Universidad Autónoma de Sinaloa

Facultad de Odontología

Especialidad en Endodoncia

EVALUACIÓN DE BIOCOMPATIBILIDAD *IN VITRO* DE LOS CEMENTOS SELLADORES BIO C SEALER Y MTA FILLAPEX.

No. de registro: 2026-3

TESIS QUE PRESENTA:

L.O. ANA GISEL FÉLIX MUÑOZ

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN ENDODONCIA.

Directores:

Dr. José Geovanni Romero Quintana

Dra. Gloria Yolanda Castro Salazar

Asesor: Dra. Mariana Melissa Avendaño Félix

Culiacán, Sinaloa, México. Enero de 2026.

Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial Compartir Igual, 4.0 Internacional



FINANCIAMIENTO

Este proyecto de investigación fue financiado por la **Universidad Autónoma de Sinaloa** y el **Sistema de Gestión de la Dirección General de Investigación y Posgrado**, bajo la dirección de la Dra. Gloria Yolanda Castro Salazar. Teniendo como numero beneficiario CONACYT: **13202663**

DEDICATORIA

A mi papito, que desde el cielo me da la fuerza y valentía que necesito para cumplir cada una de mis metas, porque su confianza en mí fue el mayor de mis motores en este camino y su recuerdo lleno de amor me impulsa a seguir adelante.

A mi mami, que su esfuerzo incansable me ha traído hasta aquí. Gracias por ser el mejor ejemplo a seguir y por darme las herramientas necesarias para alcanzar mis sueños, te admiro y te amo con todo mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Autónoma de Sinaloa por brindarme las herramientas necesarias para mi formación profesional, siempre bajo los más altos estándares de calidad.

Al Posgrado de Endodoncia de la Facultad de Odontología, por permitirme formar parte de la novena generación de estudiantes, por convertirse en mi segundo hogar durante este tiempo y por enseñarme que, con esfuerzo y dedicación, es posible alcanzar las metas que uno se propone.

A cada uno de mis profesores, por transmitirme los conocimientos necesarios para formarme como especialista, por su trato humano y por los consejos, no solo académicos, que compartieron conmigo a lo largo de este camino. De manera especial, al Dr. Alfredo Ayala Ham, por motivarme cada día a ser una mejor profesionista que ayer.

A quienes contribuyeron directamente en este proyecto de investigación: a mis directores, la Dra. Gloria Yolanda Castro Salazar y el Dr. Geovanni Romero Quintana, así como a mi asesora, la Dra. Mariana Melissa Avendaño Félix, quien con sus conocimientos, apoyo y paciencia fue una pieza clave para el desarrollo de este trabajo.

Quiero destacar también el apoyo brindado por el Laboratorio de Microbiología Molecular e Inmunología, así como al Dr. Rosalío Ramos Payan y al Dr. Jorge Armando López Gutiérrez, quienes me ofrecieron la orientación y el apoyo necesarios para el desarrollo experimental de este proyecto.

De manera muy especial, agradezco a mi hermana y colega Ana Laura Félix Muñoz por su apoyo incondicional, su cariño y su confianza en mí durante estos dos años. Asimismo, a mi amor, Luis Armando, gracias por comprender pacientemente mis ausencias y ser un pilar en los momentos difíciles, por celebrar cada logro y secar cada lagrima con todo el amor cuando las situaciones se complicaban, te agradezco con todo el corazón por caminar a mi lado en las buenas y en las malas.

Finalmente, agradezco a mis amigos, con quienes compartí incontables horas de estrés, pero también tardes de risas y largas pláticas; gracias por aligerar cada día y por recordarme con sus abrazos, que siempre es posible seguir adelante. De manera especial, a mi amigo Hugo Bojórquez, por cada consejo brindado y por cada paciente explicación desde el inicio de este camino. Asimismo, no puedo dejar de mencionar a mis amigas Ossy, Eve y Gene, a quienes extrañé en cada momento en el que no pude estar presente durante estos años, pero que aun así me hicieron sentir siempre parte de sus vidas. Gracias por formar parte de este logro tan significativo en mi vida.

INDICE

1 CONTENIDO

DEDICATORIA ..... *III*

AGRADECIMIENTOS ..... *IV*

INDICE ..... *VI*

INDICE DE TABLAS ..... *IX*

INDICE DE FIGURAS ..... *X*

ABREVIATURAS ..... *XI*

RESUMEN ..... *XIII*

ABSTRACT ..... *XIV*

2 INTRODUCCIÓN *1*

3 MARCO TEÓRICO *2*

3.1 TEJIDO PULPAR **2**

3.2 Tejidos periapicales **6**

3.3 TRATAMIENTO DE CONDUCTOS **7**

3.3.1 FASES DEL TRATAMIENTO DE CONDUCTOS 8

3.3.2 ACCESO CORONAL 8

3.3.3 PREPARACIÓN BIOMECÁNICA 9

3.3.4 OBTURACIÓN 11

3.4 TÉCNICAS DE OBTURACIÓN **12**

3.5 CEMENTOS SELLADORES **14**

3.5.1 TIPOS DE CEMENTOS SELLADORES 16

3.5.2 OXIDO DE ZINC Y EUGENOL 19

3.5.3 HIDRÓXIDO DE CALCIO 19

3.5.4 IONÓMERO DE VIDRIO 19

3.5.5 RESINA 20

3.5.6 BIOCERÁMICOS VS HIDRÁULICO 20
3.5.7 CEMENTOS HIDRÁULICOS 20
3.6 TIPOS DE HIDRÁULICOS 22
3.7 BIOCOMPATIBILIDAD 27
3.8 INFLAMACIÓN 27
3.8.1 PBMCs 28
3.8.2 CITOCINAS PROINFLAMATORIAS 28
3.8.3 IL-2 29
3.8.4 IL-4 29
3.8.5 IL-6 30
3.8.6 IL-10 30
3.8.7 TNF- A 31
3.8.8 INTERFERON y 31
3.9 ANTECEDENTES 32
4 JUSTIFICACIÓN 35
5 HIPÓTESIS 36
6 OBJETIVOS 37
6.1 OBJETIVO GENERAL 37
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 37
7 MATERIALES Y MéTODOS 38
7.1 Lugar de recolección de la muestra 38
7.2 Diseño experimental 38
7.3 Población de estudio 38
7.4 Diseño metodológico 39
7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN 39
7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 39
7.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN 39
7.5 Metodología 40
7.5.1 OBTENCIÓN DE SANGRE PERIFÉRICA Y AISLAMIENTO CELULAR 40
7.5.2 PREPARACIÓN DE MEDIOS CONDICIONADOS 40

7.5.3 CULTIVO CELULAR 40
7.5.4 ESTIMULACIÓN 41
7.5.5 CITOMETRÍA DE FLUJO 41
7.5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 41
7.5.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS 42
8 RESULTADOS 43
8.1.1 AISLAMIENTO Y CULTIVO CELULAR 43
9 DISCUSIÓN 55
10 CONCLUSiones 58
11 LIMITANTES DEL ESTUDIO 60
12 PERSPECTIVAS A FUTURO 61

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ventajas y desventajas de las distintas técnicas de obturación (37–40). 13

Tabla 2. Propiedades ideales de un cemento sellador según Grossman. Tomado y modificado de **(40).** 15

Tabla 3. Comparación de las características de los cementos selladores **MTA Fillapex® y Bio-C Sealer® (44).** 26

Tabla 4. **Concentración de citocinas pro- y antiinflamatorias en sobrenadantes de PBMCs expuestos a LPS bacteriano y materiales endodónticos.** 48

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Zonas y componentes de la pulpa dental. Imagen del autor. 4

Figura 2. Tejido pulpar extraído durante tratamiento de conductos radiculares. Imagen del autor...... 5

Figura 3 Distintos tipos de cementos selladores y ejemplos de nombres comerciales. Imagen del autor. 17

Figura 4 Distintos tipos de cementos selladores y ejemplos de nombres comerciales. Imagen del autor. 18

Figura 5. BIO-C SEALER® Angelus. 23

Figura 6. MTA-Fillapex® Angelus. 25

Figura 7. Evaluación de viabilidad celular mediante tinción con azul de tripano. ..... **¡Error! Marcador no definido.**

Figura 8. Observación microscópica de células mononucleares y plaquetas a las 24 horas de cultivo...... 45

Figura 9. Morfología característica de PBMCs tras 72 horas de cultivo..... 46

Figura 10. Concentración de IFN- γ en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales. 49

Figura 11. **Concentración de** TNF-α **en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.** 50

Figura 12. Concentración de IL-10 en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales. 51

Figura 13. **Concentración de IL-6 en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.** 52

Figura 14. **Concentración de IL-4 en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.** 53

Figura 15. **Concentración de IL-2 en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.** 54

ABREVIATURAS

ANOVA: Análisis de varianza

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

BC: Bio-C Sealer

CBA: Cytometric Bead Array (matriz de perlas citométricas)

CO_2: Dióxido de carbono

DE: Desviación estándar

DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

FBS: Fetal Bovine Serum (suero bovino fetal)

GAG: Glucosaminoglucanos

IFN-γ: Interferón gamma

IL-1: Interleucina-1

IL-10: Interleucina-10

IL-2: Interleucina-2

IL-4: Interleucina-4

IL-6: Interleucina-6

LPS: Lipopolisacárido

MTA: Mineral Trioxide Aggregate

PBMCs: Peripheral Blood Mononuclear Cells (células mononucleares de sangre periférica)

pg/mL: Picogramos por mililitro

rpm: Revoluciones por minuto

Th1: Linfocitos T cooperadores tipo 1

Th2: Linfocitos T cooperadores tipo 2

TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa

µg: Microgramos

µm: Micrómetros

RESUMEN

Introducción: Los cementos selladores biocerámicos han demostrado excelentes propiedades fisicoquímicas y biológicas; sin embargo, pueden inducir respuestas inflamatorias cuando entran en contacto directo con los tejidos periapicales. **Objetivo:** Analizar la expresión de citocinas proinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) humanas tras el contacto con los cementos selladores Bio-C Sealer y MTA Fillapex, con el propósito de determinar la biocompatibilidad relativa de ambos materiales. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio experimental, in vitro, transversal, prospectivo y comparativo. Se obtuvo sangre periférica por venopunción de un donador sano, a partir de la cual se aislaron PBMCs humanos mediante el método de adherencia. Las células se expusieron a 40 µg de medio condicionado de cada cemento durante 24 horas. Como control positivo se utilizó LPS de *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium*, y como control negativo, medio DMEM. La producción de las citocinas IFN-γ, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 se evaluó mediante el método de matrices de perlas citométricas (CBA) utilizando el kit BD Cytometric Bead Array Human Th1/Th2 Cytokine Kit II, siguiendo las recomendaciones del fabricante. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de una vía y prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, considerando diferencias significativas cuando $p < 0.05$. **Resultados:** El análisis general reveló diferencias altamente significativas en las citocinas TNF-α, IL-10 e IL-6, mientras que IFN-γ e IL-4 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. La comparación entre los grupos LPS (*a*) y control blanco mostró diferencias significativas, lo que confirma la sensibilidad del modelo y refuerza la relevancia de la respuesta inmunorreguladora frente a estímulos bacterianos.

Palabras clave: Biocompatibilidad; In vitro; Bio-C Sealer; MTA Fillapex; PBMCs humanos.

ABSTRACT

Introduction: Bioceramic root canal sealers have demonstrated excellent physicochemical and biological properties; however, they may induce inflammatory responses when in direct contact with periapical tissues. **Objective:** To analyze the expression of pro-inflammatory cytokines in human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) after contact with the sealers Bio-C Sealer and MTA Fillapex, to determine the relative biocompatibility of both materials. **Materials and Methods:** An experimental, in vitro, cross-sectional, prospective, and comparative study was conducted. Peripheral blood was obtained by venipuncture from a healthy donor, from which human monocytes were isolated using the adherence method. The cells were exposed to 40 µg of conditioned medium from each sealer for 24 hours. LPS from *Escherichia coli* was used as the positive control, and DMEM medium as the negative control. Cytokine production (IFN-γ, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-4, and IL-2) was evaluated using the cytometric bead array (CBA) method with the BD Cytometric Bead Array Human Th1/Th2 Cytokine Kit II, following the manufacturer's recommendations. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA and Bonferroni multiple comparison test, considering differences significant when $p < 0.05$. **Results:** The general analysis revealed highly significant differences in the cytokines TNF-α, IL-10, and IL-6, whereas IFN-γ and IL-4 showed no statistically significant differences among groups. Comparison between the LPS (*E. coli*) and blank control groups showed significant differences, confirming the sensitivity of the model and reinforcing the relevance of the immunoregulatory response to bacterial stimuli.

Keywords: Biocompatibility; In vitro; Bio-C Sealer; MTA Fillapex; PB

2 INTRODUCCIÓN

El tejido pulpar es necesario para la nutrición, inervación e inmunocompetencia del órgano dental, cuando este se inflama irreversiblemente o se necrosa, es necesario el tratamiento de conductos para preservar el órgano dental en cavidad oral (1).

El tratamiento de conductos consta de múltiples pasos, todos ellos con gran importancia para el éxito de éste (2). El cual, dependerá de una adecuada instrumentación biomecánica, que permitirá una desinfección completa del sistema de conductos radiculares para posteriormente lograr una obturación tridimensional, creando un sello hermético con materiales como la gutapercha y los cementos selladores (3).

Hoy en día se cuentan con distintos tipos de cementos selladores disponibles en el mercado, categorizados por sus principales componentes químicos, como los creados a base de óxido de zinc y eugenol, hidróxido de calcio, resinas epoxi y silicatos de calcio (4).

Actualmente los cementos selladores a base de silicato tricálcico han cobrado popularidad por tener excelentes propiedades de sellado (1). Sin embargo, estos podrían causar reacciones inflamatorias al entrar en contacto con los tejidos vivos como lo son los tejidos periapicales, provocando la liberación de citocinas que induzcan el proceso inflamatorio (5).

Por ello el presente trabajo busca analizar cuales citocinas proinflamatorias son expresadas en respuesta al contacto de los cementos selladores biocerámicos Bio C Sealer y MTA Fillapex con PBMCs humanos, para determinar así la biocompatibilidad de estos cementos, permitiendo al clínico tener una mayor noción sobre su uso en la práctica endodóntica diaria.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 TEJIDO PULPAR

El tejido pulpar, que tiene origen en el ectomesénquima, es un tejido conectivo laxo y estéril, que se encuentra en el centro de los órganos dentales, rodeado de estructuras mineralizadas como el esmalte, la dentina y el cemento radicular (6).

La pulpa que se encuentra en la zona coronal se divide microscópicamente en cuatro zonas, desde la periferia hacia el centro estas son: la capa de odontoblastos o zona subodontoblástica, zona pobre en células u oligocelular de Weil, zona rica en células y pulpa propiamente dicha (7).

Los odontoblastos son las células responsables de la formación de dentina y del inicio de la respuesta inmunológica ante agresiones, su presencia en este tejido lo hace ser un tejido sensible (8).

A pesar de que los cuerpos celulares de los odontoblastos se encuentran en la pulpa propiamente dicha, las prolongaciones de estos atraviesan la predentina y llegan hasta la dentina (Figura 1). Cada una de estas células tiene una extensión hacia un túbulo dentinario, el cual está lleno del líquido dentinario.

Acompañando al odontoblasto se encuentra una densa red de fibras nerviosas sensoriales, las cuales son no mielinizadas (9). Entre los odontoblastos también se encuentran fibras nerviosas, vasos capilares y distintos tipos celulares como células dendríticas y fibroblastos (10).

Las capas de odontoblastos no se encuentran al mismo nivel, estas presentan una disposición escalonada, a la cual se le llama “empalizada”. Esto permite que haya una mayor densidad celular en la pulpa coronal que en la pulpa de la zona radicular(5).

Los odontoblastos se conectan entre sí mediante algunas uniones especializadas llamadas desmosomas, también están presentes uniones tipo gap y herméticas,

estas permiten tanto la comunicación como el paso de moléculas entre células cercanas (11).

Bajo a la capa odontoblástica, se sitúa la zona pobre en células, esta mide de 40 a 60 µm en pulpas maduras, aquí se encuentra el plexo nervioso de Raschkow, el plexo capilar subodontoblástico, así como también algunos fibroblastos subodontoblásticos (12).

La mayor cantidad de fibroblastos se ubica en la zona rica en celulas (5), estas son las células más numerosas de la pulpa y son las encargadas de sintetizar colágeno I y III, proteoglucanos y GAG, esenciales en la estructura, función y homeostasis tisular (13).

