 20 mostraron la presencia de CMV y VEB, 7 mostraron solo CMV, 1 sola VEB y 6 muestras ninguno de los dos virus. VHS, fue detectado en 2 lesiones de gran tamaño. La asociación de VEB y CMV en relación a las lesiones de gran tamaño, tuvo una alta detección en las muestras evaluadas ⁽¹²⁵⁾.

	Positivo CMV	Negativo CMV
Positivo VEB	20	1
Negativo VEB	7	6

Tabla 4. Presencia de CMV y VEB en 34 lesiones periapicales. Tomado y modificado de: Sabeti 2004

Transcripción de Herpesvirus	Lesiones Grandes ($\geq 6\text{mm} \times 7\text{mm}$)	Lesiones Pequeñas ($\leq 5\text{mm} \times 6\text{mm}$)
CMV y VEB	19	1
CMV o VEB	3	5
Ninguno de los dos virus	2	4

Tabla 5. Relación del tamaño radiográfico de la lesión periapical con la presencia de herpesvirus. Tomado y modificado de: Sabeti 2004

Transcripción de Herpesvirus	Lesiones Sintomáticas	Lesiones Asintomáticas
CMV y VEB	16	4
CMV o VEB	7	1
Ninguno de lo dos virus	0	6 (2 con VHS)

Tabla 6. Relación de la sintomatología con la presencia de herpesvirus. Tomado y modificado de: Sabeti 2004

En ese mismo año, los mismos autores, realizaron otro estudio para comparar la presencia de CMV y VEB en muestras de 25 lesiones periapicales sintomáticas y 19 asintomáticas. Las muestras fueron tomadas mediante procedimientos de apicectomías y procesadas mediante PCR. Esta vez los controles positivos y negativos para CMV y VEB incluyeron leucocitos infectados y no infectados de sangre humana. CMV fue detectado en el 100% de las muestras sintomáticas, considerando que solo el 37% de las lesiones asintomáticas presentaban el virus. CMV y VEB coexisten en el 76% de las lesiones sintomáticas y en el 26% de las lesiones asintomáticas. La monoinfección por VEB no se observó en ninguna de las 44 muestras evaluadas (Tabla 7) ⁽¹²⁸⁾.

Herpesvirus	Lesiones Sintomáticas	Lesiones Asintomáticas
CMV (sin VEB)	6 (24%)	2(11%)
VEB (sin CMV)	0	0
CMV + VEB	19 (76%)	5 (26%)
Ninguno de lo dos virus	0	12 (63%)

Tabla 7. Transcripción de CMV y VEB en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas. Tomado y modificado de Slots y cols. 2004.

Para el año 2006, Yildirim y cols., realizaron un estudio en niños, para determinar la relación de CMV y VEB con las lesiones periapicales sintomáticas, así como determinar la presencia de citocinas que inducen la resorción ósea, inducidas por los herpesvirus. La muestra la conformaban 12 molares deciduos, los cuales fueron extraídos por presentar infección periapical severa, una vez extraídos, se recolectó el tejido granulomatoso que presentaban en el apice radicular (Tabla 8). Además, se extrajeron 12 dientes por razones ortodónticas, los cuales fueron tomados como grupo control (Tabla 9). Mediante pruebas de PCR, se identificó la presencia de estos virus y de la expresión de citocinas. Siete de las 12 lesiones periapicales mostraron CMV, mientras que ocho presentaban VEB. Solo una de las lesiones no mostró evidencia de ninguno de los dos virus. En el tejido pulpar sano, una muestra reveló la presencia de CMV y otra la de VEB. En cuanto a las citocinas, se observó una significativa presencia de ellas en las lesiones periapicales, comparada con las pulpas sanas. ⁽¹⁴²⁾

Sujetos	CMV	VEB
1	+	-
2	+	+
3	+	+
4	-	+
5	-	+
6	+	+
7	-	+
8	+	-
9	+	+
10	-	+
11	+	-
12	-	-

Tabla 8. ADN de CMV y VEB en lesiones periapicales sintomáticas de dientes deciduos. Tomada y modificada de Yilidrim 2006.

Sujetos	CMV	VEB
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	+	-
5	-	+
6	-	-
7	-	-
8	-	-
9	-	-
10	-	-
11	-	-
12	-	-

**Tabla 9. ADN de CMV y VEB en tejido pulpar sano de dientes deciduos
Tomada y modificada de Yilddrim 2006.**

En el año 2008, Yazdi y cols., realizan otro estudio para identificar la presencia de VEB y de CMV en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas de individuos Iraníes. Para ello tomaron 50 muestras durante un procedimiento quirúrgico de 28 lesiones sintomáticas y 22 asintomáticas, las cuales fueron procesadas mediante pruebas moleculares de PCR. Los resultados obtenidos en ese estudio mostraron la presencia de CMV en 15 (53.6 %) de las lesiones sintomáticas y en 6 (27.3%) de las asintomáticas, lo cual fue estadísticamente significativo. La transcripción de VEB se identificó en 1 muestra sintomática y 2 asintomáticas (Tabla 10) ⁽¹⁴³⁾.

Lesiones Periapicales	VEB	CMV	VEB+CMV
Sintomáticas = 28	1 (3.6%)	15 (53.6%)	0 (0)
Asintomáticas = 22	1 (4.5%)	5 (22.7%)	1 (4.5%)
Total =50	2 (4%)	20 (40%)	1 (2.0%)

Tabla 10. Transcripción de VEB y CMV en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas. Tomado y modificado de Yazdi y cols.

Posteriormente en el 2009, Li y cols. , realizan un estudio para corroborar la presencia de CMV, VEB, VHS y además de Virus Varicela Zoster (VVZ) en diferentes patologías endodónticas (Tabla 11), incluyendo pulpitis irreversible y periodontitis apical para determinar la asociación con los síntomas clínicos incluyendo dolor y tamaño radiográfico de la destrucción ósea. Ellos tomaron 82 pacientes que distribuyeron en un grupo de pulpitis irreversible sintomática y otro asintomático, otro grupo con periodontitis apical primaria sintomática y otro asintomático, y un tercer grupo con periodontitis apical refractaria (dientes previamente tratados) sintomática y otro asintomático. El grupo control fueron 19 pulpas sanas. Las muestras fueron tomadas durante el tratamiento endodóntico para los dientes vitales y durante el acto quirúrgico en las lesiones periapicales. Las muestras fueron evaluadas mediante pruebas de PCR y RT-PCR, observándose VEB en altos porcentajes, 43.9% y 25.6% respectivamente, comparado con pulpas sanas con 0%. El CMV se encontró en 15.9% y 29.3% respectivamente y en pulpas sanas 42.1% Y 10.5% respectivamente. El ADN del VHS se encontró en bajos porcentajes 13.4% y un solo paciente mostró VVZ. Concluyendo con estos resultados que el VEB puede estar asociado con

pulpitis irreversible y periodontitis apical determinado por medio de PCR
(Tablas 12 y 13) ⁽¹²¹⁾

Patología endodóntica	N	CMV		VEB		VHS		VVZ	
		ADN	ARNm	ADN	ARNm	ADN	ARNm	ADN	ARNm
Pulpas Sanas	19	8	2	0	0	1	0	0	0
Pulpitis Irreversible	29	8	7	9	2	6	0	1	1
Sintomática	19	5	4	5	0	3	0	1	0
Asintomática	10	3	3	4	2	3	0	0	0
Periodontitis Apical	30	4	11	16	13	2	0	0	0
Sintomática	18	2	5	9	6	2	0	0	0
Asintomática	12	2	6	7	7	0	0	0	0
Tratamiento Previo	23	1	6	11	6	3	0	0	0
Sintomática	14	1	5	8	5	3	0	0	0
Asintomática	9	0	1	3	1	0	0	0	0
Total	82	13	24	36	21	11	0	1	1

Tabla 11. Incidencia de herpesvirus en las patologías endodónticas. Tomado y modificado de Li 2009.

	N	CMV		VEB		VHS		VVZ	
		ADN	ARNm	ADN	ARNm	ADN	ARNm	ADN	ARNm
Sintomáticas	51	8	14	22	11	8	0	1	1
Asintomáticas	31	5	10	14	10	3	0	0	0

Tabla 12. Incidencia de herpesvirus en patologías endodónticas sintomáticas y asintomáticas. Tomado y modificado de: Li 2009.

Tamaño de la lesión periapical	N	CMV		VEB		VHS		VVZ	
		ADN	ARNm	ADN	ARNm	ADN	ARNm	ADN	ARNm
Periodontitis Apical Primaria >5mm	18	4	6	10	9	2	0	0	0
<5mm	12	0	5	5	4	0	0	0	0
Previamente tratado con periodontitis apical >5mm	18	1	6	8	4	3	0	0	0
<5mm	5	0	0	3	2	0	0	0	0
Total >5mm	36	5	12	18	13	5	0	0	0
<5mm	17	0	5	8	6	0	0	0	0

Tabla 13. Tamaño radiográfico de la lesión e incidencia de herpesvirus en periodontitis apical. Tomado y modificado de: Li 2009.

