UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESPECIALIDAD EN ENDODONCIA

“EVALUACIÓN DE BIOCOMPATIBILIDAD *IN VIVO* DE LOS CEMENTOS SELLADORES CERASEAL Y DIA ROOT BIO SEALER”

No de registro. 2025-1

Tesis que presenta: Nubia Yeraldine Inda Caro

Para obtener el grado de: Especialista en Endodoncia

DIRECTORES:

Dra. Elsa Maribel Aguilar Medina

Dra. Mariana Melisa Avendaño Félix

ASESORES:

Dr. Rosalío Ramos Payan

Dr. Jorge López Gutiérrez

Culiacán Sin.14 de noviembre del 2025

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

U N I V E R S I D A D A U T Ó N O M A D E S I N A L O A

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

Beneficiario CONAHCYT con numero de beca 1320275.

DEDICATORIA

Este trabajo de tesis es dedicado a mis padres, **Antonio Inda Cervantes, Micaela Caro López y Nubia del Rocío Inda Caro** que con su amor y sacrificio silencioso me enseñaron que los sueños se alcanzan con esfuerzo, perseverancia y fe, Gracias por ser mi inspiración diaria y por su paciencia infinita, por creer en mí incluso cuando yo dudaba, por sus palabras de aliento en los momentos más difíciles y sobre todo por nunca dejarme caer; Este logro es tan suyo como mío, porque detrás de cada página está el reflejo de sus valores y enseñanzas; Gracias por fomentar en mí el deseo de superación y el anhelo del triunfo en la vida.

A mis hermanos y toda mi familia, que ha sido un pilar inquebrantable y un refugio en los días más duros.

A mis amigos, que con su cariño, risas y compañía hicieron más liviano este camino, gracias por escucharme, motivarme y también por ser el abrazo cuando lo necesité, la risa en medio del estrés y la voz que me recordaba que cada esfuerzo valdría la pena; Así como también al Dr. Xavier Sánchez Castillo, Dr. Javier Sánchez Cuevas, Dr. Carlos García que con sus consejos me impulsaron cada día a mejorar, les agradezco desde el corazón.

A mí, por no rendirme, por las noches sin dormir, las lágrimas, el cansancio y las veces que pensé que no lo lograría. Hoy reconozco la fortaleza que descubrí en mí durante este proceso; Este trabajo es el reflejo de un viaje lleno de aprendizajes, de caídas y de nuevos comienzos. Cada página lleva un pedacito de todo lo que fui, de los recuerdos que me formaron y de las personas que me ayudaron a convertirme en quien soy hoy.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Autónoma de Sinaloa por permitirme ser parte de ella y al posgrado de Endodoncia por haberme abierto las puertas para poder estudiar mi especialidad.

A el cuerpo académico que conforma el posgrado por formarme académica y clínicamente, a la Dra. Gloria Yolanda Castro Salazar y al Dr. Alfredo del Rosario Ayala Ham por alentarnos a seguir adelante y confiar en nuestras aptitudes.

Agradezco a mis directoras de tesis la Dra. Elsa Maribel Aguilar Medina y la Dra. Mariana Melisa Avendaño Félix por confiar en mi para la realización de este proyecto, así como su dedicación y apoyo para finalizarlo.

A mis asesores académicos el Dr. Jorge Armando López Gutiérrez y al Dr. Rosalío Ramos Payán por su asesoría durante la realización de la tesis, así como al Dr. Julio César Basurto Flores por su apoyo en el análisis histológico.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS IX
ÍNDICE DE CUADROS X
ÍNDICE DE TABLAS XI
ABREVIATURAS XII
RESUMEN XIII
ABSTRACT XV
1 INTRODUCCIÓN 17
2 MARCO TEÓRICO 19
2.1 Tratamiento De Conductos 19
2.2 Tejido Pulpar 19
2.3 Enfermedad Pulpar Y Periodontal 21
2.4 Fases Del Tratamiento De Conductos 27
2.5 Obturación 29
2.6 Cementos Selladores 29
2.6.1 Clasificación De Cementos Selladores 30
2.6.2 Biocerámicos 33
2.7 Biocompatibilidad Celular 37
2.8 Proceso De Inflamación 37
2.8.1 Neutrófilos 38
2.8.2 Linfocitos 38
2.8.3 Macrófagos 38
2.8.4 Eosinófilos 39
2.9 Antecedentes 39
3 JUSTIFICACIÓN 41
4 HIPÓTESIS 42
5 OBJETIVO 43
5.1 Objetivo general 43
5.2 Objetivos específicos 43
6 MATERIALES Y MÉTODOS 44

6.1 Lugar de realización del estudio 44
6.2 Tipo de estudio 44
6.3 Modelo de estudio 44
6.4 Muestra 44
6.4.1 Lugar de obtención de la Muestra 44
6.4.2 Tamaño de la muestra 44
6.4.3 Criterios de inclusión 45
6.4.4 Criterios de exclusión 45
6.4.5 Criterios de eliminación 45
6.5 Metodología 45
6.5.1 Obtención de los materiales a evaluar 45
6.5.2 Procedimiento 46
6.5.3 Preparación preoperatoria 46
6.5.4 Procedimiento quirúrgico 48
6.5.5 Eutanasia y recolección de muestra 50
6.5.6 Análisis Macroscópico 52
6.5.7 Análisis Histológico 52
6.5.8 Análisis Estadístico 52
6.6 Implicaciones Bioéticas 52
7 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 53
8 RESULTADOS 54
8.1 Análisis Macroscópico 54
8.1.1 Evaluación macroscópica de la respuesta tisular a 48 horas 54
8.1.2 Evaluación macroscópica de la respuesta tisular a 72 horas 57
8.2 Análisis histológico y respuesta inflamatoria a 48 h frente a CeraSeal y Dia Root Bio Sealer en Comparación con los Controles Negativo y Positivo. 60
8.3 Análisis histológico y respuesta inflamatoria a 72 horas frente a CeraSeal y Dia Root Bio Sealer en comparación con los controles negativo y positivo 66
9 DISCUSIÓN 73
10 CONCLUSIÓN 78

11 PERSPECTIVAS FUTURAS 79
12 REFERENCIAS 81

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tejido Pulpar; Imagen del Autor 20
Figura 2: Fases del Tratamiento de Conductos. 28
Figura 3 Diagrama de la Clasificación de los Cementos selladores endodónticos 32
Figura 4 Dia Root Bio Sealer 34
Figura 5: CeraSeal ..... **Error! Bookmark not defined.**
Figura 6: Acondicionamiento preoperatorio 47
Figura 7: Adecuación de grupos experimentales 49
Figura 8: Obtención de biopsia 51
Figura 9: Análisis Macroscópico a 48 h. 56
Figura 10 Análisis Macroscópico 72 h. 59
Figura 11 Análisis Microscópico Control Negativo 62
Figura 12 Análisis Microscópico Control Positivo 63
Figura 13: Análisis Microscópico CeraSeal 48 h 64
Figura 14: Análisis microscópico Dia Root Bio Sealer 48 h 65
Figura 15: Análisis Microscópico CeraSeal 72 h 68
Figura 16: Análisis microscópico Dia Root Bio Sealer 72 h 69
Figura 17: Conteo Infiltrado Leucocitario a 48 h 71
Figura 18: Conteo Infiltrado Leucocitario a 72 h 72

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1 Clasificación de enfermades pulpares según la AAE 2009 24
Cuadro 2 Clasificación de enfermedades periapicales según la AAE 2009 26

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados prueba de comparaciones múltiples comparando los grupos experimentales contra el grupo control positivo.:..... 70