Por último, la pulpa propiamente dicha se encuentra en la zona central, está compuesta de tejido conectivo y es abundante en fibroblastos, aquí se presenta en mayor cantidad los componentes antes mencionados, como fibras nerviosas y células mesenquimales indiferenciadas (13).

Además, también se detecta la presencia de células del sistema inmunológico como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células NK, entre otros, aunque estas se encuentran en baja cantidad, nos indican que la pulpa dental está preparada para iniciar la respuesta inmunológica en caso de agresiones (7). Ya que, a pesar de estar protegida por estructuras mineralizadas, no queda exenta de agresiones bacterianas, físicas, químicas, entre otras causas que pueden llevar a la enfermedad pulpar y, por consiguiente, una enfermedad periapical (14). Todos estos componentes conforman el tejido pulpar vital (Figura 2).

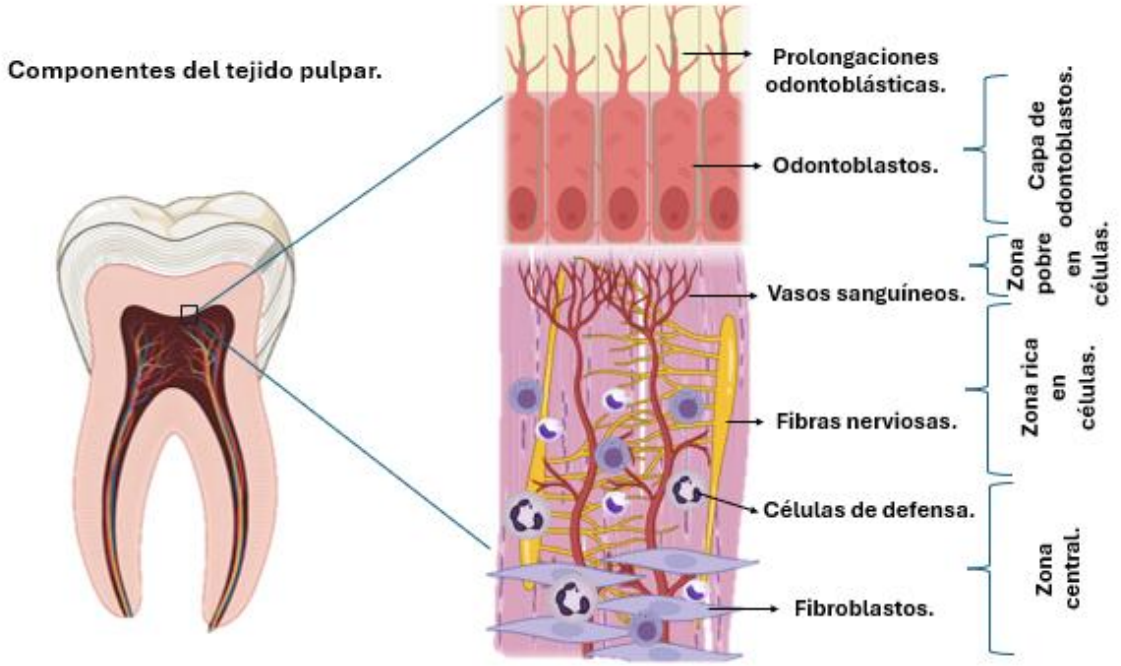


Figura 1. Zonas y componentes de la pulpa dental. Imagen del autor.

Imagen descriptiva de las zonas anatómicas del tejido pulpar (zona central, zona rica en células, zona pobre en células y capa de odontoblastos) así como sus componentes, incluyendo odontoblastos, vasos sanguíneos, fibras nerviosas, células inmunológicas y fibroblastos.

.

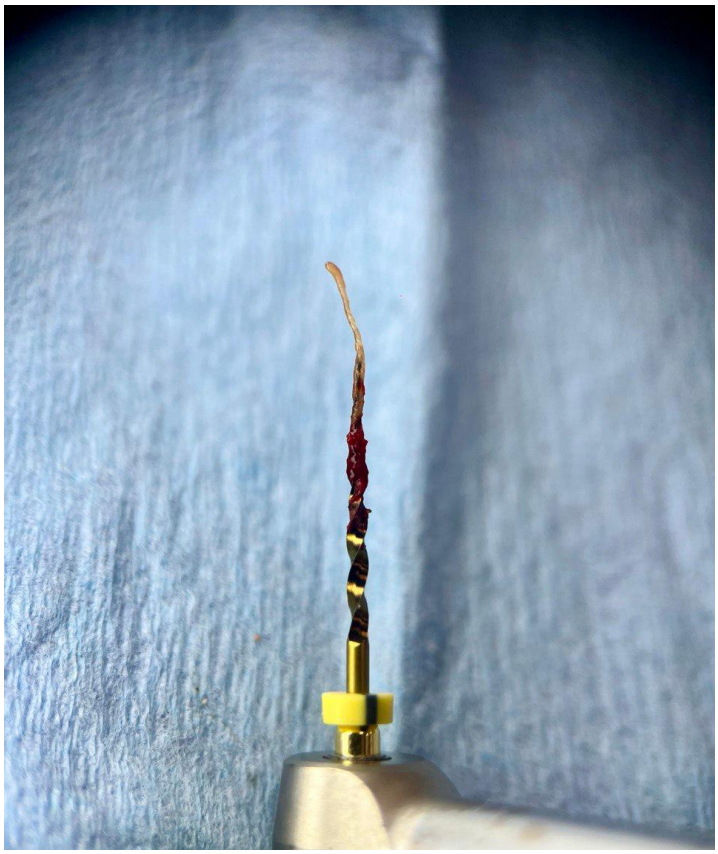


Figura 2. Tejido pulpar extraído durante tratamiento de conductos radiculares. Imagen del autor.

Porción de tejido pulpar extraído durante el tratamiento de conductos, exactamente en la fase de acceso radicular, con un abridor de orificios.

3.2 TEJIDOS PERIAPICALES

El sistema de conductos radiculares puede ser colonizado por bacterias y distintos microorganismos, cuando no es tratado a tiempo, los tejidos periapicales, compuestos por el ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar, pueden verse afectados dando lugar a la periodontitis apical (13).

Esta patología constituye una de las enfermedades inflamatorias crónicas más frecuentes en la población mundial, siendo las bacterias los microorganismos con mayor predominancia, aunque se han identificado distintas especies de hongos, virus y arqueas en este tipo de lesiones (14). Se ha estimado que aproximadamente el 52% de la población adulta mundial presenta, por lo menos, un órgano dental con periodontitis apical (15).

La periodontitis apical se caracteriza por la destrucción progresiva del tejido óseo en la región periapical, como resultado del proceso inflamatorio que se ve desencadenado por la colonización microbiana y la consiguiente liberación de subproductos patógenos, los cuales estimulan la producción de citocinas proinflamatorias (16).

Ante una infección, las lesiones periapicales responden como medida de defensa, evitando que la infección se propague hacia los tejidos adyacentes, aquí predominan algunas células como linfocitos y macrófagos, que reconocen a los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, induciendo la producción de mediadores como la interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) (11).

Una vez que el tejido pulpar se encuentra inflamado de forma irreversible o infectado por microorganismos, el tratamiento de conductos radiculares es necesario para conservar el órgano dentario en la cavidad oral y prevenir, o en su caso controlar, la aparición de periodontitis apical (17).

Para el diagnóstico de estas patologías existen diferentes clasificaciones, entre ellas la propuesta por la Asociación Americana de Endodoncia (18), la cual permite establecer diagnósticos precisos y estimar el pronóstico.

En órganos dentales con necrosis pulpar, los microorganismos se encuentran aislados frente a los mecanismos de defensa del hospedero lo que dificulta su eliminación, cuando la respuesta de defensa intraconducto resulta insuficiente, los microorganismos pueden colonizar los tejidos perirradiculares, siendo este el factor etiológico del desarrollo de las enfermedades inflamatorias periapicales (15), (19),

El control de la infección durante el tratamiento endodóntico permite modificar el equilibrio en beneficio del paciente, favoreciendo la reparación de los tejidos circundantes (19). Por tanto, la resolución clínica satisfactoria depende tanto de la eficacia en la reducción de la carga microbiana como de la capacidad del organismo para mantener el equilibrio entre la agresión infecciosa y la respuesta defensiva.

3.3 TRATAMIENTO DE CONDUCTOS

La endodoncia es la especialidad estomatológica encargada del estudio de la morfología, fisiología y patología de la pulpa dental, así como también de los tejidos perirradiculares (16). Por tanto, es encargada del diagnóstico diferencial y el tratamiento del dolor orofacial de origen pulpar y periapical, a su vez, está estrechamente relacionada con otras especialidades clínicas como la cirugía, periodoncia, rehabilitación oral, pero también con ciencias básicas como la histología, la microbiología e inmunología (17).

La ciencia endodóntica, además, incluye los tratamientos para mantener la vitalidad de la pulpa, así como los tratamientos quirúrgicos para eliminar los tejidos periapicales dañados como consecuencia de la enfermedad pulpar (20).

El objetivo principal del tratamiento de conductos es preservar los órganos dentales naturales, previniendo o eliminando la periodontitis apical, aplicando las maniobras clínicas necesarias para eliminar los tejidos infectados o inflamados, buscando erradicar la infección presente, o evitar que esta se desarrolle (21).

Con el paso del tiempo, se ha dado lugar a avances en las técnicas utilizadas en el tratamiento de conductos, como lo son, la adición del uso del microscopio, instrumentos con mayor flexibilidad por el níquel-titanio, ultrasonidos, tomografías computarizadas de haz cónico, así como cementos selladores con mayor biocompatibilidad (22).

3.3.1 FASES DEL TRATAMIENTO DE CONDUCTOS

Para alcanzar el objetivo principal del tratamiento de conductos y el éxito clínico, es necesario llevar a cabo distintas fases de este (23). Por ejemplo: el diagnóstico preciso para poder establecer un plan de tratamiento adecuado y tomar las decisiones clínicas pertinentes según el caso, también, el acceso coronal y la preparación biomecánica, con la finalidad de eliminar el tejido pulpar y/o restos necróticos, para limpiar adecuadamente el sistema de conductos radiculares, buscando una adecuada obturación, que provea un sellado hermético del sistema de conducto y finalmente, un sellado coronal que prevenga reinfecciones (13), (23).

3.3.2 ACCESO CORONAL

El acceso endodóntico es la primera fase del tratamiento de conductos, y esta tiene una especial importancia, considerándose uno de los más relevantes para el éxito del tratamiento, su realización tiene tres objetivos principales: eliminar todo el tejido cariado conservando la estructura dental sana y abrir completamente la cámara pulpar, con el fin de eliminar todo el tejido pulpar coronal ya sea vital o necrótico, para así localiza los orificios de los conductos radiculares, logrando un acceso en línea recta hacia el ápice o hacia la curvatura inicial del conducto. (13)

Un acceso tradicional permite la entrada directa al sistema de conductos, este tipo de accesos facilitan el trabajo del endodoncista, sin embargo, en la actualidad la realización de un acceso endodóntico busca ser lo menos destructivo posible para

las estructuras dentales, ya que las corrientes de mínima invasión están ten presentes en todas las áreas odontológicas (24).

La realización de un acceso mínimo tiene como objetivo maximizar la preservación de tejido dentinario, ya que se considera que esta es una forma efectiva de evitar las fracturas dentales posterior al tratamiento de conductos. Sin embargo, esto no es aplicable en todos los casos (25).

El acceso endodóntico busca la apertura de un diente con el propósito de poder limpiar, conformar y obturar el sistema de conductos radiculares. Para realizarlo de forma adecuada es necesario conocer la anatomía interna y externa de cada órgano dental, ya que un mal acceso puede comprometer la negociación y desinfección de los conductos, poniendo en juego el éxito del tratamiento (26).

3.3.3 PREPARACIÓN BIOMECÁNICA

La preparación del sistema de conductos radiculares tiene el fin de limpiar y conformar el conducto radicular, paso de suma importancia, sobre todo en dientes con necrosis pulpar, ya que el resultado está directamente relacionado con la eliminación de bacterias y sus productos (27).

La anatomía compleja, las curvaturas y variaciones anatómicas le aportan un grado alto de dificultad a este paso esencial. El ensanchamiento de los conductos radiculares curvos puede conducir a un excesivo desgaste en ciertas zonas de la raíz (28).

Schilder en 1974 sugería que los conductos radiculares deberían ser preparados con una conicidad uniforme y continua. Esto para favorecer una técnica específica de obturación, y no una efectividad antimicrobiana (27). Para una desinfección

ideal, se debe eliminar eficientemente la pulpa y dentina infectadas, creando un espacio para que los irrigantes lleguen hasta la zona apical radicular. El tamaño apical de un conducto radicular preparado sigue siendo motivo de discusión. Al igual que la conicidad final (28).

El uso del níquel titanio y los novedosos tratamientos térmicos aplicados a los sistemas motorizados actuales, han traído consigo grandes mejoras a la preparación del sistema de conductos radiculares ya que cuentan con propiedades físicas mejoradas como flexibilidad, eficiencia y capacidad de corte, así como mayor resistencia a la fractura (27).

A pesar de los nuevos instrumentos y la tecnología que los acompaña, se sabe que no se ha logrado realizar una conformación adecuada donde se toquen todas las paredes del sistema de conductos radiculares, estas áreas no trabajadas dependen de la desinfección química otorgada principalmente por el hipoclorito de sodio para que se eliminen los microorganismos existentes en ellas (29).

Por ello, es necesario siempre acompañar la conformación del sistema de conductos radiculares con una preparación química además de mecánica, con irrigantes con capacidad antimicrobiana, así como quelantes (28).

La anatomía del sistema de conductos radiculares es compleja y variada, teniendo diferente número, forma, amplitud y curvaturas en cada uno de los órganos dentales, estos factores influyen en la eficacia de la conformación biomecánica, la cual busca permitir la completa desinfección y la posterior obturación, en búsqueda de preservar el órgano dental en cavidad bucal, sano y funcional (30).

3.3.4 OBTURACIÓN

Un factor clave en el éxito del tratamiento endodóntico es una obturación completa del sistema de conductos radiculares. La obturación inadecuada se relaciona con el desarrollo de la periodontitis apical, pudiendo ocasionar el fracaso del tratamiento, ya que la falta de un sellado hermético permite un ambiente que propicia la proliferación bacteriana (31).

El objetivo principal de la obturación es realizar un sellado hermético del sistema de conductos radiculares, esto con el fin de evitar la entrada de bacterias por la parte coronal, pero también, busca encerrar dentro de los conductos radiculares a los microorganismos residuales que la desinfección químico – mecánica no fue capaz de remover en su totalidad (32).

A pesar de los esfuerzos por lograr la desinfección, es complicado que se eliminen por completo las bacterias presentes en las áreas no trabajadas, por ello, si quedan espacios en la obturación, estas bacterias pueden proliferar, además, se corre riesgo de reinfecciones si no se tiene un adecuado sellado coronal. Si a estos factores se suman la ausencia de protección del sistema inmunológico en la zona y el suministro de nutrientes por las áreas no tratadas, se corre el riesgo de una reinfección (33).

En una obturación ideal, se busca llenar la totalidad del conducto radicular en tres dimensiones (34). A lo largo del tiempo, se han utilizado distintos tipos de materiales para obturar el sistema de conductos radiculares, la mayoría de estas técnicas emplean un núcleo central y un cemento sellador. El cemento sellador es esencial en todas las técnicas de obturación, con la finalidad de crear una zona impermeable a los fluidos (13).

3.4 TÉCNICAS DE OBTURACIÓN

A lo largo de los años se han creado distintas técnicas de obturación, buscando llenar los conductos radiculares en su totalidad, una de las técnicas más utilizadas a nivel mundial es la técnica de condensación lateral en frío, esta técnica implica el uso de un cono de gutapercha maestro según las normas ISO, se adicionan conos de gutapercha accesorios y cemento sellador, haciendo espacios con instrumentos especiales para agregar mayor número de conos de gutapercha y así llenar por completo el conducto radicular (35).

La técnica de cono único consta de utilizar un cono adaptado al calibre y conicidad al que se ensanchó el conducto radicular, utilizando cemento sellador, el cual, al introducir el cono de gutapercha genera una presión hidráulica que permite que el sellador llegue a la mayor cantidad de zonas anatómicas posibles del conducto radicular, como conductos laterales, istmos, deltas apicales, etcétera (36).

Desde 1967, Schilder dio a conocer la técnica vertical con calor, la cual permite que la gutapercha se adapte mejor a la anatomía del conducto radicular, para poder utilizarla, es necesario tener una preparación del conducto radicular amplia y cónica (37).