Ese mismo año, Chen y cols., llevaron a cabo otro estudio donde su objetivo fue identificar herpesvirus, dentro de los cuales estudiaron CMV, VEB, VHS y Varicela Zoster (VVZ), para determinar su asociación con dolor espontáneo, tamaño radiográfico de la destrucción ósea y celulitis facial (Tabla 14). Ellos tomaron muestras de 31 pacientes los cuales presentaban absceso apical agudo, de los cuales 12 presentaban celulitis facial de origen endodóntico. Los pacientes fueron categorizados según la presencia de dolor espontáneo, tamaño radiográfico de la lesión, tamaño del absceso y la presencia de celulitis (Tabla 15). Las muestras fueron tomadas por medio de la aspiración de la lesión. Mediante pruebas de PCR, y utilizando primers o sustancias fijadoras específicas para esos virus, obtuvieron como resultados que de 28 pacientes que tenían dolor espontáneo, nueve contenían CMV, dos VEB, uno VHS y ninguna tenía

presencia de VVZ. En cuanto al tamaño radiográfico de la lesión, observaron que 23 pacientes tenían lesiones $\geq 5\text{mm}$, de los cuales el 26.1% presentaba CMV y el 4.3% VEB o VHS. De los pacientes con lesiones $< 5\text{mm}$, 37.5% presentaba CMV, 12.5% VEB y ninguno VHS. Para las muestras del grupo control (pulpas sanas), tomaron como referencia los valores del estudio de Li y cols del 2009, es decir, 19 muestras de pulpas sanas ⁽¹²³⁾.

Espécimen Endodóntico	N	CMV	VEB	VHS	VVZ
Pulpas Sanas	19	8	0	1	0
Absceso Apical Agudo	31	9	2	1	0

**Tabla 14. Incidencia de Herpesvirus en Abscesos endodónticos y pulpas sanas.
Tomado y modificado de: Chen y cols. 2009**

Observaciones clínicas	Tamaño de la lesión	N	CMV	VEB	VHS	VVZ
Dolor espontáneo		28	9	2	N.A	0
Tamaño radiográfico de la lesión	≥5mm	23	6	1	1	0
	<5mm	8	3	1	0	0
Tamaño del absceso	≥5mm	30	8	2	1	0
	<5mm	1	1	0	0	0
Presencia de celulitis		12	2	1	0	0

Tabla 15. Observaciones clínicas e incidencia de herpesvirus en absceso apical agudo. Tomado y modificado de Chen y cols. 2009.

Más recientemente, en el año 2010, Hernádi y cols., se propusieron determinar la prevalencia, actividad y la asociación de VEB Y CMV con la periodontitis apical en una población Húngara (Tabla 16). Para ello realizaron un estudio donde recolectaron 40 muestras (17 sintomáticas y 23 asintomáticas) y 40 pulpas sanas para el grupo control. Mediante pruebas de PCR, determinaron la prevalencia del ADN viral de estos dos virus, obteniendo como resultados la presencia de VEB en altas proporciones comparado con el grupo control (72.5% vs 2.5%), mientras que la presencia de CMV no fue tan significativa. La presencia de infección activa es determinada mediante el ARN viral, donde la expresión de VEB fue considerablemente más alta (50%) comparada con las pulpas sanas (2.5%). Con respecto al tamaño radiográfico de las lesiones, la

presencia de VEB estuvo asociada a las lesiones de gran tamaño pero no a las sintomáticas. Con estos resultados determinaron que las manifestaciones sintomáticas aparecían en las lesiones de gran tamaño si existía infección por VEB ⁽¹²⁴⁾.

	N	VEB		CMV		VEB+CMV
		ADN	ARNm	ADN	ARNm	ADN
Periodontitis apical	40	72.5%	50%	10%	0	7.5%
Sintomáticas	17	82%	71%	6%	0	6%
Asintomáticas	23	65%	35%	13%	0	9%
Lesión ≥5mm	21	91%	76%	14%	0	10%
Lesión <5mm	19	53%	21%	5%	0	5%
Control	40	2.5%	2.5%	0	0	0

Tabla 16. Prevalencia (ADN) y actividad (ARNm) de VEB y CMV en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas de pequeño y gran tamaño. Tomado y modificado de Hernádi y cols. 2010.

La última investigación realizada fue a principios del 2011, cuando Ferreira y cols., en su investigación, detectaron la presencia de herpesvirus del 1 al 8 (VHS, VVZ, VEB, CMV, HHV-7, HHV-8, y Virus Papiloma Humano VPH) en abscesos apicales agudos. Las muestras fueron tomadas de 23 pacientes con diagnóstico de absceso apical agudo, mediante aspiración del exudado purulento de la lesión. El grupo control lo conformaban cinco premolares sanos extraídos por razones ortodónticas. De las 23 muestras, 13 tuvieron presencia de ADN viral de

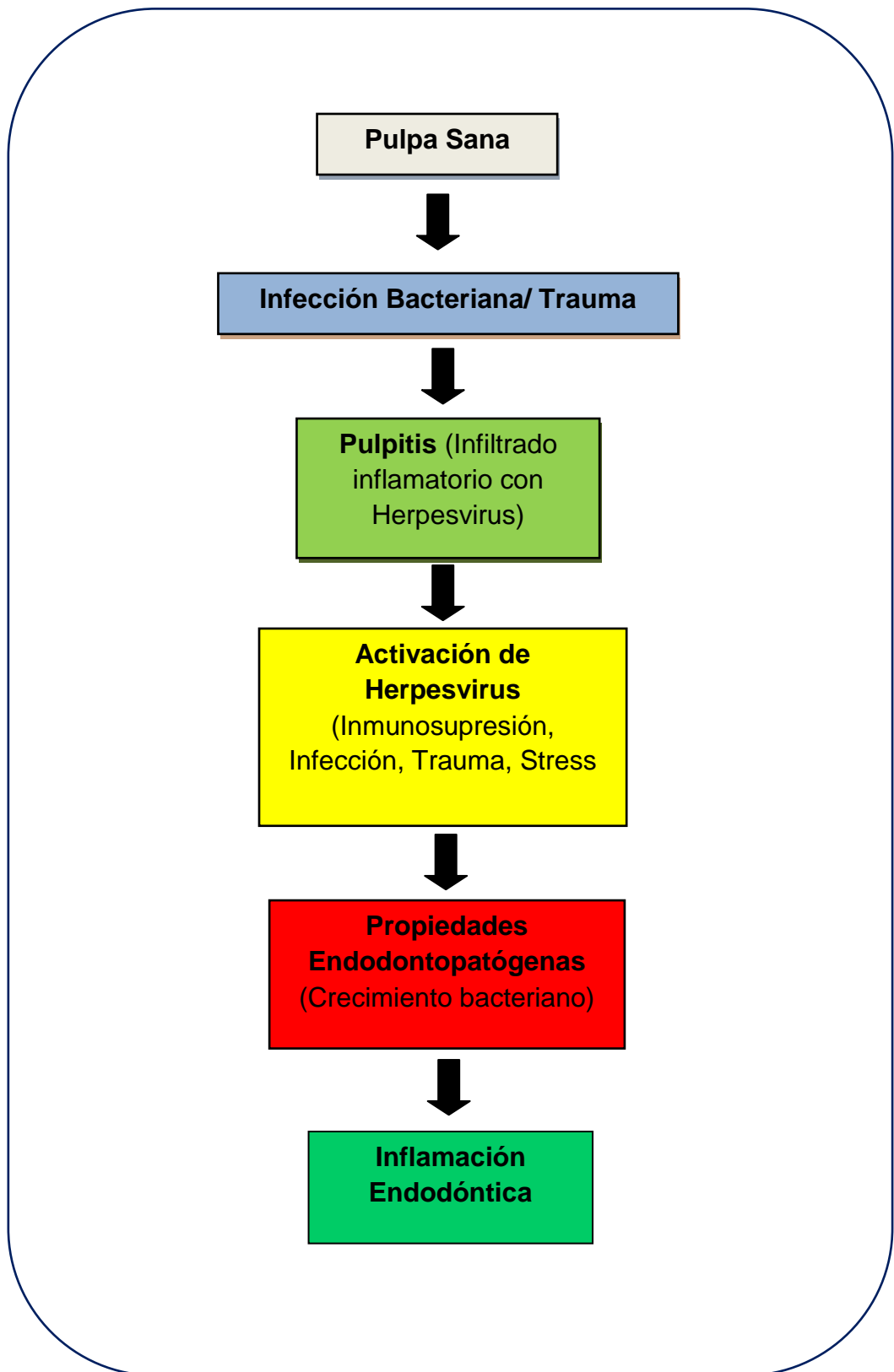
los herpesvirus evaluados, a excepción de CMV y VEB los cuales no fueron detectados en ninguna de las muestras (Tabla 17) ⁽¹³¹⁾.

HERPESVIRUS								
Tipo de Virus	VHS	VVZ	VEB	CMV	HHV-6	HHV-7	HHV-8	VPH
Muestras Positivas	4%	9%	0	0	9%	4%	48%	13%