ABREVIATURAS

Dx- diagnóstico

Tx- tratamiento

PAS- Periodontitis Apical sintomática

AAA- Absceso apical agudo

LT- Linfocitos T

Th1- Linfocitos T Helper 1

Th2- Linfocitos T Helper 2

h- Horas

µl- Microlitro

µg- Microgramo

°C- Grados centígrados

RESUMEN

Introducción: El tratamiento de conductos dentales busca eliminar microorganismos y sellar adecuadamente el sistema radicular. No obstante, se ha documentado que algunos cementos selladores pueden inducir inflamación tisular y contribuir al dolor postoperatorio. Los selladores biocerámicos representan una alternativa prometedora por su bioactividad y potencial biocompatibilidad, aunque su respuesta inflamatoria temprana aún requiere evaluación. Objetivo: Analizar la respuesta inflamatoria generada por dos cementos selladores biocerámicos, Dia Root Bio Sealer y CeraSeal, para determinar su biocompatibilidad en un modelo in vivo. Materiales y Métodos: Se utilizaron ratas Wistar de 250–300 g, anestesiadas con Zoetil. Se realizaron infiltraciones subcutáneas estableciendo cuatro grupos: Control Negativo (solución salina), Control Positivo (cloroformo), Dia Root Bio Sealer y CeraSeal. Las muestras se evaluaron a las 48 y 72 horas mediante análisis macroscópico e histológico, cuantificando el infiltrado inflamatorio con apoyo de un patólogo. Resultados: Macroscópicamente, el control negativo no mostró cambios inflamatorios en ningún tiempo. El control positivo presentó inflamación severa, con aumento de volumen y coloración rojiza. A 48 horas, CeraSeal generó una reacción moderada y bien delimitada, mientras que Dia Root Bio Sealer produjo mayor eritema e incremento de volumen. A las 72 horas, CeraSeal mostró disminución evidente de los signos inflamatorios, mientras que Dia Root Bio Sealer mantuvo una reacción más intensa. Histológicamente, el control negativo conservó su arquitectura tisular, mientras que el control positivo presentó necrosis extensa y abundante infiltrado tipo polimorfonuclear. CeraSeal mostró un infiltrado putativamente de tipo mononuclear en cantidad moderada a 48 horas y aumento discreto a 72 horas, sin necrosis. Dia Root Bio Sealer presentó una infiltración inflamatoria elevada desde las 48 horas, aumentando significativamente a las 72 horas, aunque sin el daño cáustico observado con el cloroformo. Conclusiones: Ambos selladores biocerámicos generaron inflamación temprana propia de materiales bioactivos. CeraSeal presentó una respuesta moderada y tendencia a la resolución, mientras que Dia Root Bio Sealer mostró una reacción más intensa y persistente. Ninguno produjo la agresión severa del control positivo, lo que indica un comportamiento compatible con biocompatibilidad inicial.

Palabras Clave: Cemento Selladores Biocerámicos, Biocompatibilidad, Dia Root Bio Sealer, CeraSeal.

ABSTRACT

Introduction: Dental root canal treatment aims to eliminate microorganisms and adequately seal the root system. However, it has been documented that some sealing cements can induce tissue inflammation and contribute to postoperative pain. Bioceramic sealers represent a promising alternative due to their bioactivity and potential biocompatibility, although their early inflammatory response still requires evaluation. Objective: To analyze the inflammatory response generated by two bioceramic sealing cements, Dia Root Bio Sealer and CeraSeal, to determine their biocompatibility in an in vivo model. Materials and Methods: Wistar rats weighing 250–300 g, anesthetized with Zoetil, were used. Subcutaneous infiltrations were performed, establishing four groups: Negative Control (saline solution), Positive Control (chloroform), Dia Root Bio Sealer, and CeraSeal. Samples were evaluated at 48 and 72 hours by macroscopic and histological analysis, quantifying the inflammatory infiltrate with the support of a pathologist. Results: Macroscopically, the negative control showed no inflammatory changes at any time point. The positive control presented severe inflammation, with increased volume and reddish discoloration. At 48 hours, CeraSeal generated a moderate and well-defined reaction, while Dia Root Bio Sealer produced greater erythema and increased volume. At 72 hours, CeraSeal showed a clear decrease in inflammatory signs, while Dia Root Bio Sealer maintained a more intense reaction. Histologically, the negative control preserved its tissue architecture, while the positive control presented extensive necrosis and abundant polymorphonuclear infiltrate. CeraSeal showed a moderate mononuclear infiltrate at 48 hours and a slight increase at 72 hours, without necrosis. Dia Root Bio Sealer presented high inflammatory infiltrate from 48 hours, increasing significantly at 72 hours, although without the caustic damage observed with chloroform. Conclusions: Both bioceramic sealants generated early inflammation characteristics of bioactive materials. CeraSeal exhibited a moderate response and a tendency toward resolution, while Dia Root Bio Sealer showed a more intense and persistent reaction. Neither produced the severe aggression of the positive control, indicating behavior consistent with initial biocompatibility.

Keywords: Cement Bioceramic Sealants, Biocompatibility, Dia Root Bio Sealer, CeraSeal

1 INTRODUCCIÓN

La endodoncia es una especialidad odontológica enfocada a tratar y diagnosticar las enfermedades pulpares y periapicales de los órganos dentales enfocada en la preservación y restauración de los tejidos dentales, mediante la eliminación de múltiples patologías, así como de su llenado tridimensional.

Uno de los elementos fundamentales de las fases del tratamiento de conductos radiculares es el uso de materiales capaces de proporcionar un sellado hermético duradero, evitando así la reinfección y promoviendo la reparación tisular.(1)

Uno de los obstáculos más frecuentes con los que un operador puede enfrentarse es el control de la manipulación de diversos cementos selladores fuera del peri-ápice puesto que, aunque estos se encuentran en íntima relación con los tejidos circundantes cuando se extruyen en gran cantidad pueden desencadenar procesos inflamatorios que resultaran en dolor postoperatorio.(2)

En la última década los cementos selladores biocerámicos han emergido como una alternativa viable e innovadora en la práctica endodóntica derivado de sus múltiples ventajas como ser altamente biocompatibles y tener una bioactividad como lo es la capacidad de inducir la formación de tejido aparentemente mineralizado.(3)

En cuanto a su biocompatibilidad esta se entiende como la capacidad de un material que al integrarse adecuadamente en los tejidos circundantes no cause algún tipo de daño o reacción adversa.(4)

En este contexto, comprender el comportamiento celular y tisular en respuesta a los materiales endodónticos es especialmente relevante, ya que los tejidos pulpares y

periapicales responden dinámicamente a los estímulos químicos y físicos generados durante el tratamiento. La interacción con células como neutrófilos, linfocitos y macrófagos determina el grado de inflamación, reparación y regeneración subsiguiente.(4,5)

Además, los avances en materiales biocerámicos, particularmente aquellos basados en silicato y disilicato de calcio, han propiciado el desarrollo de selladores con mejores propiedades de sellado, alcalinidad y bioactividad. Sin embargo, a pesar de sus ventajas, la respuesta biológica temprana aún representa un desafío, dado que la liberación de subproductos puede alterar el equilibrio inflamatorio en las fases posoperatorias iniciales.(3,6)

Por lo tanto, en este trabajo se evaluará la biocompatibilidad de los cementos de sellado endodóntico Dia Root Bio Sealer y CeraSeal en un modelo *in vivo*, con el fin de determinar su comportamiento histológico inicial y proporcionar evidencia comparativa que contribuya a optimizar la selección clínica de materiales biocerámicos en la obturación de conductos radiculares.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Tratamiento De Conductos

La Endodoncia es la especialidad odontológica que se encarga del diagnóstico, control y tratamiento de la pupa dental con la función de eliminar la etiología de su enfermedad como lo es remoción de tejido vital inflamado o necrótico, eliminación de microorganismos y sus subproductos donde se logra así mantener la salud de los tejidos periapicales y mantener el órgano dental funcional en la cavidad oral (1).

2.2 Tejido Pulpar

El tejido conectivo blando ubicado en el centro de cada órgano dental es especializado y delicado. Este tejido contiene vasos sanguíneos de paredes finas, así como terminaciones nerviosas y nervios, todo ello rodeado por dentina. Su estructura se divide en dos áreas, una periférica y otra central, las cuales son visibles tanto en la parte coronal como en la radicular del órgano dental (7).

Podemos encontrarnos con dos tipos de tejido pulpar, el normal o inflamado y el necrótico; En el caso del tejido normal o inflamado podemos encontrar una tasa de éxito del 98% según estudios en comparación con el tejido necrótico donde el éxito de este desciende a un 94-96% (1).

Aunque se reportan una infinidad de factores que se pueden implicar a una variante del éxito como lo son llenado inadecuado del canal, extensiones excesivas de materiales de obturación radicular, persistencia de bacterias, sellado coronal inadecuado, canales no tratados, errores de procedimiento como iatrogenias, accesos deficientes o complicaciones de la instrumentación como perforaciones o instrumentos separados (8).