La técnica de onda continua de condensación es un método de obturación basado en la técnica vertical de Schilder, Esta técnica permite un mejor llenado del conducto radicular, disminuyendo la cantidad de espacios presentes en la obturación, ya que consta de cortar el cono maestro con sellador en los segmentos cervical y medio, para después rellenar con gutapercha caliente fluida el resto del conducto radicular (38).

Todas estas técnicas ofrecen diferentes ventajas y desventajas, las cuales se explican con detalle en la tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de las distintas técnicas de obturación (37–40).

Técnica de obturación	*Ventajas*	*Desventajas*
condensación lateral en frio.	*Simple y de bajo costo.*	*Gran cantidad de espacios vacíos entre los conos y las paredes del conducto radicular.*
Cono único.	*Rápida y sencilla.*	*Aumento de la cantidad del cemento sellador que en el fraguado puede provocar espacios.*
Cono único con activación ultrasónica.	*Mayor distribución del material obturador comparada con la técnica de cono único.*	*Necesidad de ultrasonido.*
Vertical con calor	*Permite mayor adaptación de la gutapercha, menos espacios en conductos amplios.*	*Toma más tiempo, las fuerzas aplicadas en la compactación pueden provocar fracturas.*
Onda continua de condensación	*Mayor llenado del conducto radicular.*	*Se necesita equipo especial para el corte y llenado con gutapercha fluida el cual incrementa el costo.*

3.5 CEMENTOS SELLADORES

Los cementos selladores son materiales esenciales para llenar el espacio entre la pared del conducto radicular y el material obturador. Estos, al ser fluidos, llenan las irregularidades del conducto radicular y pueden obturar conductos laterales y accesorios. Si no se utiliza un cemento sellador, puede provocarse el fracaso del tratamiento endodóntico (13).

Es importante conocer las características de los cementos selladores que se utilizan día a día en la práctica endodóntica para seleccionar el material adecuado según cada caso que se presente, ya que estos, al ser de distintos materiales, como oxido de zinc y eugenol, hidróxido de calcio, MTA, salicilatos o resina epoxi, por mencionar algunos, tienen distintas propiedades (39).

Grossman en 1958 describió las propiedades que debería tener un cemento sellador ideal (Tabla 2), aunque es complicado que un sellador cumpla con todas estas cualidades, puesto que muchas de ellas se contradicen, el tener algunas de ellas como lo es la radiopacidad sin pigmentar el órgano dental, proveer un sellado hermético y ser estable dimensionalmente son esenciales (40).

Tabla 2. Propiedades ideales de un cemento sellador según Grossman. Tomado y modificado de **(40).**

Propiedades ideales de un cemento sellador.
Buen manejo al mezclarse, viscosidad adecuada.
Permitir un sellado hermético.
Ser radiopaco, lo que permitirá observarlo en radiografías.
No pigmentar el órgano dental.
Mantener la estabilidad dimensional al fraguarse.
Ser bacteriostático o no favorecer el desarrollo bacteriano.
Tiempo de fraguado adecuado, que permita la manipulación clínica.
Ser insoluble ante los fluidos tisulares.
Ser reabsorbible.
No irritar los tejidos periradiculares.
Ser soluble ante solventes comunes para su fácil retiro.

3.5.1 TIPOS DE CEMENTOS SELLADORES

Existen distintos tipos de cementos selladores (Figura 3 y 4), que van desde los tradicionales como los cementos basados en hidróxido de calcio, oxido de zinc y eugenol, ionómero de vidrio, siliconas, resinas epoxi y metacrílicas, así como los cementos biocerámicos que han cobrado popularidad en los últimos años, a pesar de los distintos ensayos clínicos, no existen pruebas de la superioridad de algunos cementos sobre otros, sin embargo, es importante conocer sus propiedades y su comportamiento clínico (40).



Figura 3 Distintos tipos de cementos selladores y ejemplos de nombres comerciales. Imagen del autor.



Figura 4 Distintos tipos de cementos selladores y ejemplos de nombres comerciales. Imagen del autor.

3.5.2 OXIDO DE ZINC Y EUGENOL

Los cementos de óxido de zinc y eugenol fueron desarrollados por Rickert y Dixon en 1931 por la empresa Kerr, la fórmula desarrollada por Grossman en 1936 se convirtió en el cemento Proco-Sol. Están compuestos por un polvo de Oxido de zinc y por un líquido derivado de un aceite esencial del clavo, llamado eugenol (39).

3.5.3 HIDRÓXIDO DE CALCIO

El primer uso clínico del hidróxido de calcio como un material de relleno del sistema de conductos radiculares fue en 1940 por Rhoner, después de 20 años comenzó a tomar popularidad en tratamientos como apicoformación, sellado de perforaciones y también el manejo de las reabsorciones radiculares, fue utilizado también como recubrimiento pulpar (20).

Estos se han utilizado durante más de un cuarto de siglo y siguen estando vigentes, ya que presentan propiedades como la estimulación de los tejidos periapicales, para mantener la salud de estos o promover la reparación de los defectos causados por la enfermedad pulpar, esto gracias al pH elevado que presentan ya que esto les permite tener efectos antimicrobianos.

3.5.4 IONÓMERO DE VIDRIO

Debido a la adhesión que presenta el ionómero de vidrio a la dentina, estos fueron muy utilizados, Sin embargo, presentan desventajas como lo difícil de su eliminación en caso de ser necesario un retratamiento, aparte que presentan una actividad antimicrobiana mínima. (13) Estos constan de un polvo de vidrio de silicato fino con poliacrílico, cuando se mezclan forman un ionómero. Tienen la ventaja de liberar flúor lo que previene la caries. (39)

3.5.5 RESINA

Los cementos a base de resina proporcionan una buena adhesión y son libres de eugenol. Se encuentran selladores de resina epoxídicas como el AH-Plus, el cual es un sistema a base de amina y resina epoxídica, presenta un tiempo de trabajo de horas aproximadamente. La resina epoxi fue inventada en 1938 por P Castán, desarrollándose con el tiempo los cementos basados en este material (39).

3.5.6 BIOCERÁMICOS VS HIDRÁULICO

La terminología utilizada para referirse a los materiales a base de silicato utilizados en endodoncia ha evolucionado, durante largo tiempo se les denominaba de forma aceptada como cementos biocerámicos, esto debido a su comportamiento favorable una vez fraguados, la literatura actual recomienda llamarlos como “cementos hidráulicos”. Esto debido a que su mecanismo fundamental de activación se basa en una reacción de hidratación, siendo este comportamiento el que determina sus propiedades clínicas (41).

3.5.7 CEMENTOS HIDRÁULICOS

En los últimos años, los cementos hidráulicos se han consolidado como una de las alternativas más utilizadas en endodoncia, tanto en tratamientos de conducto como en procedimientos de preservación pulpar y reparación de lesiones. Se denominan cementos hidráulicos aquellos materiales cuyo proceso de fraguado se activa por reacción con el agua o con la humedad presente en el entorno clínico, generando productos de hidratación que son responsables tanto de la estabilidad del material como de su interacción biológica con los tejidos dentales (41).

Desde la introducción del agregado trióxido mineral (MTA) por Torabinejad en la década de 1990, estos materiales han demostrado biocompatibilidad, capacidad de

sellado y comportamiento clínico favorable, especialmente en tratamiento de perforaciones, apexificación y terapias de pulpa vital (42).

Sin embargo, el MTA presentó ciertas limitaciones clínicas, como tiempo prolongado de fraguado, potencial de pigmentación dental y dificultad de manipulación, lo que motivó el desarrollo de nuevos cementos hidráulicos con mejores propiedades fisicoquímicas (42).

En general, los cementos hidráulicos modernos están compuestos por silicato tricálcico y dicálcico, radiopacificadores y, en algunos casos, aditivos que buscan optimizar sus características de manipulación. Algunas formulaciones se activan directamente con agua, mientras que otras se presentan en vehículos no acuosos, absorbiendo posteriormente la humedad de los tejidos para iniciar la reacción de fraguado (41).

Durante este proceso se genera hidróxido de calcio y gel de silicato cálcico, responsables de la liberación de iones calcio y del aumento del pH, favoreciendo tanto el efecto antimicrobiano indirecto como los mecanismos de reparación tisular (43).

Una de las características más relevantes de estos materiales es su capacidad bioactiva, es decir, su habilidad para interactuar con los tejidos vivos, promoviendo la formación de apatita en su superficie y estimulando respuestas de reparación y mineralización (42). Este comportamiento ha permitido su uso en procedimientos donde el material entra en contacto directo con estructuras vitales como lo son la pulpa o los tejidos periapicales.

Desde el punto de vista clínico, los cementos hidráulicos presentan alto pH durante el fraguado, excelente sellado marginal, baja solubilidad, estabilidad dimensional y adecuada biocompatibilidad. Las formulaciones más recientes buscan reducir el

tiempo de fraguado y mejorar la manejabilidad, así como disminuir la incidencia de decoloración dental, particularmente en sectores estéticos (41).

Los cementos hidráulicos representan una evolución significativa de los materiales utilizados en endodoncia, combinando propiedades fisicoquímicas adecuadas con un comportamiento biológico favorable. Su desarrollo ha permitido ampliar las indicaciones clínicas, convirtiéndose actualmente en una de las principales opciones terapéuticas cuando se requiere una interacción directa con los tejidos dentales y periapicales.

3.6 TIPOS DE HIDRÁULICOS

3.6.1.1 BIO C SEALER

Bio C Sealer es un cemento sellador endodóntico a base de silicato de calcio, de la marca comercial Ángelus (Figura 5). Este es un cemento de aplicación directa en el conducto radicular. Además del silicato de calcio que es su componente principal, también incluye silicato di cálcico, aluminato tricálcico, oxido de calcio, oxido de circonio y de silicio, entre otros componentes. Este tiene como característica un tiempo de fraguado corto, flujo y radiopacidad adecuados, además de buena solubilidad y biocompatibilidad (44).



Figura 5. BIO-C SEALER® Angelus.

3.6.1.2 MTA FILLAPEX

El cemento endodóntico MTA Fillapex, también de la marca Ángelus (Figura 6). Este compuesto por resina de salicilato, también resina natural, oxido de bismuto y nanopartículas de sílice y silicato de calcio, combinados con MTA. A pesar de que el MTA ha demostrado en múltiples ocasiones tener una biocompatibilidad, también demuestra efectos irritantes sobre el tejido conectivo y óseo, esto puede estar dado por la presencia de componentes tóxicos como lo son las resinas y la sílice (44). La tabla 3 muestra una comparación explicita de las características de ambos cementos selladores.



Figura 6. MTA-Fillapex® Angelus.

Tabla 3. Comparación de las características de los cementos selladores **MTA Fillapex® y Bio-C Sealer® (44).**

Características	MTA Fillapex ®	Bio-C Sealer ®
Tipo de cemento	Basado en MTA combinado con resina.	Basado en silicato tricálcico.
Presentación y aplicación	Dos pastas, se mezclan y se llevan al conducto radicular.	Pre mezclado, de aplicación directa en el conducto radicular.
Componentes principales	Resina de salicilato, resina natural, óxido de bismuto, nanopartículas de sílice y silicato de calcio combinados con MTA.	Silicato de calcio, silicato dicálcico, aluminato tricálcico, óxido de calcio, óxido de circonio y óxido de silicio, entre otros.
Fraguado	150 minutos según el fabricante, al contacto con la humedad del conducto radicular.	120 minutos según el fabricante, al contacto con la humedad del conducto radicular.

3.7 BIOCOMPATIBILIDAD

Los materiales que se utilizan en endodoncia frecuentemente entran en contacto intimo con tejidos vivos como el periodonto, y en ocasiones esto de manera prolongada, por lo tanto, no deben ser tóxicos y deberán ser biocompatibles. Existen diversos ensayos para evaluar la biocompatibilidad de los materiales tanto in vitro como in vivo, algunos de ellos son: evaluación del perfil de la citotoxicidad de materiales utilizando diferentes líneas celulares, ensayo MTT, citometría baja mediante tinción de viabilidad celular, entre otros, estos pueden analizar la viabilidad celular, la inducción de muerte celular, así como la respuesta inflamatoria o el daño genético (43).

3.8 INFLAMACIÓN

La inflamación es un componente indispensable, aunque complejo, de la respuesta de un órgano ante distintos estímulos, estos pueden ser biológicos, químicos y/o físicos. Esta consta de una fase aguda, donde los leucocitos, especialmente los granulocitos, migran a lo largo de un gradiente de quimiotaxis hasta el sitio de la lesión, mediado por citocinas, con el fin de eliminar el estímulo causante de la inflamación. Esta fase puede ser suficiente para resolver el daño, dependiendo del grado de la lesión. Cuando la inflamación persiste por un estímulo prolongado que no cedió ante la fase inicial, conduce a una fase crónica en donde las células inmunitarias activas entran a combatir el proceso dañino (45).

La inflamación se define como una respuesta propia del organismo a la estimulación por patógenos invasores o por señales endógenas, por ejemplo, células dañadas. Este proceso tiene como finalidad la reparación del tejido, sin embargo, cuando la respuesta no se controla, puede terminar en patología (46).

Este complejo mecanismo de defensa es vital para el funcionamiento correcto del organismo, por ello, se encuentra en estricta regulación. Para que los mecanismos inflamatorios sucedan, se necesita una compleja red de factores, células y sistemas (47).

3.8.1 PBMCs

Los modelos celulares basados en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) corresponden a una población heterogénea de células del sistema inmunológico. Estas incluyen principalmente linfocitos T y B, que representan aproximadamente el 80 % del total celular; en menor proporción, alrededor del 10 %, se encuentran las células natural killer (NK), al igual que los monocitos. (48)

Estas células se caracterizan por tener un núcleo redondeado y en conjunto, desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunológica, participando en la defensa del huésped frente a agentes agresores y en el mantenimiento de la homeostasis (49).

3.8.2 CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

Las citocinas actúan como mensajeros moleculares, con la finalidad de coordinar la interacción y el dominio de diferentes tipos celulares implicadas en las respuestas inmunitarias, ya sea de amplificación o regulación (45).

El kit BD Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2 Cytokine Kit II permite evaluar las citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α, así como IFN-γ. Estas citocinas son mediadores clave en la respuesta inflamatoria, permitiendo analizar el equilibrio entre la respuesta pro y anti inflamatoria.

3.8.3 IL-2

La interleucina-2 (IL-2) fue descubierta hace más de 35 años en linfocitos T activados, esta es una citocina clave en la regulación de la respuesta inmunológica ya que actúa como un potente factor de crecimiento para los linfocitos T, mediando su crecimiento y proliferación. Además, induce la proliferación de células NK, promueve la producción y liberación de anticuerpos por linfocitos B y es esencial para la muerte celular inducida por activación (AICD). También, la IL-2 impulsa la producción de linfocitos T $CD4^+$ los cuales tienen funciones reguladoras, manteniendo la homeostasis inmunológica (45) (50).

3.8.4 IL-4

La interleucina-4 (IL-4) es un potente regulador de la respuesta inmunológica, secretado principalmente por mastocitos, linfocitos T helper tipo 2 (Th2), eosinófilos y basófilos. Esta citocina desempeña múltiples funciones, entre las que se incluyen la inducción de la proliferación de linfocitos B y la promoción de la polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2, lo que le confiere un papel antiinflamatorio (51).

Asimismo, la IL-4 participa en la definición del fenotipo Th2 e inhibe la diferenciación de linfocitos Th1. Además, interviene en la regulación de la proliferación celular, la apoptosis y la expresión génica en distintos tipos celulares, como linfocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales vasculares (52).

Otras funciones de la IL-4, en conjunto con el interferón (IFN), incluyen la inhibición de la resorción ósea mediante efectos negativos sobre la actividad de los osteoclastos. Adicionalmente, la IL-4 suprime la síntesis de citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-6 e IFN-y, y estimula la expresión del ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de la fosfatasa alcalina, del colágeno tipo I y de

glicoproteínas no colágenas de la matriz ósea, favoreciendo así los procesos de mineralización (53).

3.8.5 IL-6

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina pleiotrópica debido a su capacidad de modular diversos procesos inmunológicos, inflamatorios y metabólicos en distintos tipos celulares. Esta es producida por linfocitos T y B, así como macrófagos, fibroblastos, queratinocitos, células dendríticas, entre otras. La expresión de esta citocina se ve influenciada principalmente por la activación de la interleucina 1 b y TNFa (54).

Entre sus principales funciones, la secreción de IL-6 suprime al reclutamiento de neutrófilos, al mismo tiempo que induce la migración y la diferenciación de linfocitos y de monocitos. Asimismo, IL-6 puede estar involucrada en la transición de la inflamación aguda a la crónica (55).