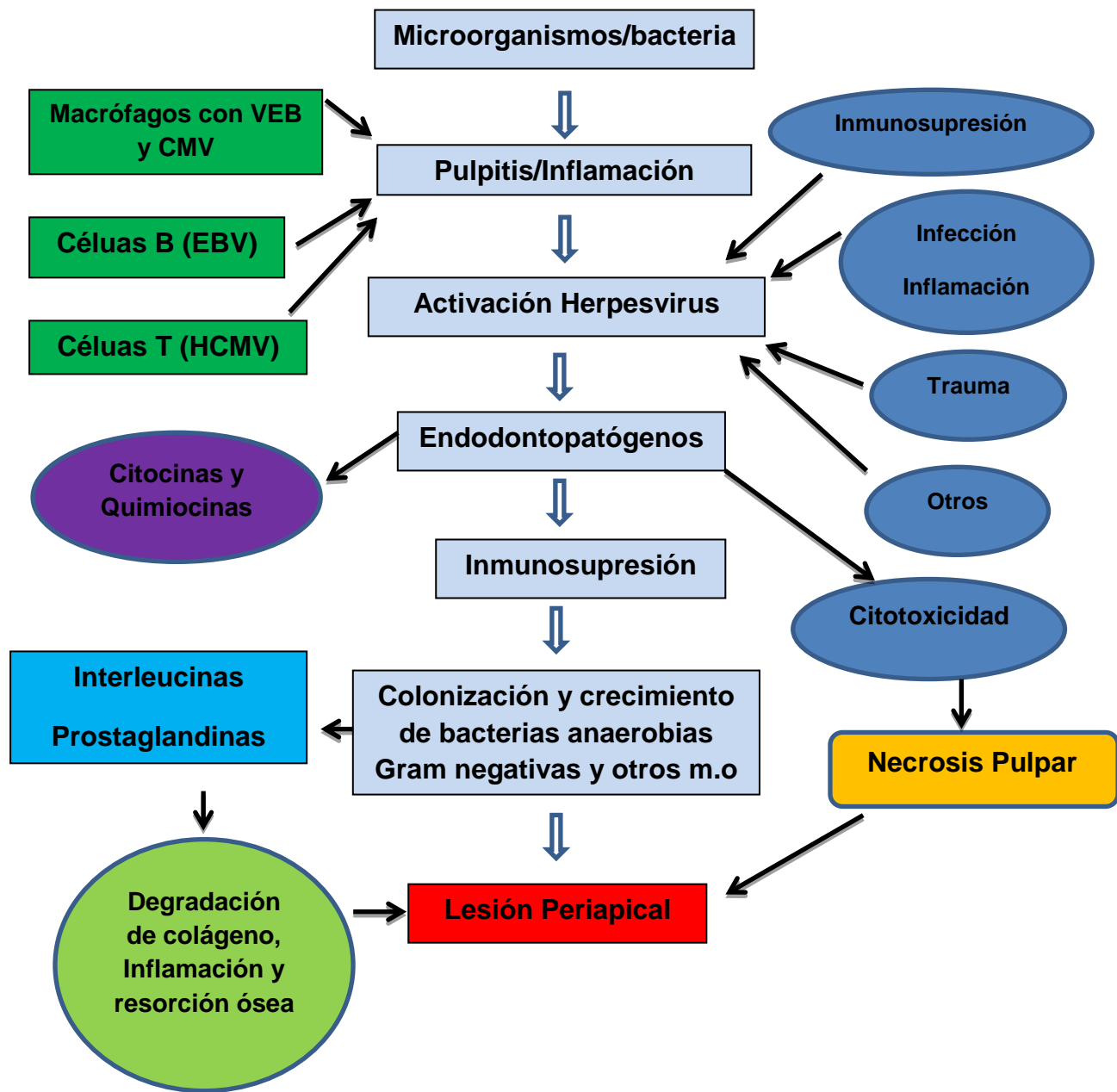
Tabla 17. Distribución de Herpesvirus y Virus de Papiloma Humano en 23 muestras de Absceso Apical Agudo. Tomado y modificado de Ferreira 2011.

Un modelo hipotético propuesto para determinar la relación de los herpesvirus con la patogenia de la periodontitis apical, afirma que éstos pueden estar relacionados directamente por la infección y la replicación o como resultado de la depresión del sistema inmune del hospedero, lo que podría dar lugar a un crecimiento excesivo de microorganismos patógenos en la parte más apical del sistema de conductos radiculares (Esquema 1) ⁽¹²²⁾. En base a este modelo, los herpesvirus que se encuentran en saliva y en la mucosa oral, pueden llegar a la pulpa y a los tejidos periapicales a través de cualquiera de las vías de entrada que se mencionaron anteriormente. Una vez acumulados en el tejido periapical inflamado, la reactivación de herpesvirus que se encuentran en forma latente puede ocurrir como consecuencia del daño tisular provocado por

las bacterias, por las enzimas bacterianas y otros factores como stress y trauma, comprometiendo la capacidad de defensa del hospedero y estimulando la liberación de ciertas citocinas proinflamatorias, las cuales, muchas de ellas tienen capacidad resorptiva (Esquema 2) ⁽¹⁴⁸⁾.



Esquema 1. Herpesvirus en lesiones endodónticas sintomáticas. Tomado y modificado de: Slots 2004



Esquema 2. Modelo Hipotético de la acción de los Herpesvirus en las patologías pulpares y periapicales. Tomado y modificado de: Slots y cols. 2003

La inflamación endodóntica puede ser iniciada por una gran variedad de agentes infecciosos y es mediada por componentes celulares como macrófagos y leucocitos y por componentes moleculares como citocinas, las cuales poseen propiedades anti o pro inflamatorias, con efectos beneficiosos o perjudiciales, ya que pueden afectar la producción de anticuerpos ^(128, 143).

La reactivación de los herpesvirus puede deberse a la depresión del sistema inmune del hospedero, sin embargo, la carga viral debe ser suficientemente elevada para poder causar enfermedad ⁽¹⁵⁹⁾.

III. DISCUSIÓN

Aunque es bien sabido que la pulpa dental es un tejido con un gran aporte vascular y nervioso, está limitada por un entorno de esmalte, dentina y cemento, con una circulación sanguínea terminal que ingresa a través del foramen apical, lo que hace que este tejido tenga una capacidad de defensa limitada ante las distintas agresiones que pueda sufrir ⁽¹⁴⁵⁾.

Los microorganismos pueden alcanzar la pulpa dental por varias vías, comunicación directa a través de la caries, como consecuencia de fracturas, por procedimientos operatorios, entre otros; aunque, se han aislado microorganismos de dientes necróticos con coronas intactas. Algunos sugieren que las bacterias de los sacos periodontales pueden alcanzar el conducto radicular a través de vasos sanguíneos del periodonto, sin embargo es poco probable que los microorganismos sobrevivan a defensas inmunológicas entre el margen gingival y el foramen apical. Algunos investigadores apoyan la idea de que los microorganismos pueden llegar al conducto radicular por medio de la circulación sanguínea, proceso denominado Anacoresis ⁽¹⁴⁶⁾.

Las bacterias son la principal causa de agresión que puede sufrir la pulpa dental, ya que hacen que los procesos inflamatorios pulpares se mantengan y superen la capacidad de defensa y de reparación del tejido, conduciéndolo a la necrosis ⁽¹⁴⁷⁾.

Es bien conocido el papel que desempeñan los microorganismos en el establecimiento de la enfermedad endodóntica, y se sabe que el tratamiento endodóntico ideal es aquel en el que mediante las diferentes técnicas de preparación químico- mecánica se logra disminuir en número la cantidad de microorganismos presentes en el interior del sistema de conductos radiculares, sin embargo, dada la complejidad de la anatomía

de éste, a pesar de contar con técnicas, instrumentos, sustancias irrigadoras y medicación intraconducto, esto es complicado en algunos casos; lo que sí debería ser posible es la reducción en número de todos estos microorganismos a niveles tan bajos que no sean detectables por cultivos y que sea imposible la instauración de enfermedad ⁽⁸⁵⁾. En caso de no lograrlo, pudiera resultar en la infección persistente y por consiguiente el fracaso del tratamiento ⁽⁹¹⁾.

Las infecciones endodónticas son de tipo polimicrobial, con predominancia de bacterias anaerobias estrictas ⁽⁹¹⁾ y se caracterizan por una respuesta inflamatoria iniciada por la migración de microorganismos oportunistas, conllevando a un aumento en las células inflamatorias, causando patologías pulpares y periapicales. Estas células inflamatorias pueden contener herpesvirus, los cuales tienen una función importante en la etiopatogenia de las infecciones pulpares y periapicales ^(121, 144).

Recientemente, algunas investigaciones han asociado la presencia de Herpesvirus con la etiopatogenia de las lesiones endodónticas, lo cual provoca la destrucción de células epiteliales, facilitando la penetración de bacterias al tejido conjuntivo. De igual manera, los herpesvirus destruyen componentes del complejo mayor de histocompatibilidad en los macrófagos, lo que afecta la capacidad de presentación de antígeno y por tanto se altera el mecanismo inmunológico ^(121, 144)

Aunque la mayoría de los estudios existentes se han enfocado a la presencia y relación de estos virus con la enfermedad periodontal, otros pocos han querido evaluar la presencia de éstos en lesiones pulpares y periapicales ⁽¹²¹⁾.

A fin de determinar la presencia y la relación que puede existir entre los Herpesvirus y las lesiones pulpares y periapicales, Heling y cols. en el 2001, empleando la PCR, no detectaron HSV en ninguna de las muestras

de tejido evaluadas, probablemente debido a que VHS no está presente en el tejido neural de la pulpa dental. Sabeti y cols.en el 2003, mediante la técnica de PCR compararon la presencia de CMV, VEB y VHS en 14 muestras tomadas de lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas, al momento de la cirugía periapical. La presencia de CMV fue detectado en las siete muestras sintomáticas y en una de las siete asintomáticas. VEB, fue encontrado en seis de siete muestras sintomáticas y en una de siete asintomáticas. Una lesión asintomática fue positiva para VHS ⁽¹⁴¹⁾ (Tabla 2). Basados en esos resultados los investigadores sugieren que la infección activa por CMV y VEB, puede participar en la patogénesis de las lesiones periapicales sintomáticas, no así con VHS que al igual que Heling y cols.no lo encontraron en proporciones significativas. Además, seis de las lesiones sintomáticas presentaban coinfección tanto con CMV como con VEB, al igual que lo demuestran Sabeti y cols.en el 2003. (Tabla 1) ⁽¹⁴⁰⁾.

Slots y cols.en el 2003, realizan una revisión de la literatura en donde relacionan la presencia de CMV, VEB y VHS con la periodontitis apical, y luego de una extensa recopilación ellos concluyen que la infección por CMV o por VEB es detectada en más del 90% de las lesiones periapicales sintomáticas y de gran tamaño. La combinación de estos dos virus está estrechamente relacionada con las lesiones sintomáticas y la infección por VHS no pareciera tener relación con las lesiones periapicales. La evidencia disponible sugiere que la presencia de CMV y VEB, en la etiopatogenia de la periodontitis apical, puede causar la liberación de citocinas destructoras de tejido, crecimiento de bacterias patógenas y la iniciación de una respuesta inmunológica ⁽¹²²⁾.