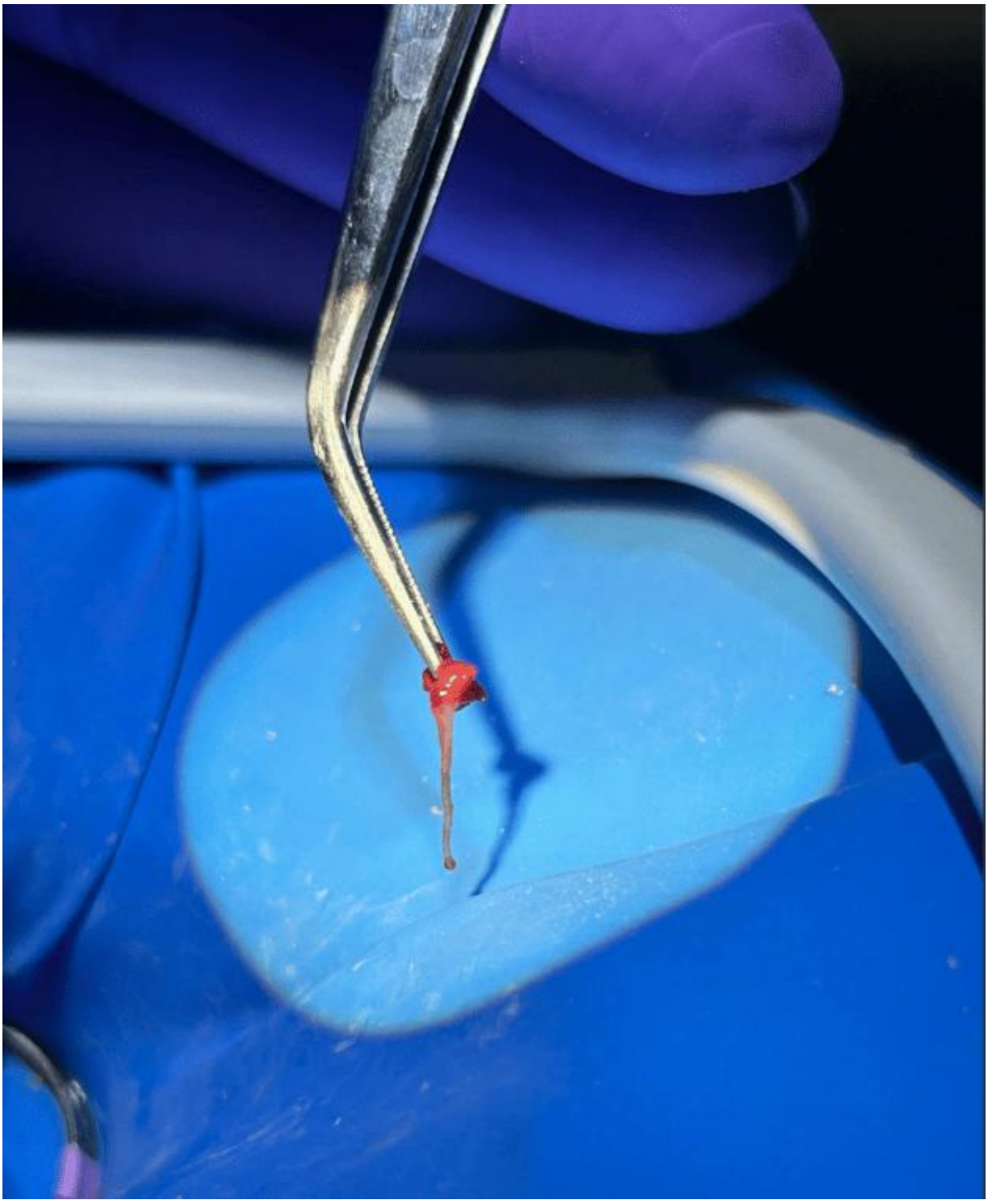


Figura 1. Tejido Pulpar; Imagen del Autor

2.3 Enfermedad Pulpar Y Periodontal

La pulpa dental se sitúa centrada en el órgano dental protegida por una estructura mineralizada llamada dentina, los fenómenos inflamatorios que resultan en alteraciones vasculares, son mediados a través de procesos químicos los cuales se desatan gracias a la vasodilatación y permeabilidad de los túbulos encontrados en la dentina, estimulando los receptores de dolor representado por terminaciones nerviosas nociceptivas (7).

El clínico especialista con frecuencia realiza diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades tanto de origen pulpar como periapical, donde el éxito del mismo ya sea conservador o radical dependerá de la habilidad y conocimiento al momento de estipular el diagnostico; Por consiguiente, es esencial tomar en cuenta diferentes alteraciones pulpares como periapicales establecidas por la Asociación Americana de Endodoncistas (9).

Diagnostico	Signos y síntomas	Tratamiento
Pulpa normal	• Asintomático a respuesta • Normal a pruebas pulpares	• No se requiere tx
Pulpitis reversible	• inflamación superficial • reacción solo ante un estimulo	• Revisar restauraciones y oclusión sellado de túbulos dentinarios
Pulpitis irreversible sintomática	• inflamación capaz de sanar • Dolor agudo espontaneo • Dolor a cambios térmicos • Dolor referido, nocturno, pulsátil	• Theracal. Sin antibiótico • Limpieza y conformación de conductos radiculares • Pulpotomía • Endodoncia • No se requiere antibiótico

Pulpitis irreversible sintomática	• Inflamación incapaz de sanar • Producida por caries o trauma • Asintomático • Radiográficamente se observa el Dx	• Pulpectomía • Endodoncia • No requiere antibiótico
Necrosis pulpar	• No responde a pruebas pulpares • Puede estar asintomático • Relacionado con PAS o AAA • Cambios de color de corona	• Limpieza y conformación de conductos radicular • Pulpotomía/ urgencia • Endodoncia • No requiere antibiótico o analgésico
O.d. previamente tratado	• Dolor intenso • Dolor a masticación, percusión y palpación	• Observar radiografía si existe radio lucidez • Retratamiento

Terapia pulpar iniciada	• Puede ser asintomática • Puede presentar síntomas por no realizar Tx incompleto • Dolor a la percusión	• No requiere antibiótico • En caso de llegue con pulpotomía limpieza y conformación endodoncia • Observar su hubo modificación de anatomía

Cuadro 1 Clasificación de enfermades pulpares según la AAE 2009 tomada y modificada de (9)

Diagnostico	Signos y síntomas	Radiográficamente
Tejidos apicales sanos	• Periodonto perirradicular sano, negativo a palpación y percusión	• Espacio del ligamento periodontal uniforme, lamina dura intacta
Periodontitis apical sintomática	• Dolor espontaneo o severe, localizado persistente y continuo, a la percusión y palpación sensación de presión	• Puede o no tener cambios en los tejidos de soporte circundante, así como ensanchamiento del espacio periodontal
Periodontitis apical asintomático	• Molestia leve, tejido circundante normal, respuesta positiva a percusión, pruebas de sensibilidad y eléctricas negativas	• Zona radiolúcida apical de origen pulpar

Absceso apical agudo	• Proceso por necrosis pulpar, rápido, dolor espontaneo, a la presión, percusión y palpación localizado, pulsátil, exudado purulento, inflamación.	• Puede o no revelar cambios en el tejido circundante periapical, así como ensanchamiento del espacio periodontal, o reabsorción ósea apical, periodontitis apical asintomática
Absceso apical crónico	• Ligera sensibilidad, presencia de fistula, asintomática, pruebas de sensibilidad negativas	• Zona radiolúcida, a veces se debe realizar fistulografía
Osteítis condensante	• Proceso inflamatorio crónico, puede o no responder a pruebas de sensibilidad y de palpación o percusión	• Presencia de zona radiopaca apical difusa, así como espacio del ligamento periodontal

Cuadro 2 Clasificación de enfermedades periapicales según la AAE 2009, tomada y modificada de (9)

2.4 Fases Del Tratamiento De Conductos

Para iniciar un tratamiento de conductos es esencial realizar un diagnóstico pulpar y periodontal, para posteriormente iniciar el tratamiento de conductos realizando el acceso a la cámara pulpar para localizar el conducto radicular y posteriormente realizar acceso radicular, con el fin de realizar limpieza o desinfección así como la conformación para lograr una obturación y sellado tridimensional de los conductos radiculares y de la Cámara pulpar donde se evalúa la longitud, conicidad y densidad del sistema de conductos , para finalizar con la restauración definitiva que aunque esta no le confiere al endodoncista es un paso fundamental para garantizar el éxito del mismo (1).