3.8.6 IL-10

La interleucina-10 (IL-10) es una citocina inmunorreguladora con carácter pleiotrópico, tiene un papel fundamental en la limitación de la respuesta inflamatoria, así como en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica. Esta citocina actúa principalmente inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias, por lo que tiene un carácter antiinflamatorio, por ejemplo, inhibe a TNF-α e IL-6, modulando la función y el metabolismo de algunos PBMCs. Además, IL-10 participa en procesos de reparación tisular, control del daño inflamatorio y resolución de la respuesta inmunológica (56).

3.8.7 TNF- A

El interferón-alfa (IFN-α) es una citocina que pertenece a la familia de los interferones tipo I, es producida rápidamente en respuesta a infecciones virales y otros estímulos patogénicos. Tiene como función biológica principal inhibir la replicación viral, así como también activar mecanismos de defensa, incluyendo la activación de células NK y la regulación de moléculas de presentación de antígenos como MHC clase I. Además, IFN-α modula tanto la inmunidad innata como la adaptativa, afectando la activación y diferenciación de linfocitos y la producción de otras citocinas, lo que lo convierte en un mediador clave para la integración de respuestas inmunológicas y la regulación inflamatoria (57).

Aumenta la inflamación promoviendo la producción de citocinas, induce la expresión de moléculas de adhesión celular y estimula el crecimiento y la proliferación celular, entre otras funciones (45).

3.8.8 INTERFERON Y

El interferón gamma (IFN-γ) es una citocina perteneciente a la familia de los interferones tipo II y constituye un mediador clave en la respuesta inmunológica tanto innata como adaptativa. Es producido principalmente por células NK, linfocitos T $CD4^+$ Th1 y linfocitos T $CD8^+$, especialmente en respuesta a estímulos infecciosos y señales provenientes de citocinas como IL-12 e IL-18 (58).

IFN-γ desempeña un papel central en la activación clásica de los macrófagos, potenciando su capacidad microbicida mediante la inducción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, así como la expresión de enzimas implicadas en la destrucción intracelular de patógenos. Asimismo, esta citocina incrementa de manera significativa la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II en células presentadoras de antígeno,

favoreciendo la presentación antigénica y la activación eficiente de linfocitos T, lo que refuerza la respuesta inmunológica celular (58,59).

Una producción sin regulación de IFN-γ se ha asociado con procesos inflamatorios crónicos, así como con la patogénesis de diversas enfermedades autoinmunes, lo que pone de manifiesto su carácter pleiotrópico y la necesidad de un control preciso de su expresión en condiciones fisiológicas y patológicas (60).

IFN-y aunado a IL-1 aumentan la citotoxicidad de los macrófagos, y a su vez, contribuyen en la inflamación crónica, estimulando la activación y la proliferación de linfocitos T y B específicos de antígenos. (45)

3.9 ANTECEDENTES

Khedmat et al. En 2014 evaluaron la citotoxicidad de cuatro cementos selladores endodónticos a base de silicato de calcio, estos fueron Biodentine, CEM cement, Tech Biosealer Endo y ProRoot MTA, el estudio se realizó en monocitos humanos de células mononucleares de sangre periférica, se evaluaron durante 24 h, 7 y 28 días, la viabilidad celular se determinó mediante un ensayo MTT. En todos los grupos, la viabilidad de los monocitos incrementó de forma significativa conforme aumentaba el tiempo de almacenamiento. A las 48 h de incubación, ProRoot MTA y Biodentine demostraron ser menos citotóxicos que el resto (61).

Chang et al. (2014) realizaron un estudio in vitro donde evaluaron la citotoxicidad, respuesta inflamatoria y el efecto osteogénico de los cementos selladores Sealapex, Apatite Root Sealer, MTA Fillapex y IRoot SP. La citotoxicidad fue evaluada mediante el método 3 Ensayo de bromuro de (4,5dimetiltiazolil2il)2,5difeniltetrazolio. Los niveles de mediadores inflamatorios fueron medidos mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa y análisis de Western Blot. Obteniendo como resultado que ninguno de los cementos selladores estudiados

tuvo efectos citotóxicos después de la exposición de células madre del ligamento periodontal humano con los cementos, durante 3, 7 o 14 días. En donde MTA Fillapex mostró un crecimiento favorable en comparación con el resto de los selladores a los 14 días. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la expresión de ARNm de IL6 e IL8 (62).

Gaudin et al. En 2020, evaluaron la citotoxicidad y producción de citocinas inducidas por distintos selladores endodónticos a base de silicato de calcio en células madre del ligamento periodontal humano, uno de los cementos estudiados fue MTA Fillapex®, el cual mostró un comportamiento desfavorable en comparación con los otros cementos selladores estudiados, presentando citotoxicidad significativa al reducir la viabilidad celular incluso en bajas concentraciones del extracto, así como que no estimuló la liberación de citocinas antiinflamatorias como IL-10 e IL-4 (63).

Sanz et al. (2021) mediante una revisión sistemática basada en estudios in vitro que evalúan la interacción biológica de las células madre del ligamento periodontal con biomateriales basados en silicato tricálcico, llegaron a la conclusión que los cementos a base de silicato de calcio presentan una adecuada citocompatibilidad y potencial de diferenciación y mineralización osteo/cementogénica en las células madre del ligamento periodontal (64).

Pérez-Serrano (2021) evaluaron la respuesta inmunológica inducida por extractos de cementos endodónticos fraguados sobre células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) y células del ligamento periodontal humano, con el objetivo de determinar su potencial para inducir una respuesta inflamatoria *in vitro.* Se analizaron los cementos selladores MTA Fillapex®, BioRoot RCS®, AH Plus® y Pulp Canal Sealer®. Los cultivos celulares se expusieron a los extractos de los cementos endodónticos durante 3, 6, 12 y 24 horas, y se cuantificó la producción de

las citocinas IL-6, TNF-α, IL-8 e IL-10 mediante la técnica de ELISA. Los resultados mostraron que todos los cementos evaluados indujeron una producción temprana y transitoria de las citocinas estudiadas, la cual disminuyó progresivamente con el tiempo (65).

Sanz et al. en 2022 analizaron in vitro la citocompatibilidad y el potencial bioactivo del cemento sellador AH Plus Biocerámico, comparado con AH plus y Endosequence BC Sealer, en células madre del ligamento periodontal humano, la viabilidad celular se evaluó mediante un ensayo MTT, la migración y proliferación celular mediante un ensayo de cicatrización de heridas, la expresión de marcadores osteo/cemento/odontogénicos mediante RT-qPCR. encontrando que, AH plus Biocerámico y Endosequence BC Sealer mostraron mejores resultados en cuanto a citocompatibilidad, comparado con el control negativo. Siendo AH plus el cemento que mostró resultados negativos significativos. Endosequence BC Sealer fue el cemento que mostró mayor potencial de mineralización (66).

Sheela Et al. (2023) evaluaron la citotoxicidad y el potencial de mineralización de cementos selladores biocerámicos Total Fill BC RRM® y Total Fill BC Sealer® en células de osteoblastos primarios humanos mediante un ensayo XTT y tinción de rojo de alizarina, comparándolos con un sellador a base de resina epoxi AH Plus en células osteoblásticas, analizando estos cementos en distintas concentraciones y tiempos, teniendo como resultados que, en altas concentraciones, después de 24 horas, todos son citotóxicos. Sin embargo, en bajas concentraciones, los cementos a base de silicato de calcio mostraron mayor biocompatibilidad que el cemento AH plus® (67).

Alchawoosh et al. (2023) evaluaron los efectos de los cementos selladores HCSBBio-C Sealer®, Well-RootST® y Endosequence BC Sealer® en osteoblastos, en la diferenciación osteoblástica y la síntesis de citocinas pro inflamatorias por

macrófagos, esto en una línea celular osteoblástica Kusa-A1 y macrófagos de ratón RAW264,7 mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de transcripción inversa y ensayos de inmunosobre síntesis ligado a enzimas. La proliferación celular se evaluó mediante ensayo WST-8 y se examinó por microscopia electrónica de barrido, teniendo por resultado que todos los cementos selladores redujeron significativamente la expresión de citocinas proinflamatorias comparado con AH Plus® que fue el cemento sellador de control, y ninguno de los cementos estudiados interfirió con el crecimiento y la unión celular (68).

Tolosa-Monfà et al. 2023 realizaron un estudio *in vitro* en donde compararon la citotoxicidad de los cementos selladores Bio-C Sealer®, BioRoot RC s®, GuttaFlow Bioseal®, MTA Fillapex® y AH Plus®, en fibroblastos NIH 3T3, evaluando la citotoxicidad mediante un ensayo MTS, los resultados mostraron que el cemento sellador GuttaFlow Bioseal tuvo mayor viabilidad celular, mientras que Bio C Sealer mantenían una morfología parecida al grupo control, considerándose poco citotóxicos, por el contrario, MTA Fillapex® mostró citotoxicidad severa respecto al grupo control (44).

4 JUSTIFICACIÓN

A pesar de que todas las etapas del tratamiento de conductos son de suma importancia, la obturación merece especial atención, ya que debe realizarse con materiales lo más biocompatibles posible, ya que estos pueden entrar en contacto de forma prolongada con los tejidos perirradiculares.

Debido a las características que presentan los cementos selladores a base de silicato tricálcico, como lo son la biocompatibilidad y la estabilidad en el ambiente fisiológico, el proceso de obturación se ve favorecido, convirtiéndose estos en los cementos ideales para diversas situaciones clínicas, evitando generar una respuesta inflamatoria exagerada y con ello, permitir el éxito del tratamiento.

Los resultados obtenidos durante esta investigación nos permitirán conocer cuál de los cementos selladores a evaluar promueven una mayor liberación de citocinas proinflamatorias. Permitiendo al clínico seleccionar aquel cemento sellador que provoque una menor respuesta tisular, teniendo así las mejores condiciones post operatorias.

5 HIPÓTESIS

Los cementos selladores Bio-C Sealer y MTA Fillapex inducen diferentes niveles de expresión de citocinas proinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) humanos.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la biocompatibilidad in vitro de los cementos selladores Bio C Sealer y MTA Fillapex en PBMCs humanos.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Evaluar la liberación de citocinas proinflamatorias en PBMCs humanos en respuesta al contacto con los cementos selladores Bio C Sealer y MTA Fillapex.

2.- Comparar la liberación de citocinas proinflamatorias en PBMCs humanos entre los cementos selladores estudiados.

3.- Establecer la biocompatibilidad relativa de los cementos selladores Bio C Sealer y MTA Fillapex.

7 MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 LUGAR DE RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

Este estudio se llevó a cabo en el laboratorio de Microbiología Molecular e Inmunología de la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

7.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

Se realizó un estudio experimental, *in vitro*, transversal, prospectivo y comparativo.

7.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudió se evaluó y aprobó por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Autónoma de Sinaloa, previo a su ejecución. De acuerdo con lo establecido por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, esta investigación se clasificó de riesgo mínimo.

Asimismo, el estudio se condujo conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, en lo referente al respeto de la dignidad, derechos y bienestar de los participantes, los cuales leyeron y firmaron un consentimiento informado, garantizando la participación voluntaria, así como la confidencialidad y anonimato de la información proporcionada.

7.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio se realizó en un cultivo primario PBMCs humanos, aislados de sangre periférica en un paciente que cumpliera con los criterios de inclusión establecidos.

7.5 DISEÑO METODOLÓGICO

7.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El paciente donador deberá cumplir con los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes sin enfermedades autoinmunes.
- Pacientes sin enfermedades crónico-degenerativas.
- Pacientes que pesen más de 60kg.
- Haber firmado el consentimiento informado.

7.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Haber ingerido alimentos 8 horas antes de la toma de muestra sanguínea.

2.- Pacientes que consuman drogas.

7.5.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1.- Imposibilidad de realizar la muestra.

2- Cultivo celular poco viable.

3.- Contaminación de la muestra.

7.6 METODOLOGÍA

7.6.1 OBTENCIÓN DE SANGRE PERIFÉRICA Y AISLAMIENTO CELULAR

Para obtener los PBMCs humanos se realizó la extracción de sangre periférica por venopunción. Se firmo el consentimiento informado y se procedió a la obtención de la muestra. Una vez obtenida la muestra, se agitó ligeramente el tubo con FBS (suero bovino fetal) evitando así la coagulación. Se realizó la centrifugación a 80 g (700 rpm) de la sangre total durante 10 minutos. Se descartó el plasma rico en plaquetas. Posteriormente se agregaron 3 ml de sangre a un colchón de 3 ml de lymphoprep a temperatura ambiente, y se centrifugó a 500 g (1750 rpm) durante 30 minutos. Se recuperó el anillo de mononucleares. Se llevó a 9 ml de solución salina y se centrifugó a 80 g durante 10 minutos.

7.6.2 PREPARACIÓN DE MEDIOS CONDICIONADOS

Para realizar las interacciones entre los cementos endodónticos y los PBMCs humanos, se diluyeron 40 microgramos de cada cemento en 1 ml de medio DMEM, y se colocaron en disrupción durante 15 minutos y posterior agitación a 1200 rpm durante 24 h. Se centrifugaron a 5000 rpm. Posteriormente se recuperó el sobrenadante y se filtró con un filtro de 0.22 micrómetros para la obtención de los extractos.

7.6.3 CULTIVO CELULAR

Los PBMCs obtenidos se mantuvieron en medio DMEM suplementado con 10% de suero bovino fetal y .5 ml de antibiótico penicilina - estreptomicina, para su

expansión en una atmosfera de DMEM de 5% a 37°C. Realizando el aislamiento celular por adherencia a 72 h.

7.6.4 ESTIMULACIÓN

Los cementos selladores endodónticos utilizados fueron Bio C Sealer® y MTA Fillapex® ambos de la casa comercial Angelus®. Para cada grupo se incubaron 500,000 células por pocillo en medio con 40 microgramos del cemento a evaluar, durante 24 horas. Se agregó un control positivo de LPS de *Salmonella Typhimurium* a una concentración de 200 microgramos por mililitro y como control negativo medio DMEM.

7.6.5 CITOMETRÍA DE FLUJO

Después de una exposición a los estímulos de 24 horas, se evaluó la producción de citocinas IFN-γ, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 mediante el método de matrices de perlas citométricas (CBAs) con el kit BD Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2 Cytokine Kit II, siguiendo las recomendaciones del fabricante, para ser adquiridos en un citómetro accuri C6.

7.6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para garantizar la fiabilidad y validez de los resultados, todos los experimentos fueron realizados por triplicado. Para el análisis estadístico se utilizó ANOVA de una sola vía y prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, tomando como significativos aquellos valores con $P < 0.05$. Esto se realizó empleando el paquete estadístico Graphpad prism 9.

7.6.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se preparó una mezcla de captura añadiendo 10 µL de cada tipo de microesfera a un tubo. Los archivos de adquisición (formato FCS) se exportaron al software FCAP Array v3.0 (BD Biosciences, EE. UU.) para su análisis cuantitativo. Las intensidades medias de fluorescencia (MFI) de cada población se interpolaron en la curva estándar correspondiente, obteniéndose así las concentraciones (pg/mL) de las seis citocinas evaluadas: IL-2. IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ, TNF-α.

8 RESULTADOS

8.1.1 AISLAMIENTO Y CULTIVO CELULAR

A partir de muestras de sangre periférica obtenidas por venopunción, se aislaron PBMCs para su cultivo *in vitro*. La viabilidad celular se evaluó mediante tinción con azul de tripano en cámara de Neubauer, observándose en su mayoría células intactas con membranas íntegras que excluyen el colorante, indicativas de vitalidad, y una mínima presencia de células teñidas de azul, correspondientes a células no viables (Figura 7).

Tras 24 horas de incubación, se identificaron células mononucleares con morfología predominantemente redondeada y núcleos centrales definidos, acompañadas por una abundante presencia de plaquetas, las cuales presentan una forma ligeramente ovalada y un tamaño considerablemente menor. Esta observación corresponde a las primeras etapas de adherencia y diferenciación celular en cultivo (Figura 8).

A las 72 horas posteriores a la obtención de la muestra, las células adquirieron características morfológicas típicas de PBMCs con contornos definidos, citoplasma abundante y núcleos excéntricos. En esta etapa, se observó la ausencia total de plaquetas, lo que indica la depuración del cultivo y la estabilización de una población celular homogénea, condición que permitió proceder con los experimentos posteriores (Figura 9).