Según Sabeti y cols.en 2003 ⁽¹⁴⁰⁾, y Slots y cols. 2003 ⁽¹²²⁾, los Herpesvirus parecieran participar en la patogénesis de las lesiones periapicales sintomáticas. Los autores coinciden en que las lesiones periapicales de gran tamaño, sintomáticas, presentan una mayor

prevalencia de VEB y CMV que en las lesiones asintomáticas de similar tamaño radiográfico o las de menor tamaño⁽¹³⁵⁾ aunque, CMV pareciera ser el herpesvirus más importante en la etiopatogenia de las enfermedades endodónticas, VEB y CMV son muchas veces co-residentes en las lesiones periapicales^(90, 128)

En el 2004 Sabeti y cols., obtuvieron como resultados de su estudio, la presencia de CMV en 13 de 14 muestras estudiadas, y de VEB en 8 de 14. Además observaron la presencia tanto de VEB como de CMV en las lesiones de gran tamaño radiográfico, datos que coinciden con estudios previos⁽¹⁴⁴⁾. Este mismo año, Sabeti y Slots evalúan 34 muestras para determinar la relación de VEB, CMV y VHS con las lesiones periapicales, tomando en cuenta la sintomatología, el tamaño de la destrucción ósea radiográfica y la sinergia entre virus, obteniendo como resultados datos parecidos al estudio anterior (Tablas 4, 5 y 6), y concordando con estudios anteriores, la presencia de VHS no fue significativa. Un aspecto relevante de este estudio es que además de evaluar las muestras mediante PCR, una parte de ellas fue transferida para un estudio anaerobio, donde pudieron observar que aproximadamente el 91% de las bacterias identificadas eran capaces de sobrevivir en el tejido periapical y además corroboraron la presencia de *P. gingivalis* y *P. endodontalis* en lesiones sintomáticas. Lo que sugiere, que la presencia combinada de herpesvirus y de bacterias endodontopatógenas aumenta el riesgo de que se desarrolle una periodontitis apical más agresiva⁽¹²⁵⁾. En el mismo año y los mismos autores realizan otro estudio para comparar la presencia de VEB y CMV en lesiones periapicales sintomáticas y asintomáticas, esta vez incluyendo grupos control positivos y negativos para CMV y VEB con leucocitos infectados y no infectados de sangre humana. Ese estudio dejó como evidencia la participación de los herpesvirus en la patogénesis de las patologías periapicales sintomáticas, ya que el 100% de las lesiones sintomáticas mostró la presencia de CMV. CMV y VEB coexisten en el 76% de las lesiones sintomáticas y en el 26% de las lesiones asintomáticas. La monoinfección por VEB no se observó en ninguna de

las 44 muestras evaluadas (Tabla 7). Estos resultados, sugieren que de estos dos herpesvirus, el CMV pareciera ser el más endodontopatógeno. Su estudio previo describe un solo caso con monoinfección por VEB en lesiones periapicales. Estos resultados establecieron un fuerte vínculo entre CMV y VEB en cuanto a la producción de lesiones periapicales sintomáticas ⁽¹²⁸⁾.

Debido a la fuerte relación existente entre los herpes virus y las lesiones periapicales sintomáticas en pacientes adultos, Yildirim y cols., ⁽¹⁴²⁾ realizaron en el 2006 un estudio en niños para determinar si en esos casos también se relacionaba la presencia de herpesvirus con las lesiones periapicales sintomáticas. En ese estudio, ellos detectaron la presencia de ADN de CMV en el 58% de las muestras y de VEB en el 67% de ellas, considerando que el 8% mostraba la presencia de estos dos virus en el grupo de pulpas sanas, una sola muestra de tejido periapical infectado no mostró presencia de ninguno de los virus ⁽¹⁴⁸⁾, además, Sabeti y cols en el 2004 estudiaron dientes permanentes, detectando infección activa por CMV en el 92% de las muestras de lesiones periapicales sintomáticas y VEB en el 62%. A pesar de las diferencias experimentales de estos estudios, ambos demostraron una alta incidencia de CMV y VEB en lesiones periapicales sintomáticas, así como en otros estudios mencionados anteriormente. Debido a que la infección por herpesvirus da lugar a la liberación de citocinas proinflamatorias, incluyendo interleucinas, factor de necrosis tumoral, prostaglandinas e interferones, causando sintomatología ⁽¹⁴⁸⁾; los autores quisieron evaluar la presencia de éstas en el tejido periapical, demostrando una incidencia significativamente elevada en los tejidos periapicales infectados, comparado con los tejidos pulpares sanos. Slots y cols. en su revisión del 2003, hipotetizaron que la presencia de CMV y de VEB puede causar patologías periapicales mediante la liberación de citocinas o por la disminución del sistema de defensa del hospedero, lo que resulta en un incremento de la virulencia de los patógenos residentes ⁽¹⁴²⁾.

Yazdi y cols., en el 2008 realizaron otro estudio donde evaluaron a 50 pacientes Iraníes con lesiones periapicales (28 sintomáticos y 22 asintomáticos) tomadas quirúrgicamente, para identificar la presencia VEB y de CMV, obteniendo como resultado la presencia de CMV en el 53.6% de las lesiones sintomáticas y del 27.3% en las asintomáticas, mientras que VEB estuvo presente en una y en dos lesiones respectivamente (Tabla 10). Los autores señalan que la mayoría de los estudios publicados sobre virus humanos en lesiones de origen endodónticas son realizados en Estados Unidos, por lo que debido a que el tipo y prevalencia de herpesvirus difiere entre grupos étnicos y geográficos al igual que los microorganismos de las lesiones endodónticas, es importante determinar la presencia de estos herpesvirus en lesiones endodónticas en diferentes poblaciones. Los resultados de este estudio concuerdan con los obtenidos en algunos previos, sin embargo la baja proporción de VEB en las lesiones sintomáticas con respecto a otros estudios puede deberse a las características de los pacientes evaluados ⁽¹⁴³⁾.

Li y col., en el 2009 realizaron un estudio en donde evaluaron 29 muestras de pulpitis irreversible, 30 de periodontitis apical, 23 de periodontitis apical previamente tratada y 19 pulpas sanas. Determinando mediante PCR la presencia genoma viral y ARN para evaluar la actividad de CMV, VEB, VHS y además Virus Varicela Zoster (VVZ). Este estudio a diferencia de los anteriores, tuvo criterios de inclusión y exclusión, lo que significa que fueron más cuidadosos al seleccionar la muestra. Los pacientes debían ser pacientes sanos (ASA I o II), y fueron excluidos de la muestra aquellos pacientes con compromiso periodontal, es decir, sacos periodontales mayores a 4mm y pérdida ósea periodontal, fracturas verticales y ápices inmaduros. VEB estuvo presente en patologías endodónticas en altos porcentajes, 43.9% y 25.6% respectivamente, comparado con pulpas sanas con 0%. El CMV se encontró en patologías pulpares en 15.9% y 29.3% respectivamente y en pulpas sanas 42.1% y

10.5% respectivamente. El ADN del VHS se encontró en bajos porcentajes (13.4%) y un solo paciente mostró VVZ.

En cuanto a la incidencia de herpesvirus en las diferentes patologías endodónticas, el ARN y el ADN de VEB estuvo presente en mayor proporción en todas las patologías estudiadas en comparación con pulpas sanas, mientras que el ADN y el ARN de CMV fue encontrado en altos porcentajes tanto en los diferentes grupos de estudio como en el grupo control, por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas. No así con el ADN del VHS, el cual fue encontrado en valores ligeramente superiores en los grupos de estudio comparados con el grupo control, sin embargo esta diferencia tampoco fue significativa. Por último, no se encontró evidencia de ARN de VHS en ninguno de los grupos de las patologías ni en el grupo control (Tabla 11). En cuanto a la sintomatología, no hubo diferencias significativas entre las lesiones sintomáticas y las asintomáticas (Tabla 12) como tampoco la hubo de acuerdo al tamaño de la destrucción ósea (Tabla 13). Sin embargo, al comparar de manera más específica la presencia de estos herpesvirus con las patologías endodónticas, VEB siempre estuvo presente en mayor porcentaje comparado con las pulpas sanas (Tabla 11) , lo cual no ocurrió con los otros virus, indicando que no hay asociación de ellos con las patologías endodónticas evaluadas, resultados que coinciden con los obtenidos en estudios anteriores ⁽¹²¹⁾. VEB estuvo presente casi en igual proporciones tanto en las lesiones sintomáticas como en las asintomáticas, lo que indica que la presencia de éste no condiciona la sintomatología. Estas diferencias en cuanto a la prevalencia de los distintos herpesvirus evaluados con respecto a estudios anteriores, pudiera deberse a la cuidadosa selección que hubo al momento de tomar las muestras, ya que como se mencionó anteriormente, el hecho de no incluir pacientes con problemas periodontales, excluye a un gran número de pacientes que probablemente tuvieron contacto con el virus y pudiendo estar estado de latencia o inactivo. Este estudio representa el primer análisis de asociación de herpesvirus con pulpitis irreversible. El estudio

de Sabeti y cols.en el 2003 ⁽¹⁴⁴⁾, identificó la presencia de CMV en casi el 100% de las muestras de lesiones periapicales, con la presencia considerable de ARN de CMV, además Yildirim y cols. ⁽¹⁴²⁾, examinaron muestras periapicales de dientes deciduous, obteniendo resultados contrarios a los obtenidos en este estudio, donde se observó la presencia de ADN de CMV en menor porcentaje. Los resultados de este estudio coinciden solo con los resultados obtenidos por Saboia-Dantas y cols.en el 2007, quienes identificaron CMV y VEB en el 23% y 31% de pacientes con periodontitis apical, respectivamente; y con los obtenidos por Sundae y cols.en el 2008 quien determinó que VEB es el herpesvirus predominante en la periodontitis apical, ya que tuvo un 50% de incidencia comparado con CMV el cual no fue detectado en las muestras estudiadas ⁽¹²¹⁾.