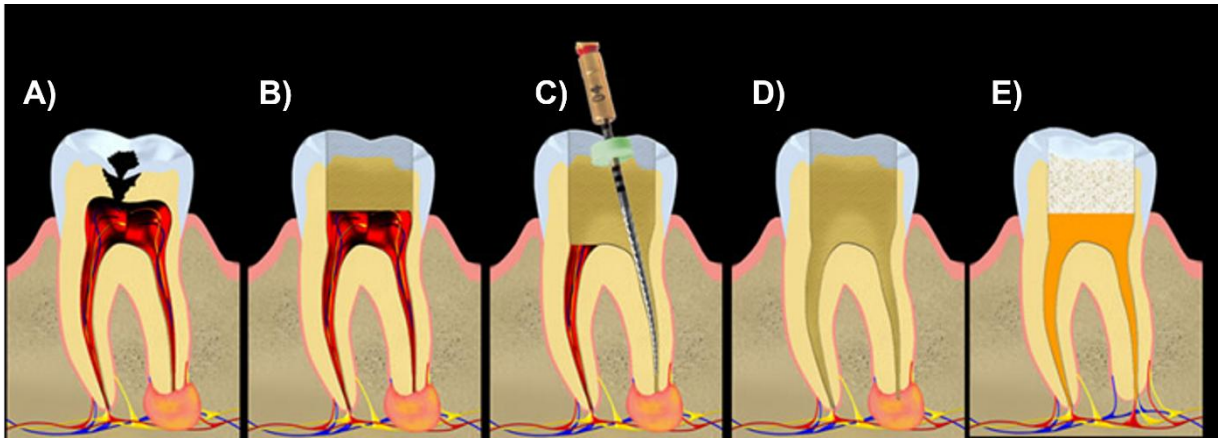


Figura 2. Fases del Tratamiento de Conductos A) Diagnostico, B) Acceso Coronal y Radicular, C) Preparación quimio-mecánica, D) Obturación tridimensional, E) Sellado Coronal; Imagen tomada y modificada de (1)

2.5 Obturación

El llenado tridimensional de una porción conformada del sistema de conductos radiculares sellando todas las posibles comunicaciones entre el espacio Inter pulpar, así como en relación con el periodonto, se debe de realizar con materiales inertes o antisépticos definiéndose como obturación al conjunto de este (10).

El uso de cemento selladores para realizar el relleno de conductos radiculares es fundamental para evitar y prevenir el fracaso del tratamiento; por lo tanto, estos materiales deben tener un conjunto de propiedades que sea coadyuvante en un tratamiento de conductos exitoso; Entre algunas de estas características tenemos el sellado hermético, actividad antimicrobiana, ser biocompatible, no irritar el tejido radicular, así como no pigmentar la estructura dental (1).

La biocompatibilidad es una de las propiedades más importantes puesto que el material siempre se va a encontrar en íntima relación con los tejidos perirradiculares, refiriéndose a esta como la capacidad de provocar una respuesta apropiada del huésped es decir no causar reacción secundaria o adversa cuando entra en relación con tejido(11).

2.6 Cementos Selladores

Los cementos selladores del conducto radicular son necesarios para sellar el espacio entre la pared dentinaria y el material obturador, los cementos selladores también llenan las irregularidades del conducto radicular como los huecos, conductos accesorios, así como los espacios que pudiesen quedar entre las puntas de gutapercha usadas en una mala técnica de obturación o condensación para poder así evitar la recontaminación y la posible proliferación de bacterias en los espacios (12).

Estos están establecidos con ciertas características importantes donde podemos encontrar, alta biocompatibilidad, buena capacidad de adhesión, adaptabilidad y resistencia a la degradación en algunos de los casos, asegurando la longevidad del tratamiento de conductos radiculares (12).

Existes diferentes tipos de cementos selladores entre los más populares se encuentran los formulados con oxido de zinc-eugenol, hidróxido de calcio, ionómero de vidrio y resina, así como los nuevos biocerámicos a base de silicato de calcio (12).

2.6.1 Clasificación De Cementos Selladores

A lo largo de los años el empleo del cemento sellador y de la gutapercha a representado un consenso en cuanto a lo referente con un material ideal para obturar un conducto radicular, en la cual se establece una clasificación, dependiendo del origen principal del material dividiéndolos en cementos selladores tradicionales los cuales serían a base de óxido de zinc y eugenol donde encontramos el cemento de Grossman, Tubliseal en los cuales según la literatura estos confieren propiedades antimicrobianas donde el fraguado se lleva a cabo mediante una reacción de quelación el cual habitualmente es largo facilitando su manipulación ya que suele oscilar entre 24 y 48 horas (13,14).

Los cementos a base de hidróxido de calcio donde tenemos el Sealapex, Sealer 26 estos se consideran biocompatibles ya que los tejidos vivos no tienen una reacción adversa o considerada mala más sin embargo altas concentraciones incitan a provocar alergias o hipersensibilidad, una de sus características más significativas es el de promover la osteogénesis, la cemento génesis y la actividad antimicrobiana (15).

Los cementos resinosos como AH plus, Top seal, se pueden subdividir según los elementos por los que están constituidos ya sea a base de resina epoxi o bien a base

de resina de metacrilato donde los cementos a base de resina epoxi tienen características antimicrobianas superiores a la capacidades de adhesión y sellado en su contraparte los cementos a base de resina de metacrilato estos residen con una muy baja biocompatibilidad al ser extruidos en los tejidos perirradiculares, puesto que no se reabsorben de la mejor manera mostrando una toxicidad notable (2,13).

Los cementos a base de silicona como Roekoseal o guttaflow se ha demostrado que proporcionan un sellado hermético excepcional y su alta biocompatibilidad no tienen una actividad antimicrobiana demostrada, así como su inconsistencia al fraguar (12).

Los cementos a base de ionómero de vidrio como el ketac-endo se consideran seguros y biocompatibles puesto que liberan iones de flúor que tienen un efecto protector sobre el órgano dental, así como los Cementos selladores a base de biocerámicos los cuales son los más nuevos y conocidos; puesto que existe gran diversidad de los mismo es fundamental establecer que este solo debe de ocupar el conducto radicular previamente preparado (15).