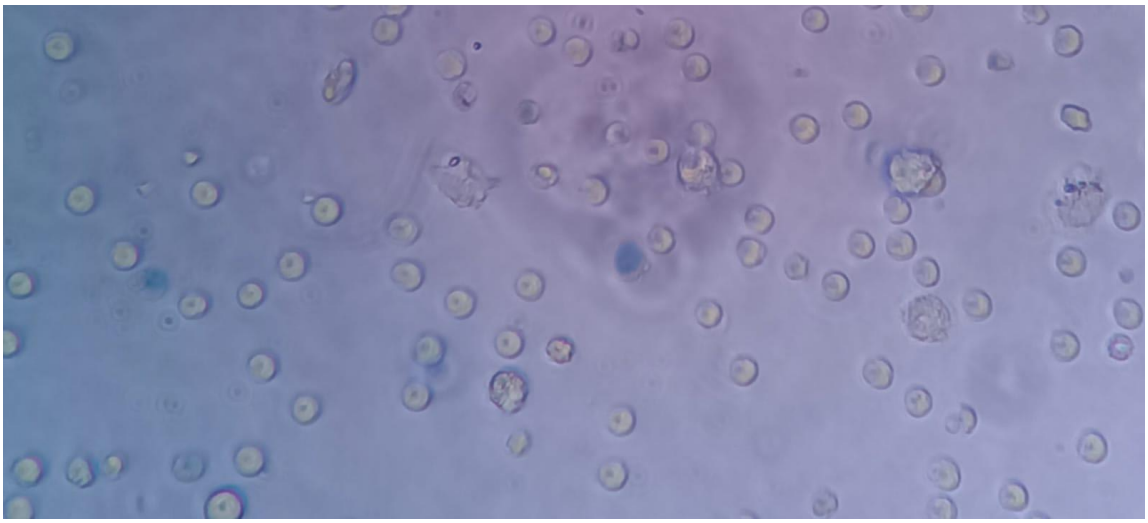


Figura 7. Evaluación de viabilidad celular mediante tinción con azul de tripano. Microscopia óptica de la suspensión celular observada en cámara de Neubauer, muestra la tinción con azul de tripano para la determinación de viabilidad, donde se distingue una alta proporción de células intactas con membranas íntegras que excluyen el colorante, indicativas de vitalidad, y una mínima presencia de células teñidas de azul, correspondientes a células no viables.

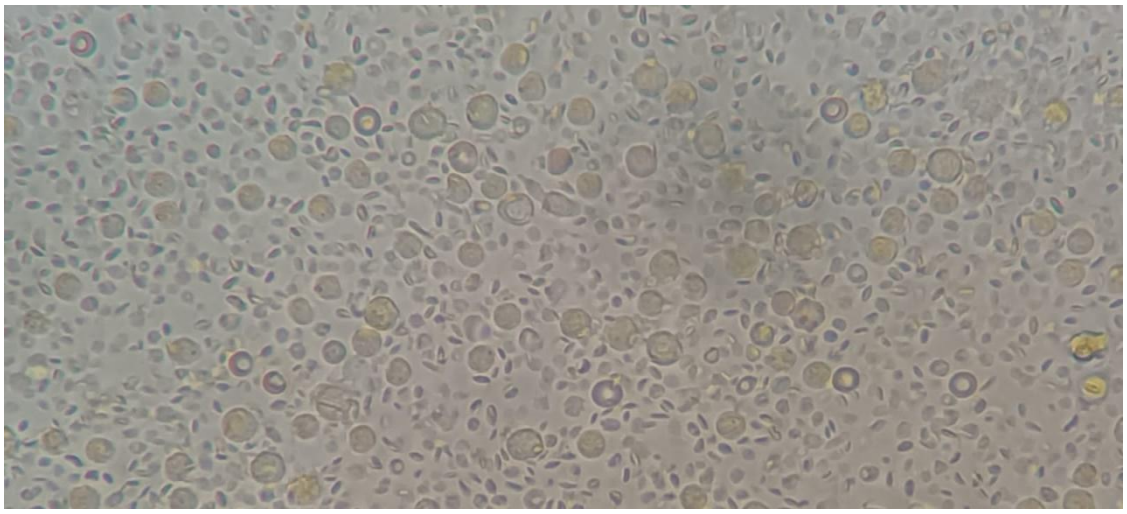


Figura 8. Observación microscópica de células mononucleares y plaquetas a las 24 horas de cultivo. Microfotografía óptica (10×) donde se aprecian células mononucleares aisladas, de contornos regulares y morfología redondeada. En el mismo campo se distingue una gran cantidad de plaquetas, de menor tamaño y morfología ligeramente ovalada, distribuidas de manera uniforme en la superficie del cultivo.

.

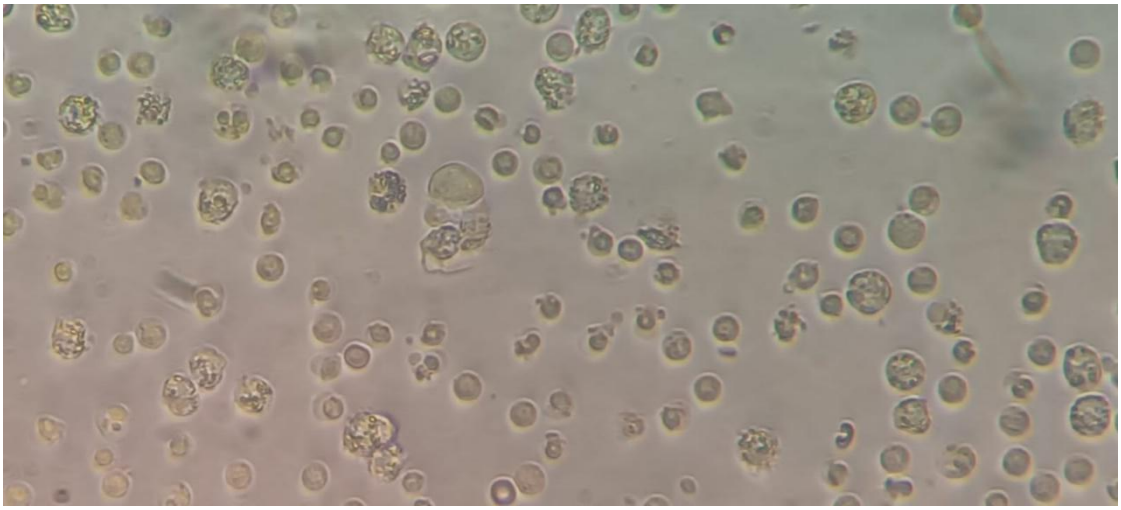


Figura 9. Morfología característica de PBMCs tras 72 horas de cultivo. Microfotografía óptica (10×) en la que se observan PBMCs, evidenciando citoplasma amplio, límites celulares bien definidos y ausencia de plaquetas. La homogeneidad del cultivo sugiere una población estable y apta para la realización de ensayos experimentales.

8.1.1.1 Expresión diferencial de citocinas entre los grupos experimentales

Se realizó un análisis de varianza de un factor (ANOVA) con el objetivo de comparar las medias de expresión de las citocinas IFN-γ, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 entre los grupos experimentales: BC, MTA, y el control positivo de LPS de *Salmonella typhimurium,* así como el control negativo.

Cuando el ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), se aplicaron pruebas post hoc de Bonferroni para determinar entre qué grupos se encontraban las diferencias relevantes.

En la tabla 4 se muestra la concentración de IFN-γ, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 (pg/mL) en los sobrenadantes de cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) tras la estimulación con lipopolisacárido (LPS) de ***Salmonella,*** control negativo y la exposición a materiales endodónticos (BC y MTA). Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) de un factor, seguido de la prueba post hoc de Bonferroni. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $\boldsymbol{p} < 0.05$.

Tabla 4. **Concentración de citocinas pro- y antiinflamatorias en sobrenadantes de PBMCs expuestos a LPS bacteriano y materiales endodónticos.**

Citocina	Estadístico	LPS *Salmonella*	Blanco	BC	MTA	ANOVA
IFN-γ	Promedio ± DE	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000	0.1651 ± 0.0877	NS
	Valor de *p*	NA	1.000	1.000	0.4802	
TNF-α	Promedio ± DE	45.4579 ± 0.9781	113.0950 ± 0.7538	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000	<0.0001
	Valor de *p*	NA	0.0001	0.0001	0.0001	
IL-10	Promedio ± DE	2.5446 ± 0.3936	4.7732 ± 0.1548	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000	<0.0001
	Valor de *p*	NA	0.0083	0.0036	0.0036	
IL-6	Promedio ± DE	6245.1181 ± 67.5998	5855.2427 ± 155.0742	422.9443 ± 30.5384	491.0282 ± 46.2419	<0.0001
	Valor de *p*	NA	0.3346	0.0001	0.0001	
IL-4	Promedio ± DE	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000	NS
	Valor de *p*	NA	1.000	1.000	1.000	
IL-2	Promedio ± DE	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000	0.1362 ± 0.0610	0.0000 ± 0.0000	0.2556
	Valor de *p*	NA	1.000	0.3229	1.000	

Análisis de IFN-γ

La concentración de IFN-γ fue indetectable en los grupos LPS Salmonella, Blanco (control negativo) y BC. Interesantemente, el grupo MTA mostró una ligera elevación (0.1651 ± 0.0877 pg/mL); sin embargo, la comparación múltiple de Bonferroni no evidenció diferencias significativas del grupo Blanco respecto al grupo LPS (p=0.4802). Estos resultados se presentan en la Tabla 4 y se ilustran en la Figura 10.

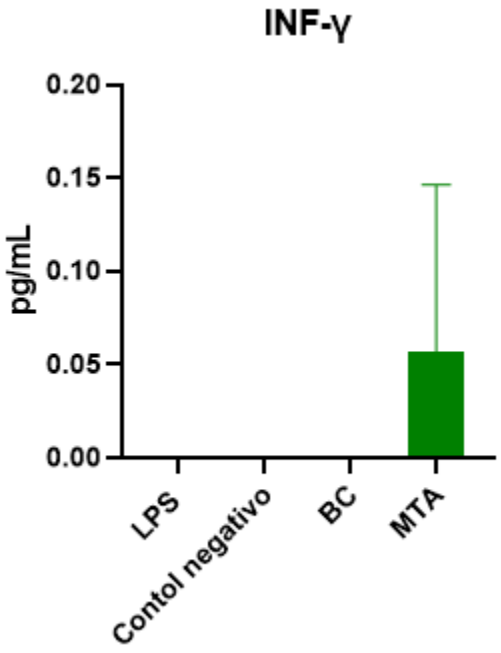


Figura 10. Concentración de IFN- γ en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.

Análisis de TNF- α

El grupo control negativo presentó una mayor concentración de TNF-α (113.0950 ± 0.7538 pg/mL) en comparación con el control positivo de LPS (45.4579 ± 0.9781 pg/mL), diferencia que fue estadísticamente significativa (p = 0.0001). En contraste, en los grupos BC y MTA no se detectaron niveles de TNF-α, observándose diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control positivo de LPS (p = 0.0001 para ambos). Estos datos se resumen en la Tabla 4 y se representan gráficamente en la Figura 11.

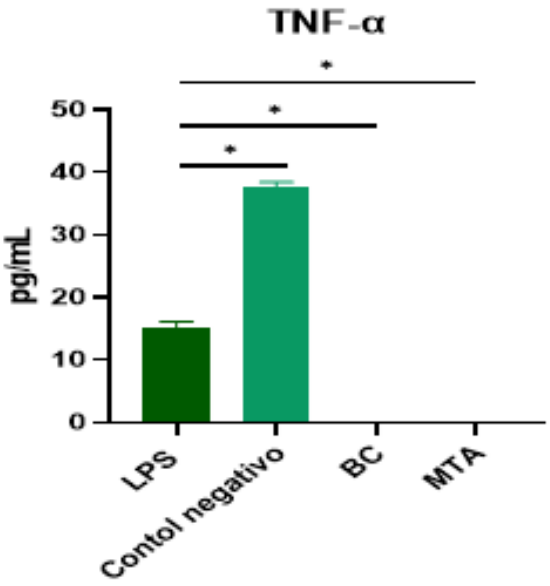


Figura 11. **Concentración de** TNF-α **en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.**

Análisis de IL-10

La concentración de IL-10 fue mayor en el grupo control negativo (4.7732 ± 0.1548 pg/mL) en comparación con el grupo control positivo de LPS (2.5446 ± 0.3936 pg/mL), diferencia que resultó estadísticamente significativa (p = 0.0083). En los grupos experimentales de BC y MTA no se detectaron niveles de IL-10, observándose diferencias significativas respecto al grupo LPS (p = 0.0036 para ambos). Estos resultados se presentan en la Tabla 4 y se visualizan en la Figura 12.

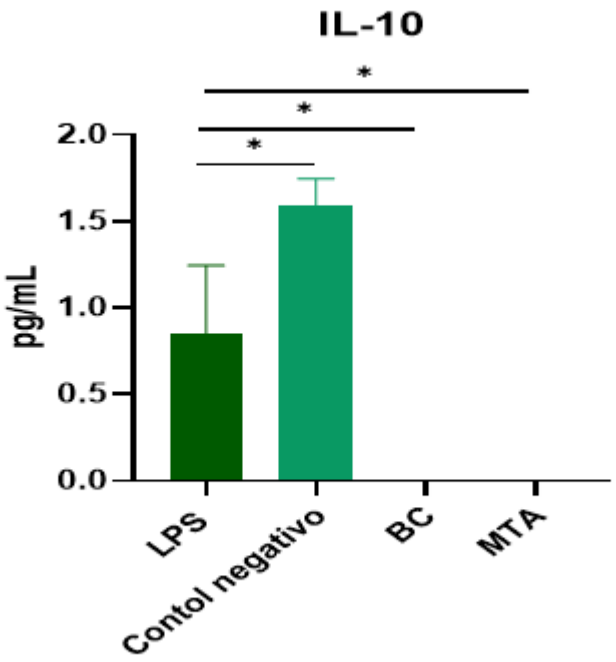


Figura 12. Concentración de IL-10 en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.

Análisis de IL-6

Los grupos del control positivo y negativo mostraron concentraciones elevadas de IL-6 (6245.1181 ± 67.5998 y 5855.2427 ± 155.0742 pg/mL, respectivamente), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos (p = 0.3346). En contraste, los grupos BC (422.9443 ± 30.5384 pg/mL) y MTA (491.0282 ± 46.2419 pg/mL) presentaron una reducción marcada y estadísticamente significativa en comparación con el grupo control positivo de LPS (p = 0.0001 para ambos). Estos hallazgos se detallan en la Tabla 4 y se evidencian en la Figura 13.

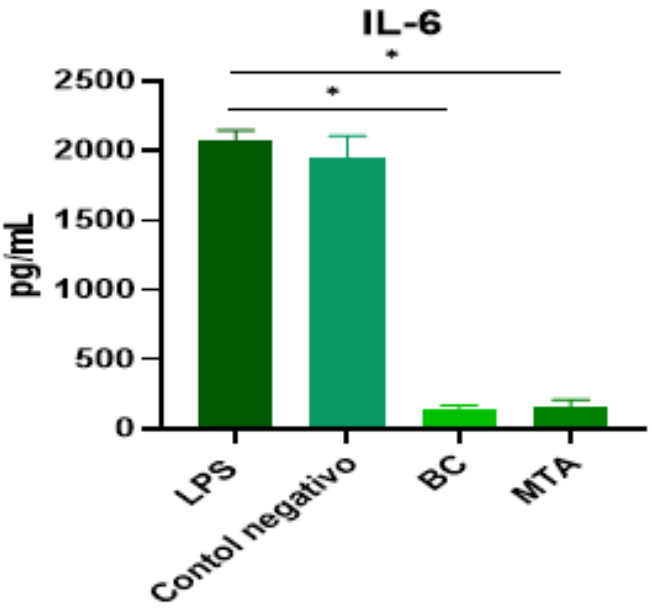


Figura 13. **Concentración de IL-6 en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.**

Análisis de IL-4

Los niveles de IL-4 fueron indetectables en todos los grupos experimentales (0.0000 ± 0.0000 pg/mL). Las comparaciones múltiples de Bonferroni confirmaron la ausencia de diferencias estadísticamente significativas del grupo control negativo respecto al grupo control positivo de LPS. Estos resultados se documentan en la Tabla 4 y se confirman en la Figura 14.