A pesar de las diferencias en los resultados obtenidos por Li y cols. comparado con estudios anteriores, es importante destacar el hecho de haber utilizado PCR para el estudio de las muestras, destacando la presencia del ARN viral, lo que indica la presencia de infección viral activa, a diferencia de los estudios previos, donde la mayoría solo determinan la presencia del genoma viral.

En el estudio de Chen y cols.en el 2009 ⁽¹²³⁾, se evaluaron 31 pacientes con absceso apical agudo, de los cuales 12 además presentaban celulitis facial. El ADN de CMV estuvo presente en 29% de las muestras, lo cual fue similar en las pulpas sanas, donde el 42.1% de las muestras (8/19) tuvo presencia viral. El ADN de VEB, se encontró en el 6.5% de las muestras evaluadas, comparado con ausencia total en pulpas sanas. Mientras que para el VHS, se observó que el 3.22% de las muestras mostraba presencia de éste, resultados similares obtenidos en las pulpas sanas, 5.26%. De los pacientes que presentaban celulitis facial, se observó la presencia de CMV, VEB y VHS en el 16.7%, 8.3% y 0% respectivamente (Tabla14 y 15). La presencia de herpesvirus en pacientes con celulitis facial, lo cual representa una característica

importante en las lesiones endodónticas por su naturaleza difusa, no pareciera ser diferente a la presencia de éstos en infecciones más localizadas. En cuanto al tamaño radiográfico de la destrucción ósea se pudo observar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de gran tamaño ($\geq 5\text{mm}$) o las de menor tamaño ($<5\text{mm}$). Estos resultados difieren de los obtenidos por Sabeti y cols. en el 2003, ⁽¹⁴⁴⁾ quienes reportaron una alta frecuencia de CMV y VEB en lesiones periapicales de gran tamaño (5 mmx7mm) comparado con las de menor tamaño. Sin embargo debido a la naturaleza difusa de los abscesos es difícil realizar la comparación exacta en cuanto al tamaño de las lesiones.

En uno de los últimos estudios realizados en el 2010 por Hernádi ⁽¹²⁴⁾, demostraron que aproximadamente dos tercios de las lesiones periapicales que tenían presencia de ADN de VEB, tenían expresión de ARN viral, el otro tercio permanecía en estado de latencia (Tabla 16). Los estudios de Sabeti y cols. ^(124, 125), analizaron la asociación entre las manifestaciones sintomáticas y el tamaño de las lesiones periapicales, resultando que tanto la presencia de sintomatología como las lesiones de gran tamaño estaban asociadas a la expresión de ARN de VEB, lo cual coincide con lo señalado por Hernádi, quien refiere que la presencia de sintomatología y las lesiones de gran tamaño tienden a coexistir, por lo tanto su asociación con la infección por VEB es claramente establecida en su estudio.

Como es sabido, los diferentes herpesvirus pueden infectar y replicarse en diferentes tipos de células del hospedero, y en estado de latencia, pueden encontrarse en monocitos, terminaciones nerviosas, células B y T, células epiteliales, macrófagos, etc. La mayoría de estas células se encuentran presentes en el tejido periapical inflamado y pueden servir como reservorio para la infección por herpesvirus ⁽¹³¹⁾. El estudio publicado más reciente, fue realizado por Ferreira y cols. donde evaluaron 23 muestras de pacientes para determinar la presencia de

todos los herpes virus, revelando que el 61% de las muestras evaluadas resultaron positivas a la presencia de herpesvirus y que al menos uno de ellos fue encontrado en el 56.5% de los casos (Tabla 17). Este estudio es el primero en incluir todos los herpesvirus, y abre una puerta de investigación interesante, ya que debido a los resultados obtenidos, contradictorios a estudios previos, observan ausencia total de CMV y de VEB, los cuales han sido los herpesvirus mayormente implicados en las lesiones pulpares y periapicales y no se ha evaluado la presencia de otros herpesvirus a excepción de VVZ y el virus herpes humano tipo-8. Sin embargo, algunos estudios realizados en el área de periodoncia, revelan la presencia de virus herpes humano tipo 6 (VHH-6) y virus herpes humano tipo 7 (VHH-7) en periodontitis marginal crónica, lo cual pudiera relacionar su presencia en la enfermedad endodóntica de los resultados del estudio de Ferreira. El VHS fue encontrado en solo una de las muestras, lo cual coincide con los resultados obtenidos por Chen y cols. en el 2009, quien lo detectó en 1 de 31 muestras evaluadas. Otros estudios como el de Sabeti y cols en el 2003 y el de Li y cols. en el 2009, no detectaron la presencia de VHS en lesiones periapicales ⁽¹³¹⁾. Un solo estudio previo que examinó presencia de herpesvirus en muestras periapicales, detectó baja proporción de CMV y VEB ⁽¹²³⁾, sin embargo, esto pudiera deberse al estatus clínico de los pacientes evaluados, los métodos de diagnóstico viral utilizados, o las diferencias en cuanto a etnia y geografía de los pacientes. Extrañamente hay una variación geográfica marcada en la prevalencia de algunos virus, así lo sugieren Yazdi y cols. en su estudio en pacientes Iraníes, y lo corroboran Ferreira y cols., ya que los investigadores indican que se ha reportado una alta prevalencia de VHH-8 en poblaciones Africanas, Brasileñas, Europeas y Mediterráneas, lo cual pudiera crear discrepancias en los resultados, por lo que se deberían realizar estudios en pacientes de diferentes situaciones geográficas para esclarecer este punto.

La presencia de ADN viral en las muestras clínicas, no implica necesariamente el desarrollo de la enfermedad, ya que muchos de los herpesvirus pueden permanecer de manera latente en células infectadas del cuerpo humano, ahora bien, en el caso de ser reactivados, si pudieran participar en el desarrollo y establecimiento de la enfermedad. Por lo que se puede sugerir que el papel de los virus en la etiopatogenia de las enfermedades pulpares y periapicales va a estar determinado por la expresión de ARN viral detectada en las muestras ⁽¹³¹⁾

La ausencia de infección por virus o de la reactivación viral puede ser la razón por la cual algunas lesiones periapicales permanecen clínicamente estables por largos períodos de tiempo ⁽¹⁴⁰⁾.

En conclusión, la activación de los herpesvirus puede provocar efectos inmunosupresores e inmunomoduladores en los tejidos periapicales, los cuales pueden activar el sistema inmune del hospedero, alterando las funciones de los macrófagos y linfocitos, destruyendo componentes del complejo mayor de histocompatibilidad, silenciando a las células NK, e inhibiendo la apoptosis. Además, el CMV tiene la habilidad de inhibir la expresión de los receptores de los macrófagos que se unen a los LPS de las bacterias Gram negativas ⁽¹²⁸⁾.

En los últimos años, la utilización de nuevas técnicas de identificación microbiana como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), han demostrado una ventaja considerable para la detección de microorganismos sobre las técnicas tradicionales de cultivo y debido a su alta especificidad y sensibilidad ya han sido aplicados para analizar la flora endodóntica obteniéndose resultados interesantes. La cavidad oral es un sitio rico en microorganismos de diferentes especies, así como el interior de los conductos radiculares infectados, en donde además de bacterias, hongos y levaduras, se ha demostrado la presencia de virus, los cuales por su naturaleza son difíciles de detectar, al menos con los

métodos tradicionales de cultivo. Sin embargo, mediante las técnicas de biología molecular, se extrae el genoma para realizar la detección viral, indicando que el genoma está presente pero no se puede concluir si la partícula viral está activa. Esto sólo se puede lograr si se extrae el ARN mensajero que posteriormente se transforma in vitro en ADNc (ADN complementario) empleando la enzima transcriptasa reversa, estrategia que utilizan los retrovirus in vivo para poder integrarse al genoma humano de la célula que van a infectar. Lo anterior indica que los genes virales se están expresando mediante la transcripción y luego se da el proceso de traducción para poder producir los componentes necesarios para el ensamblaje de nuevas partículas virales con capacidad de infectar otra célula ⁽¹³⁹⁾.

El papel exacto que tienen los herpesvirus en el desarrollo de las lesiones de origen endodóntico, es todavía incierto, por lo que se requieren más estudios, utilizando técnicas de avanzada como el diagnóstico molecular, que aporten nuevos datos relacionados con las diferencias geográficas propia de cada población.

IV. CONCLUSIONES

1. La caries dental es el agente etiológico más importante y frecuente de la pulpitis y la necrosis pulpar.
2. Los componentes de las bacterias presentes en las infecciones de origen endodóntico, activan el sistema inmunológico de la pulpa provocando y manteniendo la inflamación pulpar.
3. La activación de los herpesvirus en las células inflamatorias periapicales disminuyen la respuesta inmunológica del hospedero.
4. En pulpitis irreversible y peridontitis apical se ha demostrado la presencia de herpesvirus, específicamente virus Epstein-Barr y Citomegalovirus .
5. No se sabe con certeza si el Virus Herpes Simple tiene relación con la etiopatogenia de las lesiones pulpares y periapicales.
6. Citomegalovirus y Epstein- Barr son los virus que tiene mayor relación con las lesiones periapicales sintomáticas de gran tamaño.
7. La doble infección por Citomegalovirus y Epstein- Barr le puede conferir a las lesiones periapicales gran patogenicidad.
8. Los herpesvirus y las bacterias patógenas parecieran cooperar en la periodontitis apical para causar más destrucción en los tejidos que el causado solo por las bacterias.