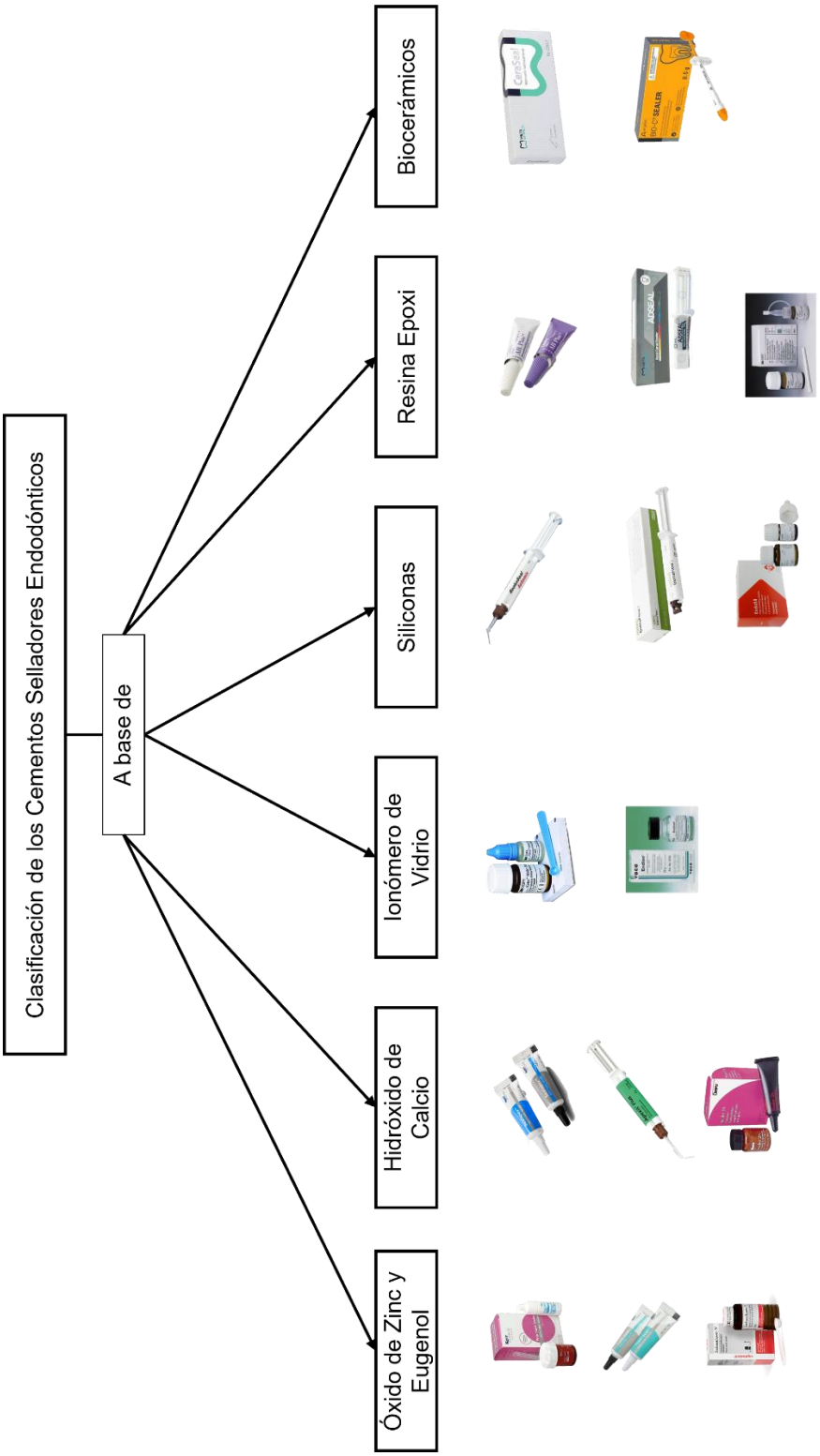


Figura 3. Diagrama de la Clasificación de los Cementos selladores endodónticos referencia tomada y modificada de (12)

2.6.2 Biocerámicos

En los últimos años han surgido una infinidad de nuevos biomateriales en el que los cuales denota la nueva fabricación de los cementos selladores biocerámicos los cuales están compuestos por silicatos tricálcicos y di cálcicos tienen la capacidad de tener un buen sellado, un estado de solubilidad mínimo, así como alta biocompatibilidad y propiedades antimicrobianas, diseñados para ser duraderos y con estabilidad en el sistema de conductos radiculares, su fraguado es producido por el hidróxido de calcio donde la matriz libera iones de calcio e hidróxido induciendo hidroxiapatita, se caracterizan por tiene un tiempo de fraguado corto, baja porosidad, radiopacidad, pH alcalino, osteoinductor (13,16).

Existen grandes ventajas asociadas a la utilización de los biocerámicos en la actualidad principalmente asociados a su biocompatibilidad la nos ayuda como coadyuvante evitando el rechazo por parte de los tejidos circundantes (3).

2.6.2.1 Dia- Root Bio Sealer

Sellador de MTA biocerámicos producido en corea, contiene silicato de calcio entre sus características principales se destaca su alta biocompatibilidad favoreciendo la curación de tejidos blandos así como su capacidad de ser hidrofílico, contiene un pH de 12 lo cual nos indica que es altamente antibacteriano, tiene una adhesión superior a dentina y gutapercha para realizar un sellado hermético del conducto radicular, baja solubilidad, no se contrae y es resistente a la disolución, previniendo microfiltraciones; Estas cualidades lo hacen ser una opción eficaz para procedimientos endodónticos (17,18).



Figura 4. Dia Root Bio Sealer, referencia tomada de (17).

2.6.2.2 CeraSeal

Entre la gran variedad de nuevos biomateriales tenemos CeraSeal Sealer el cual es fabricado en corea, entre sus principales componentes tenemos que presentar entre el 20% y 30 % Silicato tricálcico y 1% a 10% de silicato di cálcico, siento estos los cuales le dan su característica bioactiva, así como dióxido de circonio en su 45-50% como radios pacificadores y algunos rastros de agentes espesantes (16).

Presenta una alta viabilidad celular, así como efecto de curación, no presenta contracción ni expansión al encontrarse en contacto con las paredes radiculares, así como al momento de ser manipulado, y su acción se realiza cuando la humedad de los túbulos dentinarios reacciona químicamente al silicato de calcio produciendo cristalización del Hidróxido de calcio impidiendo la proliferación de bacterias(19).



Figura 5. CeraSeal, referencia tomada de (20)

2.7 Biocompatibilidad Celular

La ausencia de reacciones alérgicas, inmunitarias cuando algunos materiales se encuentren en contacto entre los tejidos del organismo donde la bioactividad y biocompatibilidad celular de los cementos selladores es una de las propiedades más importantes para la práctica clínica del endodoncista puesto que estos se encuentran en continuo contacto en la zona periapical así como en los tejidos blandos en los cuales pueda influir en la reparación del tejido se destaca que ambas propiedades se encuentran en íntima relación en cuanto a la composición de los mismo; se ha informado que los cementos selladores a base de silicato tricálcico y di cálcico no producen reacción inflamatoria severa así como baja citotoxicidad(4,5).

Se ha reportado en la literatura que ciertos cementos selladoras al ser extruidos a los tejidos periapicales provocan un efecto citotóxico de los tejidos, desatando así un proceso de vasodilatación, inflamación y migración de células está establecida como una cualidad celular para reaccionar ante algún agente toxico, constituyendo uno de los mecanismos de defensa especializada; Ante la presencia de un inflamación aguda o severa, se lleva a cabo un proceso de diapédesis donde se realiza el rodamiento de células proinflamatorias favorecidas por un gradiente de concentración química donde interaccionan neutrófilos, basófilos, linfocitos, macrófagos entre otras citocinas, al sitio de infección cuando dicho estimulo presenta un exposición prolongada provoca presión, daño tisular o bien en algunos casos muerte celular (4,7,21).

2.8 Proceso De Inflamación

El proceso de inflamación se debe a la interacción de las células del organismo con elementos exógenos, así como puede ser el inicio de otros procesos como la necrosis, una respuesta inmuno inflamatoria es un proceso inalterable en la gran variedad de tejido vivos vascularizados principalmente en acciones del sistema inmune innato(4).

La inflamación se desencadena por diferentes señalizaciones moleculares que son liberadas por células como los macrófagos y neutrófilos(2).

2.8.1 Neutrófilos

Estos son una de las primeras defensas del cuerpo en el proceso inflamatorio, glóbulos blancos que rápidamente acuden al sitio de infección migrando a través de las paredes del vaso sanguíneo ya dilatado liberando una gran cantidad de químicos para destruir células afectadas o bien a los patógenos a través de la fagocitosis; más sin embargo estos al no ser degradados correctamente pueden tener un efecto adverso atacando tejidos blandos sanos o células dando como resultado una inflamación crónica(4,22).

2.8.2 Linfocitos

En el proceso inflamatorio los linfocitos juegan un papel crucial en la respuesta inmune; estás células participa activamente en varios aspectos claves; Los LT son una subclase de glóbulos blancos, se activan y se diferencian en dos tipos principalmente durante la inflamación: LT citotóxicos (CD8+) los cuales ayudan directamente a eliminar células infectadas o dañadas así como los LT Colaboradores (CD4+) secretan citocinas que regulan la respuesta inflamatoria, estos incluyen el subtipo Th1, que producen citocinas proinflamatorias y Th2 que producen citocinas antiinflamatorias (4,7).

2.8.3 Macrófagos

Los macrófagos son monocitos que han migrado a los tejidos y se han diferenciado, su principal función es actuar como basureros capaces de eliminar células dañadas, muertas o bien sustancias extrañas presentes en los tejidos, a través de la endocitosis o fagocitosis destruyendo mediante enzimas lisosomales; también actúan en el procesamiento de antígeno y su presentación a LT de memoria (4,23).

Al activarse en los procesos inflamatorios son capaces de secretar gran variedad de factores solubles, de crecimiento entre otras citocinas(22).

2.8.4 Eosinófilos

Estos son un tipo de glóbulo blanco que regulan la inflamación en los tejidos contribuyendo activamente en promover diapédesis y quimiotaxis en tejidos infectados, siendo este un proceso natural que ayuda aislar y controlar la zona afectada; los niveles elevados de IL-5 regulan la expresión de moléculas de adhesión, lo cual facilita la unión de los eosinófilos a las células endoteliales provocando inflamación y daño tisular, además estos tienen la capacidad de combatir sustancias extrañas y destruir agentes relacionados con infecciones parasitarias(2,4).