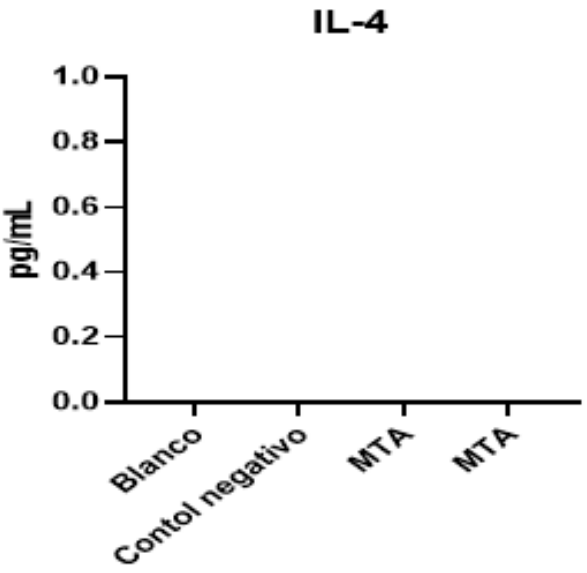


Figura 14. **Concentración de IL-4 en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.**

Análisis de IL-2

La producción de IL-2 fue indetectable en los grupos de control positivo de LPS, Blanco y MTA, mientras que el grupo BC presentó una concentración baja (0.1362 ± 0.0610 pg/mL). Sin embargo, la comparación múltiple de Bonferroni no evidenció diferencias estadísticamente significativas del grupo BC respecto al grupo LPS (p = 0.3229). Estos datos se presentan en la Tabla 4 y se ilustran en la Figura 15.

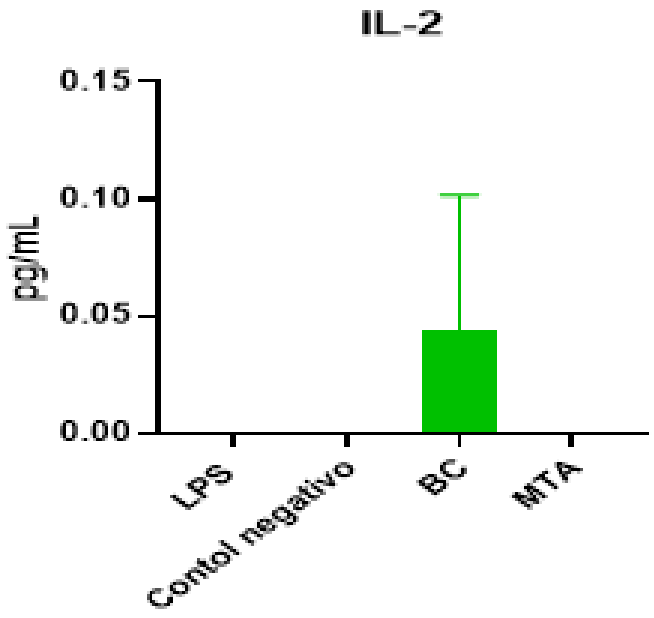


Figura 15. **Concentración de IL-2 en PBMCs tras la exposición a los cementos selladores endodónticos y controles experimentales.**

9 DISCUSIÓN

La literatura respalda que la respuesta biológica a los cementos selladores endodónticos es altamente dependiente del tipo celular evaluado, así como del estado físico del material y de la metodología empleada. Diversas investigaciones *in vitro* han demostrado que los cementos selladores a base de silicato de calcio presentan, en general, una adecuada citocompatibilidad, aunque estos resultados varían considerablemente entre investigaciones, como lo evidencian los trabajos de Khedmat et al. (2014), Sanz et al. (2021) y Tolosa-Monfà et al. (2023) (44,61,64).

En este contexto, los resultados del presente estudio *in vitro* demostraron que los cementos selladores Bio-C Sealer® y MTA Fillapex® presentan un comportamiento biológico compatible en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) humanas, sin inducir una respuesta inflamatoria significativa en citocinas clave como TNF-α, IL-6 e IL-10, en comparación con los grupos estimulados con endotoxinas bacterianas (LPS). Esta ausencia de activación inflamatoria sugiere un perfil de biocompatibilidad inicial favorable para ambos materiales en las condiciones experimentales evaluadas, lo cual concuerda con lo reportado previamente por Chang et al. (2014), Sanz et al. (2022) y Sheela et al. (2023), (62)(66)(67).

A diferencia de la mayoría de los estudios disponibles, que se han enfocado en células madre del ligamento periodontal o fibroblastos, el presente trabajo empleó PBMCs humanas como modelo experimental. Este modelo resulta particularmente relevante, ya que incluye monocitos y linfocitos, células clave en la fase inicial de la respuesta inflamatoria. Tal como lo señalan Khedmat et al. (2014) y Pérez-Serrano et al. (2021), las PBMCs son sensibles a los componentes liberados por los cementos selladores, por lo que su evaluación permite una aproximación al comportamiento inmunológico temprano que podría ocurrir tras la extrusión del material de obturación hacia los tejidos periapicales, reforzando así la relevancia clínica del presente estudio (61,65).

En relación con TNF-α, se observó una expresión elevada en el grupo con LPS, lo cual concuerda con lo descrito por Siqueira y Rôças, quienes señalan que el LPS bacteriano es uno de los principales inductores de TNF-α en los tejidos periapicales inflamados (69).

En contraste, los grupos expuestos a Bio-C Sealer® y MTA Fillapex® mostraron una supresión marcada de producción de TNF-α, hallazgo que coincide con los reportes de Brodbeck y colaboradores (70), así como con los estudios de Wang y colaboradores (71), quienes demostraron que los cementos a base de silicato de calcio pueden inhibir la activación de macrófagos. Esto sugiere que dichos materiales no solo tienen un comportamiento inerte, sino que pueden contribuir a la atenuación de la respuesta proinflamatoria inicial.

En cuanto a IL-6, encontramos concentraciones elevadas en los grupos LPS y blanco, mientras que Bio-C Sealer® y MTA Fillapex® indujeron una reducción significativa de esta citocina. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de Silva et al. (72) y Mora et al. (73) quienes reportaron una disminución en la expresión de IL-6 tras la exposición de células a cementos a base de silicatos de calcio. La IL-6 desempeña un papel central en la inflamación periapical persistente y en la activación osteoclástica (74). Por lo tanto, su reducción en presencia de ambos cementos sugiere un entorno biológico menos propenso al mantenimiento de procesos inflamatorios.

En cuanto a IL-10, citocina antiinflamatoria asociada a fenómenos inmunorreguladores, se observó expresión frente a estímulos bacterianos (grupos LPS), comportamiento fisiológicamente esperable ante agresión microbiana. Los grupos de Bio-C Sealer® (BC) y MTA Fillapex® (MTA) no mostraron diferencias significativas, lo cual indica que no inducen activación ni mecanismos compensatorios de regulación inflamatoria. Esto ha sido previamente documentado por Sanz et al. (2021), quienes observaron que los biomateriales basados en silicato tricálcico favorecen la homeostasis celular sin promover una respuesta inflamatoria activa (64).

Asimismo, se observaron niveles detectables de IL-10 en el control negativo con medio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), esta observación concuerda con reportes como el de Walker et al**. (75)** que indican que subpoblaciones de monocitos en cultivos de PBMCs pueden secretar IL-10 de forma espontánea en condiciones basales de cultivo, lo que sugiere que la producción basal de esta citocina constituye una característica propia de estas células (54).

Respecto a IFN-γ, IL-2 e IL-4, los resultados no arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Este comportamiento puede atribuirse a su baja expresión en etapas tempranas del proceso inflamatorio o a que estas citocinas están asociadas a fases crónicas o procesos de diferenciación inmunocelular (Kabashima et al., 2001; Germolec et al., 2018).

De manera consistente, Chang et al. (2014) y Sheela et al. (2023) reportaron niveles basales de IL-4 e IFN-γ en cultivos celulares durante las primeras 24 horas de cultivo celular, lo cual respalda la interpretación de nuestros resultados. Es importante destacar que este comportamiento no debe interpretarse como ausencia de actividad biológica, sino como evidencia de estabilidad inmunológica en condiciones controladas, lo cual resulta clínicamente favorable (45,53,62,67).

Desde la perspectiva metodológica, el uso de cultivos primarios obtenidos de un único donador puede representar una limitación para el estudio. No obstante, esta elección se justifica por la elevada variabilidad interindividual observada en modelos biológicos humanos, tal como lo señalan distintos estudios (61,62). Además, el diseño experimental por triplicado fortalece la reproducibilidad de los resultados. Futuras investigaciones podrían considerar la inclusión de múltiples donadores, así como también de líneas celulares estandarizadas y tiempos prolongados de exposición para evaluar respuestas inflamatorias tardías o fenómenos de reparación tisular.

Desde el punto de vista clínico, los hallazgos sugieren que Bio-C Sealer® y MTA Fillapex® podrían presentar un comportamiento biológico adecuado cuando interactúan con tejidos periapicales, sin inducir respuestas inflamatorias agudas en

las condiciones experimentales evaluadas. Sin embargo, estudios recientes señalan que la presencia de ciertos componentes, como resinas o nanopartículas, pueden desencadenar reacciones inflamatorias leves bajo condiciones específicas (62,68).

En este sentido, la diferencia observada en la expresión de IL-6entre los cementos selladores estudiados, aunque no significativa, podría reflejar pequeñas variaciones entre ambos materiales que podrían. podrían adquirir relevancia clínica en escenarios de exposición prolongada al cemento sellador.

Finalmente, los resultados obtenidos refuerzan la relevancia de seleccionar materiales endodónticos que no induzcan una respuesta inflamatoria exacerbada tras su contacto con los tejidos vivos. En este sentido, el presente estudio demuestra que Bio-C Sealer® y MTA Fillapex® no desencadenan respuestas inmunológicas adversas en etapas tempranas de evaluación, lo que respalda su uso clínico en tratamientos endodónticos, particularmente en situaciones donde existe riesgo de sobreobturación y contacto directo con los tejidos periapicales.

10 CONCLUSIONES

Los cementos selladores Bio-C Sealer® y MTA Fillapex® no indujeron una respuesta inflamatoria significativa en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) durante la fase inicial de exposición *in vitro*, lo que sugiere una adecuada biocompatibilidad bajo las condiciones experimentales evaluadas.

La estimulación positiva con endotoxinas bacterianas (LPS) permitió corroborar la sensibilidad y validez del modelo experimental para detectar la producción de citocinas inflamatorias, lo que respalda la confiabilidad de los resultados obtenidos frente a los cementos selladores evaluados.

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos materiales, Bio-C Sealer® mostró una tendencia a una respuesta inflamatoria más atenuada, posiblemente relacionada con su composición biocerámica, lo que podría significar

una ligera relevancia clínica. No obstante, esta observación a ventaja debe interpretarse con cautela y requiere ser confirmada mediante otros estudios que incluyan tiempos de exposición prolongados, con otros tipos celulares y en modelos experimentales más cercanos a las condiciones clínicas.

Desde una perspectiva clínica, los hallazgos de este estudio respaldan el uso tanto de Bio-C Sealer® como de MTA Fillapex® en tratamientos de conductos radiculares, especialmente en aquellos casos donde exista riesgo de extrusión del material de obturación hacia los tejidos periapicales.

El análisis de la respuesta biológica inicial ante dos cementos selladores ampliamente utilizados en endodoncia aporta información relevante y con ello se establece una base para futuras investigaciones orientadas a evaluar no solo la fase aguda de inflamación, sino también los procesos de reparación tisular y los resultados clínicos a largo plazo.

11 LIMITANTES DEL ESTUDIO

El diseño experimental de presente estudio permitió cumplir adecuadamente con los objetivos planteados, sin embargo, es importante reconocer algunas limitaciones del modelo utilizado que podrían influir en la interpretación de los resultados.

Obtención de la muestra biológica:

La muestra se obtuvo de un único donador. Aunque justificamos esta decisión para disminuir la variabilidad interindividual, limita la representación de la población en los resultados. Estudios futuros deberían incluir múltiples donadores o líneas celulares estandarizadas.

Tiempo de exposición:

La evaluación se realizó en un periodo corto, enfocado en la fase aguda de la respuesta inflamatoria. Si bien este enfoque proporciona información relevante sobre el comportamiento inicial de los materiales, no permite evaluar respuestas inflamatorias tardías. Investigaciones con tiempos de exposición prolongados serían necesarias para obtener esta información con amplia relevancia clínica.

Tipo celular evaluado:

El estudio se realizó con células mononucleares de sangre periférica humanas, sin embargo, en la realidad clínica participan diversos tipos celulares como fibroblastos, osteoblastos y células madre del ligamento periodontal, los cuales podrían responder de manera distinta a los componentes liberados por los cementos selladores. La inclusión de estos modelos celulares en estudios futuros permitiría una aproximación más integral al comportamiento biológico de los materiales.

12 PERSPECTIVAS A FUTURO

Con base en el análisis y comprensión de este estudio, los resultados obtenidos y las limitaciones identificadas, se proponen las siguientes perspectivas a futuro, orientadas a ampliar el entendimiento sobre el comportamiento biológico de los cementos selladores endodónticos:

1.- Evaluar la respuesta inflamatoria en distintos tiempos de exposición: tiempos más cortos y prolongados (12–72 horas, con mediciones cada 12 horas) para comprender de mejor manera la fase aguda y la evolución temprana de la respuesta inflamatoria que clínicamente puede observarse tras la extrusión de materiales de obturación.

2.- Incorporar distintas líneas celulares como fibroblastos de ligamento periodontal y osteoblastos y células madre del ligamento periodontal, para tener una visión integral del comportamiento biológico de los cementos selladores.

3.- Comparar otros cementos biocerámicos de nueva generación, incluyendo productos con poco tiempo en el mercado, con la finalidad de evaluar y contrastar sus características de biocompatibilidad frente a los cementos selladores ya utilizados.

1. Zanini M, Meyer E, Simon S. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. Vol. 43, Journal of Endodontics. Elsevier Inc.; 2017. p. 1033–51.

2. Bergenholtz G. Assessment of treatment failure in endodontic therapy. Vol. 43, Journal of oral rehabilitation. 2016. p. 753–8.

3. Khandelwal A, Janani K, Teja KV, Jose J, Battineni G, Riccitiello F, et al. Periapical Healing following Root Canal Treatment Using Different Endodontic Sealers: A Systematic Review. Vol. 2022, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2022.

4. Álvarez-Vásquez JL, Erazo-Guijarro MJ, Domínguez-Ordoñez GS, Ortiz-Garay ÉM. Epoxy resin-based root canal sealers: An integrative literature review. Vol. 61, Dental and Medical Problems. Wroclaw University of Medicine; 2024. p. 279–91.

5. Berman LH, Hargreaves KM. Cohen. Vías de la Pulpa [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2022. Available from: https://books.google.com.mx/books?id=309XEAAAQBAJ

6. Tomaszewska JM, Miskowiak B, Matthews-Brzozowska T, Wierzbicki P. Characteristics of dental pulp in human upper first premolar teeth based on immunohistochemical and morphometric examinations. Folia Histochem Cytobiol. 2013;51(2):149–55.

7. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory response mechanisms of the dentine–pulp complex and the periapical tissues. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2021. p. 1–23.

8. Yumoto H, Hirao K, Hosokawa Y, Kuramoto H, Takegawa D, Nakanishi T, et al. The roles of odontoblasts in dental pulp innate immunity. Vol. 54, Japanese Dental Science Review. Elsevier Ltd; 2018. p. 105–17.

9. Magloire H, Couble ML, Thivichon-Prince B, Maurin JC, Bleicher F. Odontoblast: A mechano-sensory cell. J Exp Zool B Mol Dev Evol. 2009 Jul;312(5):416–24.

10. Widbiller M, Rothmaier C, Saliter D, Wölflick M, Rosendahl A, Buchalla W, et al. Histology of human teeth: Standard and specific staining methods revisited. Arch Oral Biol. 2021 Jul 1;127.

11. Sato M, Furuya T, Kimura M, Kojima Y, Tazaki M, Sato T, et al. Intercellular odontoblast communication via ATP mediated by pannexin-1 channel and phospholipase C-coupled receptor activation. Front Physiol. 2015;6(NOV).

12. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz AC. Histología y embriología bucodental. 2da ed. Buenos aires, Argentina. : Editorial Médica Paramericana ; 2002. 1–482 p.

13. Kenneth E, Hargreaves M, Berman LH. Cohen. Vías de la Pulpa UNDÉCIMA EDICIÓN.

14. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. Vol. 2015, Mediators of Inflammation. Hindawi Limited; 2015.

15. Siqueira JF, Rôças IN. Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. Vol. 34, Journal of Endodontics. Elsevier Inc.; 2008.

16. Lin LM, Huang GTJ. Regeneration and repair in endodontics—a special issue of the dentistry journal. Vol. 3, Dentistry Journal. MDPI AG; 2015. p. 77–8.

17. Endodoncia Consideraciones Actuales - Ponce.

18. CANALDA.

19. Wong J, Manoil D, Näsman P, Belibasakis GN, Neelakantan P. Microbiological Aspects of Root Canal Infections and Disinfection Strategies: An Update Review on the Current Knowledge and Challenges. Vol. 2, Frontiers in Oral Health. Frontiers Media SA; 2021.