9. Se ha identificado la presencia de los herpesvirus como un factor importante en la progresión de la enfermedad periodontal, lo cual tiene relación con las lesiones de origen endodóntico.
10. CMV y VEB pueden infectar y alterar las funciones de los macrófagos y polimorfonucleares.
11. Las infecciones por herpesvirus pueden promover la liberación de mediadores inflamatorios, los cuales han sido detectados en altos niveles en las lesiones periapicales.
12. Existe diversidad en la incidencia de los herpesvirus de acuerdo a la ubicación geográfica de los pacientes.
13. La PCR se ha utilizado satisfactoriamente para determinar la presencia de herpesvirus en lesiones de origen endodóntico.
14. Las publicaciones científicas que permiten conocer la relación de los herpesvirus con la etiopatogenia de las patologías de origen endodóntico son muy escasas.
15. El conocimiento de los microorganismos presentes en las infecciones de origen endodóntico es fundamental para la realización de tratamientos exitosos, efectivos y duraderos.

V. RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio experimental para determinar si la sinergia existente entre los virus y bacterias presentes en las lesiones pulpares y periapicales los hace resistente a las técnicas de irrigación, soluciones irrigadoras y a las medicaciones utilizadas durante la terapia endodóntica actualmente.

2. Al momento de realizar un estudio experimental para determinar la presencia de virus en lesiones pulpares y periapicales, se deberían implementar como criterio de exclusión la presencia de enfermedad periodontal, ya que se sabe que esta vía pudiera ser una de las vías de entrada de estos microorganismos hacia el tejido pulpar, por lo que se deberían realizar pruebas serológicas para determinar que estos pacientes nunca han tenido exposición al virus.

3. Sería muy útil en el área específica de Endodoncia, conocer si las técnicas de preparación químico- mecánicas empleadas actualmente para la preparación del sistema de conductos radiculares, tienen el mismo efecto sobre las lesiones periapicales que contienen virus y las que no, ya que si los virus potencian a las bacterias, pudieran hacerlas más resistentes a los procedimientos aplicados actualmente.

4. Realizar estudios sobre herpesvirus en lesiones pulpares y periapicales en diferentes zonas geográficas, ya que se ha determinado la variable incidencia que pudiera existir entre diferentes poblaciones.

5. Evaluar no solo la presencia de CVM y VEB, que han sido los mayormente relacionados con las lesiones pulpares y periapicales, sino de los demás herpesvirus, ya que el último estudio publicado este año sobre la relación de los herpesvirus con este tipo de lesiones, hace referencia a la presencia de todos los integrantes de la familia Herpesviridae, incluyendo HHV-6 y HHV-7, los cuales se ha reportado su presencia en lesiones periodontales, pudiendo ser éstas vías de invasión hacia el tejido pulpar.

VI. REFERENCIAS

1. Fouad, A., Levin L., Efectos de la caries y los tratamientos dentales sobre la pulpa. En: Cohen S., Hargreaves K., editors. Vías de la Pulpa. España. Elsevier 2008: 523-550, Sirgudsson A. Pulpal Diagnosis. Endodontic Topics 2003; 5:12-25.
2. Lasala A. Etiología y Patogenia en Endodoncia. En: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Endodoncia. España 1992: 25-44.
3. Bergenholtz, G. Pathogenic Mechanisms in Pulpal Disease. J Endod. 1990; 16: 98-101.
4. Ingle J., Simon J., Walton R., Pashley D., Bakland L., Heithersay G., Stanley H. Patología Pulpar: Etiología y Prevención . En: Ingle J., Bakland L., editors. Endodoncia. Mexico. Mc Graw-Hill Interamericana S.A. 2005:95-175.
5. Heyeraas K., Mjör I. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 3: Pulpal inflammation and its sequelae. Quintessence International Vol 32, No. 8, Sep.2001.
6. Oztan M. Endodontic Treatment of Teeth Associated with a large Periapical Lesion. Int Endod J. 2002; 35: 73-78.
7. Levin L. Pulpal Irritants. Endodontic Topics. 2003; 5:2-11.
8. Stashenko P., Teles R., D Sousa R. Periapical Inflammatory Responses and Their Modulation. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 1998; 9, 4: 498-521.
9. Torabinejad M, Walton R. Lesiones Perirradiculares. En: Ingle J, Bakland L, editores. Endodoncia. McGrawHill Interamericana. 2002:177-204.

10. Larz S., Spångberg W., Haapasalo M. Rationale and efficacy of root canal medicaments and root filling materials with emphasis on treatment outcome. *Endodontic Topics* 2002, 2:35-58.
11. Trowbridge H. 2. Pathogenesis of Pulpitis Resulting from Dental Caries. *J Endod.* 1981; 7, 2: 52-60.
12. Hahn C., Licewehr F. Relationships between Caries Bacteria, Host Responses, and Clinical Signs and Symptoms of Pulpitis. *J Endod.* 2007; 33, 3: 213-219, Love R, Jenkinson H. Invasion of dentinal tubules by oral bacteria. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(2):171-183.
13. Gier R., Mitchell D. Anachoretic Effect of Pulpitis. *J Dent Res* 1968; 47, 4: 564-570.
14. Levin L., Samorodnitzky G., SchwRTZ-Arad D., Geiger S. Dental and Oral Trauma during Childhood and Adolescence in Israel: Occurrence, Causes, and Outcomes. *Dent. Traumatol* 2007; 23: 356-359.
15. Flores M., Anderson L., Andreasen J., Bakland L., Malmgren B., Barnett F., et al. Guidelines for the management of Traumatic Dental Injuries. I. Fractures and luxations of Permanent Teeth. *Dent. Traumatol.* 2007; 23: 66-71.
16. Olsburgh S., Krejci I. Pulp Response to Traumatic Crown Fractures. *Endod T.* 2003; 5: 26-40.
17. Robertson A. A Retrospective Evaluation of Patients with Uncomplicated Crown Fractures and Luxation Injuries. *Endod. Dent. Traumatol.* 1998; 14: 245-256.

18. Guthrie, C., Difiore P. Treating the cracked tooth with a full crown. The Journal of American Dental Association. 1991; 122: 71- 3.
19. Cameron, C. Cracked tooth Syndrome. The Journal of American Dental Association. 1964; 97: 405-11.
20. Bakland L., Andreasen J. Dental Traumatology: Essential Diagnosis and Treatment Planning. Endod. T. 2004; 7: 14-34
21. Patterson S., Mitchell D. Calcific Metamorphosis of the Dental Pulp. O Surg. O Med O Pathol 1965; 20; 1: 94-101.
22. Ingle J. Alveolar Osteoporosis and Pulpal Death Associated with Compulsive Bruxism. O Surg O Med O Pathol 1960; 13, 11: 1371-1381.
23. Ingle J. Ingle's Syndrome Revisited. Aust Endod J 2000; 26, 3:113-114.
24. Sognaes R., Wolcott R., Xhonga F. Dental Erosion. I. Erosion-like Patterns Occuring in Association with other Dental Conditions. JADA 1972; 84:571- 576.
25. Stanley H. Traumatic capacity of high-speed and ultrasonic dental instrumentation. J Am Dent Assoc 1961; 63: 749-766.
26. Ozturk B., Usumez A., Ozturk N., Ozer F. In Vitro Assesment of Temperature Change in The Pulp Chamber during Cavity Preparation. J Prosthetic Dent. 2004; 91: 436-440.

27. Santini A., Watterson C., Miletic V. Temperature Rise Within the Pulp Chamber during Composite Resin Polymerization using Three Different Light Sources. *The Open Dent J.* 2008; 2:137-141.
28. Kramer H. Pulp Changes of Non Bacterial Origin. *Int Dent J.* 1959; 9: 435-450.
29. Zach I., Cohen G. Thermogenesis in Operative Techniques. Comparisons of four methods. *J Prosthetic Dent.* 1962; 12: 977.
30. Siqueira J., Rocas I., Souto R., Uzeda M., Colombo A. Actinomyces Species, Streptococci, and Enterococcus faecalis in Primary Root Canal Infections. *J Endod.* 2001; 28: 168-172.
31. Rotstein I., Simon J. Diagnosis, Prognosis and Decision-making in the Treatment of Combined Periodontal-Endodontic lesions. *Periodontology 2000.* 2004; 34: 165-203.
32. De Deus Q. Frequency Location and Direction of the Lateral, Secondary and Accesory Canals. *J Endod* 1975; 1, 11:361- 366.
33. Gier R., Mitchell D. Anachoretic Effect of Pulpitis. *J Dent Res* 1968; 47, 4: 564-570.
34. Tziafas D. Experimental Bacterial Anachoresis in Dog Dental Pulp Capped with Calcium Hydroxide. *J Endod.* 1989; 5,12: 591-595.
35. Baumgartner C. Pulpal Infections Including Caries en Hargreaves K., Goodies H. editors Selzer and Bender's Dental Pulp. Cap.12. Pags 281-307. Quintessence Publishing Co, Inc.China 2002.