2.9 Antecedentes

Múltiples autores han evaluado el efecto de la biocompatibilidad de los cementos endodónticos tanto *in vitro* como *in vivo*, tal es el caso de *Tara H. Haji Et.al,* quienes en el 2022 evaluaron la biocompatibilidad de los cementos selladores BioRoot RCS, CeraSeal y Oxido de Zinc con eugenol en conejos masculinos sanos , mediante la implantación de tubos de dentina proveniente del primer molar maxilar de la raíz palatina y distal en tejidos subcutáneos incubando durante 96 h, 10 y 21 días , La biocompatibilidad se determinó mediante histología empleando tinción de hematoxilina y eosina histopatológica recolectadas para evaluarse a través de microscopio óptico, como resultado todos los grupos experimentales 96 h demostraron presencia de eosinófilos, al día 10 esta reacción disminuyo y para el día 21 ya no había indicativo de inflamación por lo que se concluyó que los cementos Bio Root RCS, CeraSeal y Oxido de Zinc con eugenol son altamente compatibles (19).

Benetti Et al. En 2019 Realizo un estudio *in vivo* donde evaluó la citotoxicidad y biocompatibilidad de 3 tipos de biocerámicos Seller Plus BC , MTA Fillapex y AH plus, donde se realizó la crianza de 16 ratas wistar entre 250 a 280 g con una edad de 2 meces, se implanto en tejido subcutáneo tubos con los diferentes biocerámicos, posterior a 7 días y 30 días fueron sacrificadas para realizar el retiro de los tubos y realizar un análisis histológico, en el cual reflejo que a los 7 días no indico ninguna diferencia significativa entre la respuesta tisular, en comparación a el grupo de 30 días donde MTA Fillapex y AH plus mostraron una mayor inflamación al grupo control, Por lo tanto, Seller Plus BC es biocompatible (24).

Huidobro A. Et al. em 2021 evaluaron la biocompatibilidad y potencial osteogénico de 3 cementos selladores a base de silicato de calcio a través de un estudio *in vivo*, Bio C Sealer, CeraSeal y NeoSealer Flow a través de la infiltración subcutánea de los mismo, con la extracción de los extractos a los 15 días así como detección de osteocalcina e IL-1, dando como resultado biocompatibilidad puesto que no se observó tejido inflamatorio alrededor de la inoculación de los cementos ni diferencia en la producción de la IL-1 entre los mismo en conclusión tenemos que todos los cementos presentan excelente biocompatibilidad sin producción de osteocalcina (25).

López-García Et al. en 2020 reportaron un estudio *in vitro* donde el objetivo principal fue evaluar las propiedades biológicas de tres tipos de biocerámicos Endosequence BC Seller , CeraSeal y Endoseal trióxido mineral agregado donde se utilizaron células madre del ligamento periodontal humano, se cultivaron en contacto directo con la superficie de cada material durante 1h, 3 h, 24 h, 3 días y 7 días para posteriormente ser evaluado en cuanto a su morfología y unión celular mediante microscopia electrónica de barrido (SEM), dando como resultado que Endoseal indujo una reducción significativa en la viabilidad celular y la migración celular así como se detectaron muy pocas células redondas (26).

3 JUSTIFICACIÓN

La endodoncia tiene como principal objetivo diagnosticar y tratar las patologías pulpares y periapicales, como reabsorciones y lesiones radiculares. El tratamiento endodóntico busca la completa desinfección del sistema de conductos para lograr así un sellado tridimensional hermético mediante técnicas de obturación precisas, evitando la reinfección microbiana preservando la integridad periapical.

En la actualidad existe la necesidad de identificar un cemento sellador endodóntico altamente biocompatible que minimice la respuesta inflamatoria y el dolor posoperatorio. La extrusión de cementos fuera del peri-ápice continúa siendo un desafío clínico que puede generar inflamación y citotoxicidad.

Los selladores biocerámicos, como CeraSeal y Dia Root Bio Sealer, representan una alternativa innovadora por su bioactividad y capacidad de inducir regeneración tisular sin provocar daño celular. Evaluar comparativamente su comportamiento biológico permitirá determinar cuál ofrece mejor integración con los tejidos perirradiculares, reduciendo riesgos inflamatorios y optimizando la seguridad clínica en tratamientos endodónticos.

Por lo tanto, esta misma podría enriquecerse mencionando la respuesta inflamatoria mediada por Síntesis Comparativa de Biocompatibilidad. (CeraSeal vs Dia Root Bio Sealer) lo cual incluye implicaciones clínicas reales, como complicaciones por extrusión del material.

Es por ello qué en el presente estudio proponemos evaluar la respuesta inflamatoria de los cementos selladores endodónticos Dia Root Bio Sealer y CeraSeal, a base de di silicato de calcio de última generación, en un modelo animal de rata, lo cual nos

ayudará a detectar cuál es el mejor cemento de uso convencional en la clínica y que pueda no generar síntomas agudos como dolor postoperatorio en el paciente.

4 HIPÓTESIS

Los cementos selladores endodónticos Dia Root Bio Sealer y CeraSeal, no provocan respuesta inflamatoria y siendo altamente biocompatibles.

5 OBJETIVO

5.1 Objetivo general

- Evaluar la biocompatibilidad de los cementos selladores endodónticos CeraSeal y Día Root Bio Sealer en un modelo animal.

5.2 Objetivos específicos

- Establecer el modelo animal para la evaluación de los cementos selladores endodónticos CeraSeal y Día Root Bio Sealer a tiempos cortos de incubación.

- Evaluar las características histopatológicas relacionadas con la biocompatibilidad en el modelo animal en respuesta a los cementos selladores endodónticos CeraSeal y Día Root Bio Sealer.

- Comparar la biocompatibilidad de los cementos selladores endodónticos CeraSeal y Dia Root Bio Sealer

6 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Lugar de realización del estudio

Este estudio fue realizado en el Laboratorio de Inmunología y Microbiología Molecular de la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad Autónoma de Sinaloa, que se encuentra en Ciudad Universitaria Sobre el Boulevard Universitarios y Av. De las Américas S/N, Código Postal 80010.Culiacán, Sinaloa, México.

6.2 Tipo de estudio

Experimental *in vivo*, con un enfoque comparativo, transversal y prospectivo

6.3 Modelo de estudio

Se realizaron dos grupos experimentales con 3 especímenes cada uno, seleccionando el modelo murino Rattus Norvegicus Albinus Wistar, en las cuales se realizaron 4 infiltraciones en el dorso donde se encontraba un Control positivo (Cloroformo), Control Negativo (Solución Salina), CeraSeal y Dia Root Bio Sealer.

6.4 Muestra

6.4.1 Lugar de obtención de la Muestra

Las muestras de biopsia se obtuvieron en el Laboratorio de Inmunología de la facultad de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

6.4.2 Tamaño de la muestra

Se realizó la evaluación de biocompatibilidad en el dorso de los especímenes con los siguientes grupos experimentales:

- Grupo 1. Control Negativo (Solución Salina)
- Grupo 2. Control Positivo (Cloroformo)
- Grupo 3. Dia Root Bio Sealer

- Grupo 4. CeraSeal

Se utilizaron 3 Ejemplares por cada grupo de experimentación con corte de control día 2 y 3 con un total de 6 ejemplares, 12 biopsias por grupo, con un total de 24 muestras.

6.4.3 Criterios de inclusión

- Ratas macho aparentemente sanas.
- Peso aproximado de entre 300 ± 50 gramos.

6.4.4 Criterios de exclusión

- Ratas Hembra.
- Especímenes desnutridos o enfermos.

6.4.5 Criterios de eliminación

- Ratas que mueran en el proceso del estudio.
- Ratas con infecciones posteriores a la intervención experimental.

6.5 Metodología

6.5.1 Obtención de los materiales a evaluar

6.5.1.1 Obtención de los cementos selladores

Los cementos selladores endodónticos empleados fueron Dia Root Bio Sealer el cual pertenece a la marca comercial Dia Dent® y CeraSeal de la marca Meta Biomed®, ambos procedentes de Corea del sur.

6.5.2 Procedimiento

6.5.3 Preparación preoperatoria

Se recolectaron todos los materiales necesarios, se clasificaron y pesaron los especímenes de estudio (Rattus Norvegicus Albinus Wistar), Se preparó la anestesia Zoletil 100 disolución 1:1 con agua fisiológica estéril, para infiltrar alrededor de 15 µl por cada objeto de estudio. Se limpió la mesa de trabajo con etanol al 90% para colocar una plancha de acero en la que van sujetadas las ratas para poder realizar el acondicionamiento del dorso del animal realizando tricotomía para tener mayor visibilidad, con una máquina de rasurar, se desinfecta el área afeitada con etanol.