20. Peters OA, Rossi-Fedele G, George R, Kumar K, Timmerman A, Wright PP. Guidelines for non-surgical root canal treatment. Australian Endodontic Journal. 2024 Aug 1;50(2):202–14.

21. Fleming CH, Litaker MS, Alley LW, Eleazer PD. Comparison of Classic Endodontic Techniques versus Contemporary Techniques on Endodontic Treatment Success. J Endod. 2010 Mar;36(3):414–8.

22. Colleagues for Excellence Access Opening and Canal Location.

23. Patil P, Newase P, Pawar S, Gosai H, Shah D, Parhad SM. Comparison of Fracture Resistance of Endodontically Treated Teeth With Traditional Endodontic Access Cavity, Conservative Endodontic Access Cavity, Truss Endodontic Access Cavity, and Ninja Endodontic Access Cavity Designs: An In Vitro Study. Cureus. 2022 Aug 17;

24. Krasner P, Rankow HJ. Anatomy of the Pulp-Chamber Floor. 2003.

25. Arias A, Peters OA. Present status and future directions: Canal shaping. Vol. 55, International Endodontic Journal. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 637–55.

26. Siqueira Junior JF, Rôças I das N, Marceliano-Alves MF, Pérez AR, Ricucci D. Unprepared root canal surface areas: Causes, clinical implications, and therapeutic strategies. Braz Oral Res. 2018;32:1–19.

27. Brasil SC, Marceliano-Alves MF, Marques ML, Grillo JP, Lacerda MFLS, Alves FRF, et al. Canal Transportation, Unprepared Areas, and Dentin Removal after Preparation with BT-RaCe and ProTaper Next Systems. J Endod. 2017 Oct 1;43(10):1683–7.

28. Srivastava S. Root Canal Instrumentation: Current Trends and Future Perspectives. Cureus. 2024 Apr 11;

29. Bhandi S, Mashyakhy M, Abumelha AS, Alkahtany MF, Jamal M, Chohan H, et al. Complete obturation—cold lateral condensation vs. Thermoplastic techniques: A systematic review of micro-CT studies. Vol. 14, Materials. MDPI AG; 2021.

30. Tait C, Camilleri J, Blundell K. Non-surgical endodontics - obturation. Br Dent J. 2025 Apr 11;238(7):487–96.

31. Bhandi S, Mashyakhy M, Abumelha AS, Alkahtany MF, Jamal M, Chohan H, et al. Complete obturation—cold lateral condensation vs. Thermoplastic techniques: A systematic review of micro-CT studies. Vol. 14, Materials. MDPI AG; 2021.

32. Ho ESS, Chang JWW, Cheung GSP. Quality of root canal fillings using three gutta-percha obturation techniques. Restor Dent Endod. 2016;41(1):22.

33. Kalantar Motamedi MR, Mortaheb A, Zare Jahromi M, Gilbert BE. Micro-CT Evaluation of Four Root Canal Obturation Techniques. Scanning. 2021;2021.

34. Samiei M, Aghazade M, Farhadi F, Shahveghar N, Torab A, Vahid Pakdel SM. Sealing Efficacy of Single-cone Obturation Technique with MTA and CEM Cement: An in Vitro Bacterial Leakage Study. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects [Internet]. 2014;8(2):77–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093050

35. Jaha HS. Hydraulic (Single Cone) Versus Thermogenic (Warm Vertical Compaction) Obturation Techniques: A Systematic Review. Cureus. 2024 Jun 22;

36. Ahmed H, Ratnayake J, Cathro P, Chandler N. The effect of an additional application of sealer prior to backfilling in the Continuous

Wave of Condensation technique. Australian Endodontic Journal. 2023 Aug 1;49(2):344–50.

37. Komabayashi T, Colmenar D, Cvach N, Bhat A, Primus C, Imai Y. Comprehensive review of current endodontic sealers. Vol. 39, Dental Materials Journal. Japanese Society for Dental Materials and Devices; 2020. p. 703–20.

38. Błaszczyk-Pośpiech A, Struzik N, Szymonowicz M, Sareło P, Wiśniewska-Wrona M, Wiśniewska K, et al. Endodontic Sealers and Innovations to Enhance Their Properties: A Current Review. Vol. 18, Materials. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.

39. Tolosa-Monfà A, Veroni A, Blasi-Cabús J, Ballester-Palacios ML, Berástegui-Jimeno E. Cytotoxicity comparison of Bio C Sealer against multiple root canal sealers. J Clin Exp Dent. 2023;15(2):e110–7.

40. Wang Z. Bioceramic materials in endodontics. 2015.

41. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. In: Methods in Molecular Biology. Humana Press Inc.; 2018. p. 57–79.

42. Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Presence of IFN-γ and IL-4 in human periapical granulation tissues and regeneration tissues. Cytokine. 2001 Jun 7;14(5):289–93.

43. da Fonseca TS, da Silva GF, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E, Guerreiro-Tanomaru JM, Cerri PS. In vivo evaluation of the inflammatory response and IL-6 immunoexpression promoted by Biodentine and MTA Angelus. Int Endod J. 2016 Feb 1;49(2):145–53.

44. Khedmat S, Dehghan S, Hadjati J, Masoumi F, Nekoofar MH, Dummer PMH. In vitro cytotoxicity of four calcium silicate-based endodontic cements on human monocytes, a colorimetric MTT assay . Restor Dent Endod. 2014;39(3):149.

45. Chang SW, Lee SY, Kang SK, Kum KY, Kim EC. In vitro biocompatibility, inflammatory response, and osteogenic potential of 4 root canal sealers: Sealapex, sankin apatite root sealer, MTA Fillapex, and iroot SP root canal sealer. J Endod. 2014 Oct 1;40(10):1642–8.

46. Sanz JL, López-García S, Rodríguez-Lozano FJ, Melo M, Lozano A, Llena C, et al. Cytocompatibility and bioactive potential of AH Plus Bioceramic Sealer: An in vitro study. Int Endod J. 2022 Oct 1;55(10):1066–80.

47. Sanz JL, Guerrero-Gironés J, Pecci-Lloret MP, Pecci-Lloret MR, Melo M. Biological interactions between calcium silicate-based endodontic biomaterials and periodontal ligament stem cells: A systematic review of in vitro studies. Vol. 54, International Endodontic Journal. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2025–43.

48. Sheela S, Nassar M, Alghalban FM, Gorduysus MO. In Vitro Cytotoxicity and Mineralization Potential of an Endodontic Bioceramic Material. Eur J Dent. 2023 Jul 8;17(2):548–55.

49. Alchawoosh A, Hashimoto K, Kawashima N, Noda S, Nozaki K, Okiji T. Hydraulic calcium silicate-based root canal sealers mitigate proinflammatory cytokine synthesis and promote osteogenesis in vitro1. Zanini M, Meyer E, Simon S. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. Vol. 43, Journal of Endodontics. Elsevier Inc.; 2017. p. 1033–51.

2. Bergenholtz G. Assessment of treatment failure in endodontic therapy. Vol. 43, Journal of oral rehabilitation. 2016. p. 753–8.

3. Khandelwal A, Janani K, Teja KV, Jose J, Battineni G, Riccitiello F, et al. Periapical Healing following Root Canal Treatment Using Different Endodontic Sealers: A Systematic Review. Vol. 2022, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2022.

4. Álvarez-Vásquez JL, Erazo-Guijarro MJ, Domínguez-Ordoñez GS, Ortiz-Garay ÉM. Epoxy resin-based root canal sealers: An integrative literature review. Vol. 61, Dental and Medical Problems. Wroclaw University of Medicine; 2024. p. 279–91.

5. Berman LH, Hargreaves KM. Cohen. Vías de la Pulpa [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2022. Available from: https://books.google.com.mx/books?id=309XEAAAQBAJ

6. Tomaszewska JM, Miskowiak B, Matthews-Brzozowska T, Wierzbicki P. Characteristics of dental pulp in human upper first premolar teeth based on immunohistochemical and morphometric examinations. Folia Histochem Cytobiol. 2013;51(2):149–55.

7. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory response mechanisms of the dentine–pulp complex and the periapical tissues. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2021. p. 1–23.

8. Yumoto H, Hirao K, Hosokawa Y, Kuramoto H, Takegawa D, Nakanishi T, et al. The roles of odontoblasts in dental pulp innate immunity. Vol. 54, Japanese Dental Science Review. Elsevier Ltd; 2018. p. 105–17.

9. Magloire H, Couble ML, Thivichon-Prince B, Maurin JC, Bleicher F. Odontoblast: A mechano-sensory cell. J Exp Zool B Mol Dev Evol. 2009 Jul;312(5):416–24.

10. Widbiller M, Rothmaier C, Saliter D, Wölflick M, Rosendahl A, Buchalla W, et al. Histology of human teeth: Standard and specific staining methods revisited. Arch Oral Biol. 2021 Jul 1;127.

11. Sato M, Furuya T, Kimura M, Kojima Y, Tazaki M, Sato T, et al. Intercellular odontoblast communication via ATP mediated by pannexin-1 channel and phospholipase C-coupled receptor activation. Front Physiol. 2015;6(NOV).

12. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz AC. Histología y embriología bucodental. 2da ed. Buenos aires, Argentina. : Editorial Médica Paramericana ; 2002. 1–482 p.

13. Kenneth E, Hargreaves M, Berman LH. Cohen. Vías de la Pulpa UNDÉCIMA EDICIÓN.

14. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. Vol. 2015, Mediators of Inflammation. Hindawi Limited; 2015.

15. Siqueira JF, Rôças IN. Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. Vol. 34, Journal of Endodontics. Elsevier Inc.; 2008.

16. Lin LM, Huang GTJ. Regeneration and repair in endodontics—a special issue of the dentistry journal. Vol. 3, Dentistry Journal. MDPI AG; 2015. p. 77–8.

17. Endodoncia Consideraciones Actuales - Ponce.

18. Clasificación pulpar y periodontal asociación americana de endodoncia 2009, Libia Castilla D, María Ángeles Diez D, Glickman G, Bakland LK, Shraf Fouad AF, et al. ENDODONCIA.

19. Siqueira JF, Rôçac IN. Critical review in oral biology and Medicine: Diversity of endodontic microbiota revisited. J Dent Res. 2009 Nov;88(11):969–81.

20. CANALDA.

21. Wong J, Manoil D, Näsman P, Belibasakis GN, Neelakantan P. Microbiological Aspects of Root Canal Infections and Disinfection Strategies: An Update Review on the Current Knowledge and Challenges. Vol. 2, Frontiers in Oral Health. Frontiers Media SA; 2021.

22. Peters OA, Rossi-Fedele G, George R, Kumar K, Timmerman A, Wright PP. Guidelines for non-surgical root canal treatment. Australian Endodontic Journal. 2024 Aug 1;50(2):202–14.

23. Fleming CH, Litaker MS, Alley LW, Eleazer PD. Comparison of Classic Endodontic Techniques versus Contemporary Techniques on Endodontic Treatment Success. J Endod. 2010 Mar;36(3):414–8.

24. Colleagues for Excellence Access Opening and Canal Location.

25. Patil P, Newase P, Pawar S, Gosai H, Shah D, Parhad SM. Comparison of Fracture Resistance of Endodontically Treated Teeth With Traditional Endodontic Access Cavity, Conservative Endodontic Access Cavity, Truss Endodontic Access Cavity, and Ninja Endodontic Access Cavity Designs: An In Vitro Study. Cureus. 2022 Aug 17;

26. Krasner P, Rankow HJ. Anatomy of the Pulp-Chamber Floor. 2003.

27. Arias A, Peters OA. Present status and future directions: Canal shaping. Vol. 55, International Endodontic Journal. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 637–55.

28. Siqueira Junior JF, Rôças I das N, Marceliano-Alves MF, Pérez AR, Ricucci D. Unprepared root canal surface areas: Causes, clinical implications, and therapeutic strategies. Braz Oral Res. 2018;32:1–19.

29. Brasil SC, Marceliano-Alves MF, Marques ML, Grillo JP, Lacerda MFLS, Alves FRF, et al. Canal Transportation, Unprepared Areas, and Dentin Removal after Preparation with BT-RaCe and ProTaper Next Systems. J Endod. 2017 Oct 1;43(10):1683–7.

30. Srivastava S. Root Canal Instrumentation: Current Trends and Future Perspectives. Cureus. 2024 Apr 11;

31. Bhandi S, Mashyakhy M, Abumelha AS, Alkahtany MF, Jamal M, Chohan H, et al. Complete obturation—cold lateral condensation vs.

Thermoplastic techniques: A systematic review of micro-CT studies. Vol. 14, Materials. MDPI AG; 2021.

32. Tait C, Camilleri J, Blundell K. Non-surgical endodontics - obturation. Br Dent J. 2025 Apr 11;238(7):487–96.

33. Bhandi S, Mashyakhy M, Abumelha AS, Alkahtany MF, Jamal M, Chohan H, et al. Complete obturation—cold lateral condensation vs. Thermoplastic techniques: A systematic review of micro-CT studies. Vol. 14, Materials. MDPI AG; 2021.

34. Ho ESS, Chang JWW, Cheung GSP. Quality of root canal fillings using three gutta-percha obturation techniques. Restor Dent Endod. 2016;41(1):22.

35. Kalantar Motamedi MR, Mortaheb A, Zare Jahromi M, Gilbert BE. Micro-CT Evaluation of Four Root Canal Obturation Techniques. Scanning. 2021;2021.

36. Samiei M, Aghazade M, Farhadi F, Shahveghar N, Torab A, Vahid Pakdel SM. Sealing Efficacy of Single-cone Obturation Technique with MTA and CEM Cement: An in Vitro Bacterial Leakage Study. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects [Internet]. 2014;8(2):77–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093050

37. Jaha HS. Hydraulic (Single Cone) Versus Thermogenic (Warm Vertical Compaction) Obturation Techniques: A Systematic Review. Cureus. 2024 Jun 22;

38. Ahmed H, Ratnayake J, Cathro P, Chandler N. The effect of an additional application of sealer prior to backfilling in the Continuous Wave of Condensation technique. Australian Endodontic Journal. 2023 Aug 1;49(2):344–50.

39. Komabayashi T, Colmenar D, Cvach N, Bhat A, Primus C, Imai Y. Comprehensive review of current endodontic sealers. Vol. 39, Dental

Materials Journal. Japanese Society for Dental Materials and Devices; 2020. p. 703–20.

40. Błaszczyk-Pośpiech A, Struzik N, Szymonowicz M, Sareło P, Wiśniewska-Wrona M, Wiśniewska K, et al. Endodontic Sealers and Innovations to Enhance Their Properties: A Current Review. Vol. 18, Materials. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.

41. Camilleri J, Atmeh A, Li X, Meschi N. Present status and future directions: Hydraulic materials for endodontic use. Vol. 55, International Endodontic Journal. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 710–77.

42. Parirokh M, Torabinejad M, Dummer PMH. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview – part I: vital pulp therapy. Vol. 51, International Endodontic Journal. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 177–205.

43. Wang Z. Bioceramic materials in endodontics. 2015.

44. Tolosa-Monfà A, Veroni A, Blasi-Cabús J, Ballester-Palacios ML, Berástegui-Jimeno E. Cytotoxicity comparison of Bio C Sealer against multiple root canal sealers. J Clin Exp Dent. 2023;15(2):e110–7.

45. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. In: Methods in Molecular Biology. Humana Press Inc.; 2018. p. 57–79.

46. A current view on inflammation. Vol. 18, Nature Immunology. Nature Publishing Group; 2017. p. 825.

47. Scotece M, Conde-Aranda J. Inflammation in Health and Disease: New Insights and Therapeutic Avenues. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.

48. Acosta Davila JA, Hernandez De Los Rios A. An Overview of Peripheral Blood Mononuclear Cells as a Model for Immunological Research of

Toxoplasma gondii and Other Apicomplexan Parasites. Vol. 9, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2019.

49. Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Presence of IFN-γ and IL-4 in human periapical granulation tissues and regeneration tissues. Cytokine. 2001 Jun 7;14(5):289–93.

50. da Fonseca TS, da Silva GF, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E, Guerreiro-Tanomaru JM, Cerri PS. In vivo evaluation of the inflammatory response and IL-6 immunoexpression promoted by Biodentine and MTA Angelus. Int Endod J. 2016 Feb 1;49(2):145–53.

51. Khedmat S, Dehghan S, Hadjati J, Masoumi F, Nekoofar MH, Dummer PMH. In vitro cytotoxicity of four calcium silicate-based endodontic cements on human monocytes, a colorimetric MTT assay . Restor Dent Endod. 2014;39(3):149.