36. Kettering J., Torabinejad M. Microbiología e Inmunología. En: Los Caminos de la Pulpa. Cohen S, Burns R. 1999 7ma edición. Editorial Harcourt. Cap 12 pp. 439-451.
37. Love R, Jenkinson H. Invasion of dentinal tubules by oral bacteria. Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13 (2): 171-183.
38. Sirgudsson A. Pulpal Diagnosis. Endodontic Topics 2003; 5:12-25.
39. Morse DR., Seltzer S., Sinai I., Biron G. Endodontic Classification. J Am Dent Assoc 1977; 94:685-689.
40. Levin L., Law A., Holland G., Abott P., Roda R. Identify and Define all Diagnostic terms for Pulpal Health and Disease States. J Endod; 35:1645-1657.
41. Mérida H. Diferencias clínicas e histopatológicas en el diagnóstico de la pulpitis. Trabajo de Ascenso. Marzo 1986.
42. Trowbridge H. Immunological aspects of Chronic Inflammation and Repair. J Endod 1990; 16, 2:54-61.
43. Siqueira J., Rocas I. Bacterial Pathogenesis and Mediators in Apical Periodontitis. Braz Dent J. 2007; 18; 4: 267-280.
44. Smulson S, Hagen J, Ellenz S. Patología pulpoperiapical y consideraciones inmunológicas. En: Weine F. editor. Tratamiento Endodóntico. Mosby. 5ta edición. España. 1997:165-201.
45. Torabinejad M, Walton R. Lesiones Perirradiculares. En: Ingle J, Bakland L, editores. Endodoncia. McGrawHill Interamericana. 2002:177-204

46. Nair R. Fisiopatología del periápice. En Burns R y Cohen S. editores. Caminos de la pulpa. Louis: Mosby. 8ª edición. España. 2004: 449-492.
47. Nair R. Apical Periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology* 2000.1997; 13:121-148.
48. Siqueira J. Reaction of periradicular tissues to root canal treatment: benefits and drawbacks. *Endod Topics* 2005; 10: 123-147.
49. Baumgartner C., Bakland L., Sugita E. Microbiología de la Endodoncia y Asepsia en la Práctica Endodóntica. En: Ingle J., Bakland L., editors. Endodoncia. Mexico. Mc Graw-Hill Interamericana S.A. 2005:63-9.
50. Heyeraas K., Mjör I. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 3: Pulpal inflammation and its sequelae. *Quintessence International* Vol 32, No. 8, Sep.2001.
51. Talmage D. Historia de la Inmunología. En: Stites D, Terr A, Parslow T. *Inmunología básica y clínica*. 9 ed. México, 1998: XVII.
52. Talmage D. Historia de la Inmunología. En: Stites D, Terr A, Parslow T. *Inmunología básica y clínica*. 9 ed. México, 1998: XVII.
53. Hahn C., Liewehr F. Innate Immune Response to the Dental Pulp to Caries. *J Endod*. 2007, 33; 6: 643-651.
54. Parslow T. Respuesta Inmunitaria. En: Stites D., Terr A., Parslow T. *Inmunología básica y clínica*. 9 ed. México, 1998: 65-78.

55. Achino B. Inmunidad Adquirida o Específica. En: Negroni M. Microbiología estomatológica fundamentos y guía práctica. Argentina, 2001: 139-79.
56. Torneck, C. A report of studies into changes in the fine structure of the dental pulp in human caries pulpitis. JOE. 1981; 7: 8-16.
57. Stashenko P. Etiology and Pathogenesis of Pulpitis and Apical Periodontitis en: Essential Endodontology. Prevention and Treatment of Apical Periodontitis. Orstavik D., Pitt Ford T.
58. Tosi M. Innate immune responses to infection. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 16: 241-249.
59. Janeway C., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. 2da Ed. Masson. Barcelona. 2003.
60. Stashenko P. Interrelationship of dental pulp and apical periodontitis. Dental pulp. 389-409.
61. Kiss M. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. O Microbiol Immunol 2000; 15: 139-150.
62. Artese L., Rubini C., Ferrero G., Fiorini M., Santinelli A., Piatelli A. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Healthy and Inflamed Human Dental Pulps. J Endod 2002; 28:20-3.
63. Lepinski A., Hargreaves K., Goodis H., Bowles W. Bradykinin Levels in Dental Pulp my Microdialysis. J Endod. 2000; 26:744-47.

64. Kim S., Liu M., Simchon S. Effects of Selected Inflammatory Mediators on Blood Flow and Vascular Permeability in the Dental Pulp. *Proc Finn Dent Soc* 1992; 56:131-90.
65. Torabinejad M., Kettering J. Identification and Relative Concentration of B and T Lymphocytes in Human Chronic Periapical Lesions. *J Endod.* 1985; 11: 122-5.
66. Jontell M., Gunraj M., Bergenholtz G. Immunocompetent Cells in the Normal Dental Pulp. *J Dent Res* 1987; 66: 1149-1153.
67. Gilbert T., Pashley D., Anderson R. Response of Pulpal Blood Flow to Intra-arterial Infusion of Endothelin. *J Endod.* 1992; 18: 228-31.
68. Pulver W., Taubman M., Smith D. Immune Components in Normal and Inflamed Human Dental Pulp. *Archs Oral Biol* 1977; 22: 103-11.
69. Mousavi S., Talebi A., Kianoosh S. Immunohistochemical Assessment of Natural Killer Cells in Normal and Inflamed Dental Pulps. *JRMS* 2006; 11: 119-21.
70. Hahn C., Falkler W., Siegel M. A study of T and B Cells in Pulpal Pathosis. *J Endod* 1989; 15: 20-6.
71. Pulver W., Taubman M., Smith D. Immune Components in Normal and Inflamed Human Dental Pulp. *Archs Oral Biol* 1977; 22: 103-11.
72. Seltzer S y Naidorf I. Flare-ups in endodontics: I. Etiological factors. *J Endod* 1985; 11: 472-476.

73. Kettering J, y Tronstad L. Microbiología e Inmunología. En: Cohen S, y Burns R, editores. Vías de la Pulpa de Burns RC. 8ª edición. T. Louis: Mosby. Madrid-España. 2004; 439-459.
74. Bergenholtz G, y Crawford J. Microbiología Endodóntica. En: Walton R, y Torabinejad M, editores. Endodoncia, principios y práctica clínica. El Manual Moderno. S.A. Interamericana McGraw-Hill. México. 1991:287-302.
75. Van Winkelhoff A, Van Steebergen M, de Graaff J. Porphyromonas (Bacteroides) Endodontalis: Its role in endodontal infections. J Endod 1992; 18: 431-434.
76. Schonfeld S, Greening A, Glick D, Frank A, Simon J, Herles S. Endotoxic activity in periapical lesions. O Surg January 1982;1:82-87
77. Heyeraas K., Mjör I. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 3: Pulpal inflammation and its sequelae. Quintessence International Vol 32, No. 8, Sep.2001.
78. Nair P. Pathobiology of Apical Periodontitis. En: Orstavik D., Pitt Ford T. Essential Endodontology. Prevention and Treatment of Apical Periodontitis. Cap. 4. 2008. Blackwell Munksgaard.
79. Seltzer S y Bender I. Pulpa Dental. 3ª Edición. Editorial El Manual Moderno S.A. México. 1987.
80. Torneck, C. A report of studies into changes in the fine structure of the dental pulp in human caries pulpitis. JOE. 1981; 7: 8-16.
81. Kamal, A., Okiji T., Kawashima, N. Suda, H. Defense response of Dentin- Pulp Complex to Experimentally Induced Caries in Rat

Molars: An Immunohistochemical Study on Kinetics of pulpal Ia Antigen- expressing Cells and Macrophages. JOE. 1997; 23: 115-20.

82. Trowbridge, H. Pathogenesis of pulpitis resulting from dental caries. JOE. 1981; 7: 52-60.
83. Svensäter G, Bergenholtz G. Biofilms in endodontic infections. Endod Topics. 2004. 9: 27-36. Farber P., Seltzer S. Endodontic Microbiology. I. Etiology. J of Endod. 1988, 14; 7: 363-371.
84. Baumgartner C., Hutter J., Siqueira J. Microbiología endodóncica y tratamiento de las infecciones. En: Cohen S. y Hargreaves K. Vías de la Pulpa. 9na ed. 2008 Elsevier.
85. Siqueira J., Rocas I. Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. J Endod. 2008; 34:1291-1301.
86. Helin I., Morag-Hezroni M., Marva E., Hochman N., Zakay-Rones Z., Morag A. Is Herpes simplex virus associated with pulp/periapical inflammation? Orarg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91:359-61.
87. Siqueira J. Endodontic infections: Concepts, paradigms, and perspectives. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 2002; 94, 3: 281-293.
88. Sundqvist G., Figdor D. Life as endodontic pathogen. Ecological differences between the untreated and root-filled root canals. Endodontic Topics. 2003; 6:3-28.
89. Martinho F., Chiesa W., Leite F., Cirelli J., Gomes B. Antigenic Activity of Bacterial Endodontic contents from Primary Root Canal

Infection with Periapical Lesions against Macrophage in the Release of Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor. *J Endod.* 2010, 36; 9: 1467-1474.

90. Siqueira J., Rocas I. Exploiting Molecular Methods to Explore Endodontic Infections: Part 2- Redefining the Endodontic Microbiota. *J Endod.* 2005; 31:488-498.

91. Siqueira J., Rocas I., Souto R., Uzeda M., Colombo A. Actinomyces Species, Streptococci, and Enterococcus faecalis in Primary Root Canal Infections. *J Endod.* 2002; 28: 168-172.

92. Schein B., Schilder H. Endotoxin Content in Endodontically Involved Teeth. *J Endod* 2006; 32, 4: 293-295.

93. Pitts D., Williams B., Morton T. Investigation of the role of endotoxin in periapical inflammation. *J Endod.* 1982; 8: 10-18.

94. Gomes B., Pinheiro E., Gade-Neto C., Sousa E., Ferraz C., Zaia A., Teixeira F., Souza-Filho F. Microbiological examination of infected dental root Canals. *Oral Microbiology and Immunology.* 2004; 19: 71-76.

95. Jacinto R., Gomes B., Shah H. Quantification of endotoxins in necrotic root canals from symptomatic and asymptomatic teeth. *J Med Microbiol* 2005;54:777-83
Schein B., Schilder H. Endotoxin Content in Endodontically Involved Teeth. *J Endod* 2006; 32, 4:293-295.