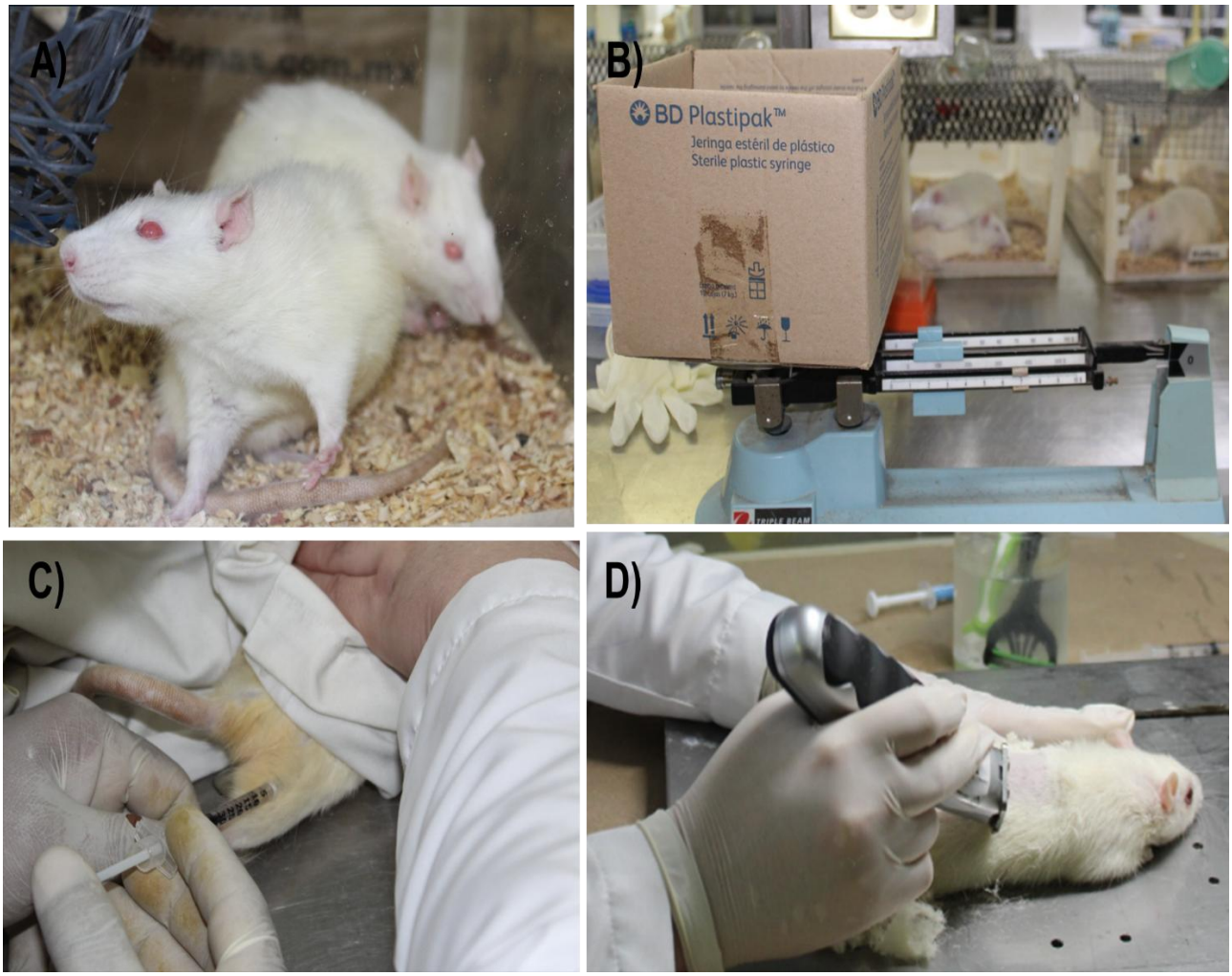


Figura 6. Acondicionamiento preoperatorio A) Selección de especímenes, B) Clasificación de acuerdo con el pesaje obtenido, C) Inmovilización y colocación de anestesia intramuscular de grado veterinario, D) Tricotomía dorsal.

6.5.4 Procedimiento quirúrgico

Se inició por la adecuación del material donde se realizó la infiltración de los grupos experimentales se colocaron los cementos selladores CeraSeal, Dia Root Bio Sealer 150 µg por rata con un total de 450 µg por grupo experimental en el cual fueron a 48 y 72 h con 900 µg de cemento sellador, y después el grupo control positivo (cloroformo) y negativo (solución salina). La exposición fue durante 48 y 72 h en observación para verificar tanto su supervivencia como el desarrollo del posible proceso de inflamación.

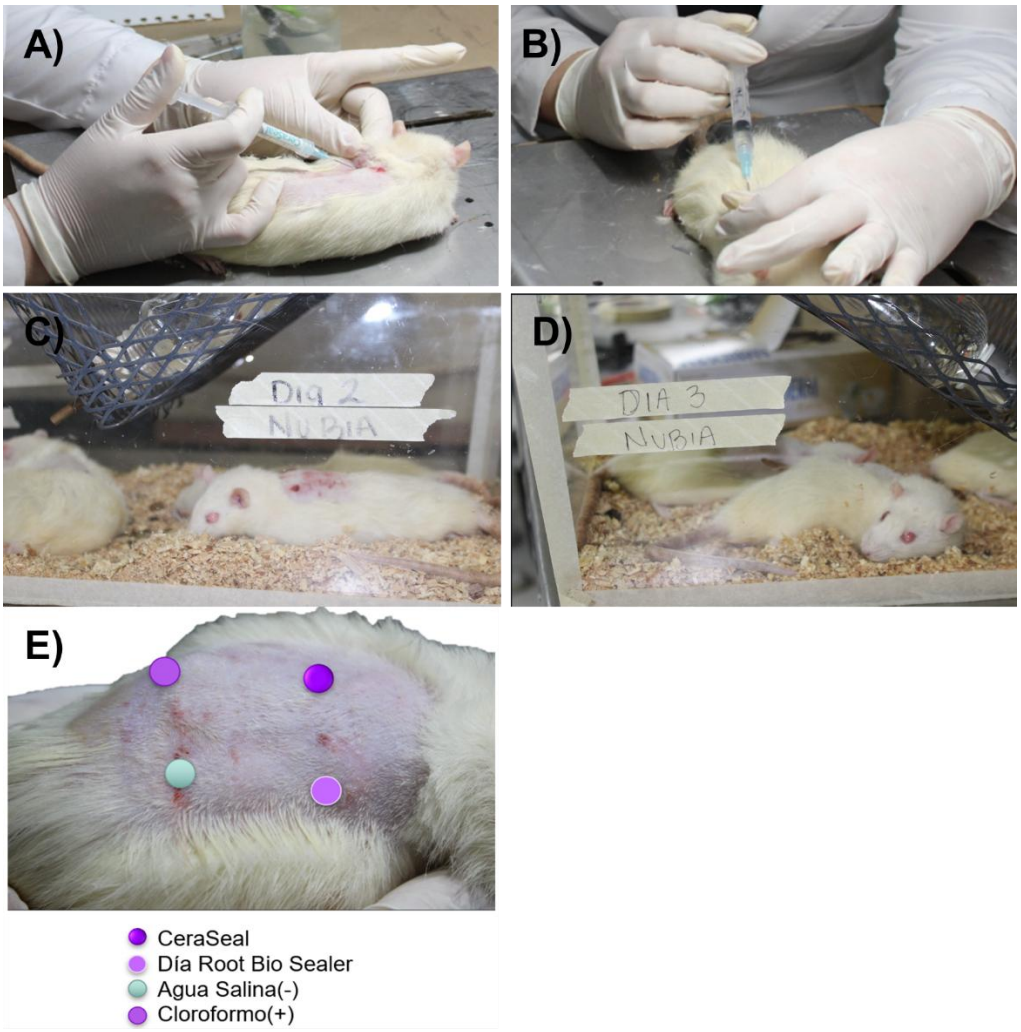


Figura 7. Adecuación de grupos experimentales, A) Infiltrado Subcutáneo del cemento sellador endodóntico CeraSeal, B) Infiltración del grupo control positivo, C y D) Observación de los grupos experimentales posterior al procedimiento quirúrgico grupo 1 a 48 h y grupo 2 a 72 h, E) Ejemplificación del orden de la infiltración de los grupos experimentales.