52. Chang SW, Lee SY, Kang SK, Kum KY, Kim EC. In vitro biocompatibility, inflammatory response, and osteogenic potential of 4 root canal sealers: Sealapex, sankin apatite root sealer, MTA Fillapex, and iroot SP root canal sealer. J Endod. 2014 Oct 1;40(10):1642–8.

53. Sanz JL, López-García S, Rodríguez-Lozano FJ, Melo M, Lozano A, Llena C, et al. Cytocompatibility and bioactive potential of AH Plus Bioceramic Sealer: An in vitro study. Int Endod J. 2022 Oct 1;55(10):1066–80.

54. Sanz JL, Guerrero-Gironés J, Pecci-Lloret MP, Pecci-Lloret MR, Melo M. Biological interactions between calcium silicate-based endodontic biomaterials and periodontal ligament stem cells: A systematic review of in vitro studies. Vol. 54, International Endodontic Journal. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2025–43.

55. Sheela S, Nassar M, Alghalban FM, Gorduysus MO. In Vitro Cytotoxicity and Mineralization Potential of an Endodontic Bioceramic Material. Eur J Dent. 2023 Jul 8;17(2):548–55.

56. Alchawoosh A, Hashimoto K, Kawashima N, Noda S, Nozaki K, Okiji T. Hydraulic calcium silicate-based root canal sealers mitigate proinflammatory cytokine synthesis and promote osteogenesis in vitro. J Dent Sci. 2023 Oct 1;18(4):1731–9.

1. Zanini M, Meyer E, Simon S. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. Vol. 43, Journal of Endodontics. Elsevier Inc.; 2017. p. 1033–51.

2. Bergenholtz G. Assessment of treatment failure in endodontic therapy. Vol. 43, Journal of oral rehabilitation. 2016. p. 753–8.

3. Khandelwal A, Janani K, Teja KV, Jose J, Battineni G, Riccitiello F, et al. Periapical Healing following Root Canal Treatment Using Different Endodontic Sealers: A Systematic Review. Vol. 2022, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2022.

4. Álvarez-Vásquez JL, Erazo-Guijarro MJ, Domínguez-Ordoñez GS, Ortiz-Garay ÉM. Epoxy resin-based root canal sealers: An integrative literature review. Vol. 61, Dental and Medical Problems. Wroclaw University of Medicine; 2024. p. 279–91.

5. Berman LH, Hargreaves KM. Cohen. Vías de la Pulpa [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2022. Available from: https://books.google.com.mx/books?id=309XEAAAQBAJ

6. Tomaszewska JM, Miskowiak B, Matthews-Brzozowska T, Wierzbicki P. Characteristics of dental pulp in human upper first premolar teeth based on immunohistochemical and morphometric examinations. Folia Histochem Cytobiol. 2013;51(2):149–55.

7. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory response mechanisms of the dentine–pulp complex and the periapical tissues. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2021. p. 1–23.

8. Yumoto H, Hirao K, Hosokawa Y, Kuramoto H, Takegawa D, Nakanishi T, et al. The roles of odontoblasts in dental pulp innate immunity. Vol. 54, Japanese Dental Science Review. Elsevier Ltd; 2018. p. 105–17.

9. Magloire H, Couble ML, Thivichon-Prince B, Maurin JC, Bleicher F. Odontoblast: A mechano-sensory cell. J Exp Zool B Mol Dev Evol. 2009 Jul;312(5):416–24.

10. Widbiller M, Rothmaier C, Saliter D, Wölflick M, Rosendahl A, Buchalla W, et al. Histology of human teeth: Standard and specific staining methods revisited. Arch Oral Biol. 2021 Jul 1;127.

11. Sato M, Furuya T, Kimura M, Kojima Y, Tazaki M, Sato T, et al. Intercellular odontoblast communication via ATP mediated by pannexin-1 channel and phospholipase C-coupled receptor activation. Front Physiol. 2015;6(NOV).

12. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz AC. Histología y embriología bucodental. 2da ed. Buenos aires, Argentina. : Editorial Médica Paramericana ; 2002. 1–482 p.

13. Kenneth E, Hargreaves M, Berman LH. Cohen. Vías de la Pulpa UNDÉCIMA EDICIÓN.

14. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. Vol. 2015, Mediators of Inflammation. Hindawi Limited; 2015.

15. Siqueira JF, Rôças IN. Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. Vol. 34, Journal of Endodontics. Elsevier Inc.; 2008.

16. Lin LM, Huang GTJ. Regeneration and repair in endodontics—a special issue of the dentistry journal. Vol. 3, Dentistry Journal. MDPI AG; 2015. p. 77–8.

17. Endodoncia Consideraciones Actuales - Ponce.

18. Clasificación pulpar y periodontal asociación americana de endodoncia 2009, Libia Castilla D, María Ángeles Diez D, Glickman G, Bakland LK, Shraf Fouad AF, et al. ENDODONCIA.

19. Siqueira JF, Rôçac IN. Critical review in oral biology and Medicine: Diversity of endodontic microbiota revisited. J Dent Res. 2009 Nov;88(11):969–81.

20. CANALDA.

21. Wong J, Manoil D, Näsman P, Belibasakis GN, Neelakantan P. Microbiological Aspects of Root Canal Infections and Disinfection Strategies: An Update Review on the Current Knowledge and Challenges. Vol. 2, Frontiers in Oral Health. Frontiers Media SA; 2021.

22. Peters OA, Rossi-Fedele G, George R, Kumar K, Timmerman A, Wright PP. Guidelines for non-surgical root canal treatment. Australian Endodontic Journal. 2024 Aug 1;50(2):202–14.

23. Fleming CH, Litaker MS, Alley LW, Eleazer PD. Comparison of Classic Endodontic Techniques versus Contemporary Techniques on Endodontic Treatment Success. J Endod. 2010 Mar;36(3):414–8.

24. Colleagues for Excellence Access Opening and Canal Location.

25. Patil P, Newase P, Pawar S, Gosai H, Shah D, Parhad SM. Comparison of Fracture Resistance of Endodontically Treated Teeth With Traditional Endodontic Access Cavity, Conservative Endodontic Access Cavity, Truss Endodontic Access Cavity, and Ninja Endodontic Access Cavity Designs: An In Vitro Study. Cureus. 2022 Aug 17;

26. Krasner P, Rankow HJ. Anatomy of the Pulp-Chamber Floor. 2003.

27. Arias A, Peters OA. Present status and future directions: Canal shaping. Vol. 55, International Endodontic Journal. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 637–55.

28. Siqueira Junior JF, Rôças I das N, Marceliano-Alves MF, Pérez AR, Ricucci D. Unprepared root canal surface areas: Causes, clinical implications, and therapeutic strategies. Braz Oral Res. 2018;32:1–19.

29. Brasil SC, Marceliano-Alves MF, Marques ML, Grillo JP, Lacerda MFLS, Alves FRF, et al. Canal Transportation, Unprepared Areas, and Dentin Removal after Preparation with BT-RaCe and ProTaper Next Systems. J Endod. 2017 Oct 1;43(10):1683–7.

30. Srivastava S. Root Canal Instrumentation: Current Trends and Future Perspectives. Cureus. 2024 Apr 11;

31. Bhandi S, Mashyakhy M, Abumelha AS, Alkahtany MF, Jamal M, Chohan H, et al. Complete obturation—cold lateral condensation vs. Thermoplastic techniques: A systematic review of micro-CT studies. Vol. 14, Materials. MDPI AG; 2021.

32. Tait C, Camilleri J, Blundell K. Non-surgical endodontics - obturation. Br Dent J. 2025 Apr 11;238(7):487–96.

33. Bhandi S, Mashyakhy M, Abumelha AS, Alkahtany MF, Jamal M, Chohan H, et al. Complete obturation—cold lateral condensation vs. Thermoplastic techniques: A systematic review of micro-CT studies. Vol. 14, Materials. MDPI AG; 2021.

34. Ho ESS, Chang JWW, Cheung GSP. Quality of root canal fillings using three gutta-percha obturation techniques. Restor Dent Endod. 2016;41(1):22.

35. Kalantar Motamedi MR, Mortaheb A, Zare Jahromi M, Gilbert BE. Micro-CT Evaluation of Four Root Canal Obturation Techniques. Scanning. 2021;2021.

36. Samiei M, Aghazade M, Farhadi F, Shahveghar N, Torab A, Vahid Pakdel SM. Sealing Efficacy of Single-cone Obturation Technique with MTA and CEM Cement: An in Vitro Bacterial Leakage Study. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects [Internet]. 2014;8(2):77–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093050

37. Jaha HS. Hydraulic (Single Cone) Versus Thermogenic (Warm Vertical Compaction) Obturation Techniques: A Systematic Review. Cureus. 2024 Jun 22;

38. Ahmed H, Ratnayake J, Cathro P, Chandler N. The effect of an additional application of sealer prior to backfilling in the Continuous Wave of Condensation technique. Australian Endodontic Journal. 2023 Aug 1;49(2):344–50.

39. Komabayashi T, Colmenar D, Cvach N, Bhat A, Primus C, Imai Y. Comprehensive review of current endodontic sealers. Vol. 39, Dental Materials Journal. Japanese Society for Dental Materials and Devices; 2020. p. 703–20.

40. Błaszczyk-Pośpiech A, Struzik N, Szymonowicz M, Sareło P, Wiśniewska-Wrona M, Wiśniewska K, et al. Endodontic Sealers and Innovations to Enhance Their Properties: A Current Review. Vol. 18, Materials. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.

41. Camilleri J, Atmeh A, Li X, Meschi N. Present status and future directions: Hydraulic materials for endodontic use. Vol. 55, International Endodontic Journal. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 710–77.

42. Parirokh M, Torabinejad M, Dummer PMH. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview – part I: vital pulp therapy. Vol. 51, International Endodontic Journal. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 177–205.

43. Wang Z. Bioceramic materials in endodontics. 2015.

44. Tolosa-Monfà A, Veroni A, Blasi-Cabús J, Ballester-Palacios ML, Berástegui-Jimeno E. Cytotoxicity comparison of Bio C Sealer against multiple root canal sealers. J Clin Exp Dent. 2023;15(2):e110–7.

45. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. In: Methods in Molecular Biology. Humana Press Inc.; 2018. p. 57–79.

46. A current view on inflammation. Vol. 18, Nature Immunology. Nature Publishing Group; 2017. p. 825.

47. Scotece M, Conde-Aranda J. Inflammation in Health and Disease: New Insights and Therapeutic Avenues. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.

48. Acosta Davila JA, Hernandez De Los Rios A. An Overview of Peripheral Blood Mononuclear Cells as a Model for Immunological Research of Toxoplasma gondii and Other Apicomplexan Parasites. Vol. 9, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2019.

49. Alexovič M, Lindner JR, Bober P, Longuespée R, Sabo J, Davalieva K. Human peripheral blood mononuclear cells: A review of recent proteomic applications. Vol. 22, Proteomics. John Wiley and Sons Inc; 2022.

50. Liao W, Lin JX, Leonard WJ. Interleukin-2 at the Crossroads of Effector Responses, Tolerance, and Immunotherapy. Vol. 38, Immunity. 2013. p. 13–25.

51. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. IL-4 in the Brain: A Cytokine To Remember. The Journal of Immunology. 2012 Nov 1;189(9):4213–9.

52. Luzina IG, Keegan AD, Heller NM, Rook GAW, Shea-Donohue T, Atamas SP. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of “alternatives.” J Leukoc Biol. 2012 Oct 1;92(4):753–64.

53. Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Presence of IFN-γ and IL-4 in human periapical granulation tissues and regeneration tissues. Cytokine. 2001 Jun 7;14(5):289–93.

54. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. Vol. 14, Frontiers in Immunology. Frontiers Media SA; 2023.

55. da Fonseca TS, da Silva GF, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E, Guerreiro-Tanomaru JM, Cerri PS. In vivo evaluation of the inflammatory response and IL-6 immunoexpression promoted by Biodentine and MTA Angelus. Int Endod J. 2016 Feb 1;49(2):145–53.

56. Carlini V, Noonan DM, Abdalalem E, Goletti D, Sansone C, Calabrone L, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. Vol. 14, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2023.

57. González-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type i interferons. Vol. 12, Nature Reviews Immunology. 2012. p. 125–35.

58. Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN-γ): Exploring its implications in infectious diseases. Vol. 9, Biomolecular Concepts. Walter de Gruyter GmbH; 2018. p. 64–79.

59. Chesler DA, Reiss CS. The role of IFN-in immune responses to viral infections of the central nervous system. Vol. 13, Cytokine & Growth Factor Reviews. 2002.

60. Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019 Mar 1;11(3).

61. Khedmat S, Dehghan S, Hadjati J, Masoumi F, Nekoofar MH, Dummer PMH. In vitro cytotoxicity of four calcium silicate-based endodontic cements on

human monocytes, a colorimetric MTT assay . Restor Dent Endod. 2014;39(3):149.

62. Chang SW, Lee SY, Kang SK, Kum KY, Kim EC. In vitro biocompatibility, inflammatory response, and osteogenic potential of 4 root canal sealers: Sealapex, sankin apatite root sealer, MTA Fillapex, and iroot SP root canal sealer. J Endod. 2014 Oct 1;40(10):1642–8.

63. Gaudin A, Tolar M, Peters OA. Cytokine Production and Cytotoxicity of Calcium Silicate–based Sealers in 2- and 3-dimensional Cell Culture Models. J Endod. 2020 Jun 1;46(6):818–26.

64. Sanz JL, Guerrero-Gironés J, Pecci-Lloret MP, Pecci-Lloret MR, Melo M. Biological interactions between calcium silicate-based endodontic biomaterials and periodontal ligament stem cells: A systematic review of in vitro studies. Vol. 54, International Endodontic Journal. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2025–43.

65. Pérez-Serrano RM, Soza-Bolaños AI, Castillo-Valdés SN, Hernández-Valdez G, Mora-Izaguirre O, González-Dávalos ML, et al. Endodontic set sealer eluates promote cytokine production in human mononuclear and periodontal ligament cells. Australian Endodontic Journal. 2021 Dec 1;47(3):415–22.

66. Sanz JL, López-García S, Rodríguez-Lozano FJ, Melo M, Lozano A, Llena C, et al. Cytocompatibility and bioactive potential of AH Plus Bioceramic Sealer: An in vitro study. Int Endod J. 2022 Oct 1;55(10):1066–80.

67. Sheela S, Nassar M, Alghalban FM, Gorduysus MO. In Vitro Cytotoxicity and Mineralization Potential of an Endodontic Bioceramic Material. Eur J Dent. 2023 Jul 8;17(2):548–55.

68. Alchawoosh A, Hashimoto K, Kawashima N, Noda S, Nozaki K, Okiji T. Hydraulic calcium silicate-based root canal sealers mitigate proinflammatory cytokine synthesis and promote osteogenesis in vitro. J Dent Sci. 2023 Oct 1;18(4):1731–9.

69. Siqueira JF, Rôças IN. Bacterial pathogenesis of apical periodontitis 267 Braz Dent. Braz Dent J. 2007;18(4):267–80.

70. Brodbeck WG, Nakayama Y, Matsuda T, Colton E, Ziats NP, Anderson JM. Biomaterial surface chemistry dictates adherent monocyte/macrophage cytokine expression in vitro. Cytokine. 2002;18(6):311–9.

71. Wang MC, Tu HF, Chang KW, Lin SC, Yeh LY, Hung PS. The molecular functions of Biodentine and mineral trioxide aggregate in lipopolysaccharide-induced inflamed dental pulp cells. Int Endod J. 2021 Aug 1;54(8):1317–27.

72. Alves Silva EC, Tanomaru-Filho M, da Silva GF, Delfino MM, Cerri PS, Guerreiro-Tanomaru JM. Biocompatibility and Bioactive Potential of New Calcium Silicate–based Endodontic Sealers: Bio-C Sealer and Sealer Plus BC. J Endod. 2020 Oct 1;46(10):1470–7.

73. Mora A, García-Bernal D, Rodríguez-Lozano FJ, Sanz JL, Forner L, Ghilotti J, et al. Biocompatibility, bioactivity and immunomodulatory properties of three calcium silicate-based sealers: an in vitro study on hPDLSCs. Clin Oral Investig. 2024 Aug 1;28(8).

74. Azuma MM, Samuel RO, Gomes-Filho JE, Dezan-Junior E, Cintra LTA. The role of IL-6 on apical periodontitis: A systematic review. Int Endod J. 2014;47(7):615–21.

75. Walker D, Jason J, Wallace K, Slaughter J, Whatley V, Han A, et al. Spontaneous cytokine production and its effect on induced production. Clin Diagn Lab Immunol. 2002 Sep;9(5):1049–56.