96. Baumgartner JC, Falkler WA, Jr. Bacteria in the apical 5 mm of infected root canals. *J Endod.* 1991. 17: 380-383

97. Bergenholtz G. Microorganisms from necrotic pulp of traumatized teeth. *Odontol Revy.* 1974. 25: 347-358.
98. Byström A. Evaluation of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Odontological Dissertation.* Umeå University, Umeå, Sweden. 1986
99. Chávez de Paz LE. *Fusobacterium nucleatum* in endodontic flare-ups. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002. 93: 179-183.
100. Chávez de Paz LE, Dahlén G, Molander A, Möller ÅJR, Bergenholtz G. Bacteria recovered from teeth with apical periodontitis after antimicrobial endodontic treatment. *Int Endod J.* 2003. 36: 500-508.
101. Sunde P., Olsen I., Debelian G., Tronstad L. Microbiota of Periapical Lesions Refractory to Endodontic Therapy. *J Endod.* 2002; 4: 304- 310.
102. Wilson, M.; Reddi, K.; Henderson, B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodontal Res* 1996; 31: 393-407.
103. Siqueira J., Rocas I. Bacterial Pathogenesis and Mediators in Apical Periodontitis. *Braz Dent J.* 2007; 18; 4: 267-28.
104. Kaufman B, Spangberg L, Barry J, Fouad AF. *Enterococcus* spp. in endodontically treated teeth with and without periradicular lesions. *J Endod* 2005; 31: 851– 6.
105. Zoletti GO, Siqueira JF Jr, Santos KR. Identification of *Enterococcus faecalis* in root-filled teeth with or without periradicular

lesions by culture-dependent and-independent approaches. J Endod 2006; 32: 722– 6.

106. Rôças IN, Hulsmann M, Siqueira JF Jr. Microorganisms in root canal-treated teeth from a German population. J Endod 2008; 34: 926–31.
107. Waltimo TM., Siren EK., Torkko HL., Olsen I., Haapasalo MP. Fungi in therapy-resistant apical periodontitis. Int Endod Journal 1997; 30:96-101.
108. Baumgartner C., Xia T. Occurrence of *Candida albicans* in Infectious of Endodontic Origin JEndod 2000; 26, 12: 695-698.
109. Siqueira J., Sen B. Fungi in Endodontics infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 97:632-41.
110. Waltimo T., Haapasalo M., Zehnder M., Meyer J. Clinical aspects related to endodontic yeast infections. Endodontic Topics. 2004; 9: 66-78.
111. Grossman L. Root Canal Therapy. 3era ed. Londres: Henry Kimpton; 1952.
112. Grossman L. Root Canal Therapy. 3era ed. Londres: Henry Kimpton; 1952.
113. Gomes C., Fidel S., Fidel R., de Moura M. Isolation and Taxonomy of Filamentous Fungi in Endodontic Infections. J Endod. 2010;36:626-29.

114. Waltimo T., Orstavik D., Siren E., Haapasalo M. In vitro susceptibility of *Candida albicans* to four disinfectants and their combinations. *Int Endod Journal*.1999; 32: 421-429
115. Zehnder M. Root canal irrigants. *J Endod* 2006; 32: 389 –98.
116. Siqueira JF Jr, Magalhães KM, Rôças IN. Bacterial reduction in infected root canals treated with 2.5% NaOCl as an irrigant and calcium hydroxide/camphorated paramonochlorophenol paste as an intracanal dressing. *J Endod* 2007; 33: 667–72.
117. Siqueira JF Jr, Paiva SS, Rôças IN. Reduction in the cultivable bacterial populations in infected root canals by a chlorhexidine-based antimicrobial protocol. *J Endod* 2007; 33: 541–7.
118. Waltimo T., Orstavik D., Siren E., Haapasalo M. Susceptibility of oral *Candida* species to calcium hydroxide in vitro. *Int Endod Journal*. 1999; 32: 94-98.
119. Radcliffe C., Patouridou L., Qureshi R., Hababbeh N., Qualtrough A., Worthington H., Drucker D. Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms *Actinomyces israelii*, *A. naeslundii*, *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*. *Int. Endod Journal*, 2004; 37: 438-446.
120. Helin I., Morag-Hezroni M., Marva E., Hochman N., Zakay-Rones Z., Morag A. Is Herpes simplex virus associated with pulp/periapical inflammation? *Orarg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 359-61.
121. Li H., Chen V., Chen Y., Baumgartner C., Machida C. Herpesviruses in Endodontic Pathoses: Association of Epstein-Barr

Virus with Irreversible Pulpitis and Apical Periodontitis. J Endod. 2009; 35; 1: 23-29.

122. Slots J., Sabeti M., Simon JH. Herpesviruses in periapical pathosis: an etiopathogenic relationship? Oral Sur Oral Med Oral Pahol Oral Radio Endod. 2003; 96:327-331.

123. Chen V., Chen Y., Li H., Kent K., Baumgartner C., Machida C. Herpesviruses in Abscess and Cellulitis of Endodontic Origin. J Endod 2009; 35, 2: 182-188.

124. Hernádi K., Szalmás A., Mogyorósi R., Czompa L., Veress G., Csoma E., Márton I., Kónya J. Prevalence and Activity of Epstein-Barr Virus and Human Cytomegalovirus in Symptomatic and Asymptomatic Apical Periodontitis Lesions. J Endod. 2010, 36: 1485-1489.

125. Sabeti M., Slots J. Herpesviral-bacterial coinfection in periapical pathosis. J Endod 2004; 30: 69-72.

126. Carmona, Gómez M, Montes T, Mercano C, Mariño r. Microbiología Médica de Divo, Santafé de Bogotá: mc. Graw- Hill. 5ta Ed. 1997.

127. Tortora G., Funke B., Case C. Introducción a la microbiología. 9na.ed. Edit. Medica Pnamericana. Cap.13.2007.

128. Slots J. Nowzari H., Sabeti M. Cytomegalovirus infection in symptomatic periapical pathosis. Int Endod Journal, 2004; 37:519-524.

129. Bascones-Martínez A., Pousa-Castro X. Herpesvirus. Avances en Odontoestomatología. 2011; 27: 11-24.

130. Grinde B., Olsen I. The Role of Viruses in Oral Disease. *Journal of Oral Microbiology*. 2010; 2: 2127.
131. Ferreira D., Paiva S., Carmo F., Rocas I., Rosado A., Santos K., Siqueira J. Identification of Herpesviruses types 1 to 8 and Human Papillomavirus in Acute Apical Abscesses. *J Endod* 2011; 37, 1: 10-16.
132. Bienz K. General Virology. En: Kayser F., Bienz K., Eckert J., Zinkernagel R. *Medical Microbiology*. New York.2005. Cap. 7.
133. Chen T., Hudnall D. Anatomical mapping of human herpesvirus reservoirs of infection. *Modern Pathology* 2006; 19: 726-737.
134. Bienz K. Viruses as Human Pathogen. En: Kayser F., Bienz K., Eckert J., Zinkernagel R. *Medical Microbiology*. New York.2005. Cap. 8.
135. Slots J., Sabeti M., Kubar A. Epstein-Barr virus in oral disease. *J Periodont Res* 2006; 41: 235-244.
136. Simon J. Periapical Pathology. In: Cohen S., Burns R, editors. *Pathways of the Pulp*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 1998.p. 425-62.
137. Helinh I., Morag-Hezroni M., Marva E., Hochman N., Zakay-Rones Z., Morag A. Is Herpes simplex virus associated with pulp/periapical inflammation? *Orarg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 359-61.
138. Grinde B., Olsen I. The Role of Viruses in Oral Disease. *Journal of Oral Microbiology*. 2010; 2: 2127.

139. Siqueira J., Rocas I. PCR methodology as a valuable tool for identification of endodontic pathogens. *Journal of Dentistry*. 2003; 31: 333- 339.
140. Sabeti M., Simon J., Nowzari H., Slots J. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Active Infection in Periapical Lesions of Teeth with Intact Crowns. *J Endod*. 2003; 29: 321: 23.
141. Sabeti M., Slots J. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus are associated with symptomatic periapical pathosis. *Oral Microbiol and Immunol*. 2003; 18: 327- 328.
142. Yildirim S., Yapar M., Kubar A., Slots J. Human Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and bones resorption- inducing cytokines in periapical lesions of deciduous teeth. *Oral Microbiol Immunol*. 2006; 21: 107- 11.
143. Yazdi K., Jabalameli F., Eman M., Kolahtouzan S. Relationship between human cytomegalovirus transcription and symptomatic apical periodontitis in Iran. *Oral Microbiol and Immunol*. 2008; 23: 510- 514.
144. Sabeti M., Valles Y., Nowzari H., Simon JH., Kermani-Arab V., Slots J. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus DNA transcription in endodontic symptomatic lesions. *Oral Microbiology and Immunology*, 2003; 18:104-108.
145. Bjorndal L. Dentin and Pulp Reactions to Caries and Operative Treatment: Biological Variables Affecting Treatment Outcome. *Endod T* 2002; 2:10-23

146. Okiji T. Pulp as a Conective Tissue. En : Hargreaves K., Goodis H., Seltzer and Benders dental pulp. Quintessence Publishing Co. Inc. China. 2002: 95-122.

147. Heide S., Mjor I. Pulp Reactions to Experimental Exposures in Young Permanent Monkey Teeth. Int Endod J. 1983; 16: 11-19.

148. Mogensen T., Paludan S. Molecular pathways in virus- induced cytokine production. Microbiol Mol Biol Rev. 2001; 65: 131-15.

Rigueiro J., López C., González S., Martínez E. Inmunología, Biología y Patología del Sistema Inmune. 3ª ed. Madrid. 2008