6.5.5 Eutanasia y recolección de muestra

Se esterilizo todo el material en autoclave para posteriormente dejarse enfriar a temperatura ambiente (25-30 °C); Se limpió la mesa de trabajo con etanol al 90% se colocó una placa de acero donde se fijaron las ratas para realizar la recolección de biopsias en la que se utilizó hoja de bisturí número 15, campo desechable para el aislamiento del campo quirúrgico, después de 48 h se indujo la eutanasia por medio de una cámara de gas de 5 a 10 minutos, durante ese tiempo se realizó el acondicionamiento de los tubos falcón colocándoles 10 ml de Formalina al 4% donde se realizó la fijación de tejidos durante 48 h posterior a su extracción. Se realizo un corte en forma cuadrangular abarcando los 4 grupos experimentales colocados en el dorso del animal, obteniendo la extracción de tejido se hace el seccionamiento del tejido y se colocó en el tubo falcón correspondiente a su grupo y día de experimentación.

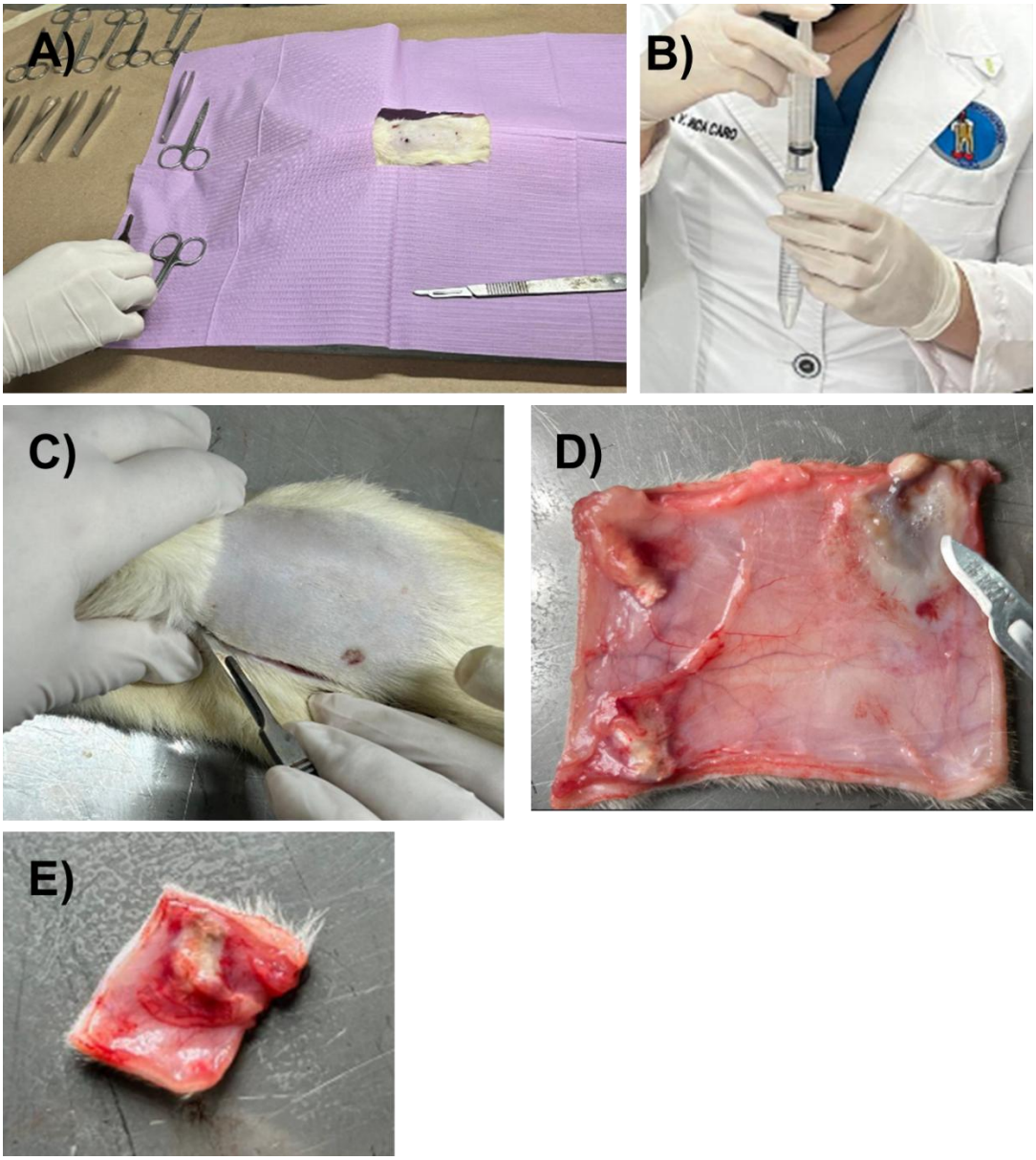


Figura 8. Obtención de biopsia: A) Acondicionamiento del campo operatorio) Colocación de Formalina al 4% en tubos falcón, C) Incisión para la recolección de la biopsia, D) Ejemplificación de tamaño en comparación con una hoja de bisturí número 15, E) Seccionamiento grupo Dia Root Bio Sealer para posteriormente colocarlo en tubo falcón.

6.5.6 Análisis Macroscópico

Las muestras se evaluaron con ayuda de un vernier digital midiendo la longitud y ancho de las lesiones tomando como control la lesión por infiltración de solución salina.

6.5.7 Análisis Histológico

Se analizaron 10 campos por muestra buscando infiltrado leucocitario, así como señales de daño celular, con ayuda de un microscopio óptico a 10x, los resultados fueron interpretados en gráficos de barras.

6.5.8 Análisis Estadístico

Los experimentos se realizaron por triplicado, las lecturas obtenidas del análisis macroscópico fueron analizadas por un ANOVA de una sola vía y una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni para el análisis de los infiltrados leucocitarios, tomando como significativo una $p<0.05$ empleando el software SPSS v26, graficando con el software GraphPad Prism v.9.

6.6 Implicaciones Bioéticas

El manejo cotidiano y durante los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud-2014 y a las normas de salud NOM-062-ZOO-1999, en un bioterio con condiciones de temperatura de 21ºC y ventilación adecuada, alimentadas con dieta normal estéril (LabDiet 5012, USA) y agua ad libitum con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas, también fueron sexados y agrupados de acuerdo a las condiciones y necesidades que se requerían.

Además, la limpieza de las jaulas se realizó de manera periódica y los desechos, el manejo de cadáveres y residuos patológicos se desecharon apegándonos a la Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 para los Residuos Peligrosos Biológicos infecciosos(27).

7 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad por realizar	**1er Sem**	**2do Sem**	**3er Sem**	**4to Sem**	**5to Sem**
Revisión de la literatura	X	x	x	x	
Escritura del protocolo de investigación	X	x			
Estandarización de las técnicas		x			
Inicio de los experimentos finales		x	x		
Análisis de resultados			x	x	
Escritura de tesis		x	x	x	
Obtención del grado					x

8 RESULTADOS

8.1 Análisis Macroscópico

8.1.1 Evaluación macroscópica de la respuesta tisular a 48 horas

Para la evaluación macroscópica, los materiales biocerámicos CeraSeal y Dia Root Bio Sealer fueron infiltrados en el tejido subcutáneo del modelo *in vivo* en rata, con el propósito de analizar la respuesta tisular inicial. Como referencia de daño químico severo se utilizó un control positivo, consistente en la infiltración de cloroformo, mientras que un control negativo, sin estímulo irritante (solución salina), permitió establecer el aspecto basal del tejido a 48 horas.

En el control negativo (Figura 9A) se observa una zona de implantación con superficie lisa y brillante, sin signos visibles de irritación ni alteraciones en la coloración del tejido. Se distingue únicamente una pequeña pápula blanquecina bien delimitada, propia del proceso de inyección, sin aumento de volumen ni cambios inflamatorios notorios. Este aspecto confirma la ausencia de una reacción tisular macroscópica ante la ausencia de estímulo químico o material, en este caso solución salina.

En contraste, el control positivo con cloroformo (Figura 9B) presenta una lesión extensa y de coloración rojiza intensa, acompañada de un aumento marcado del volumen. La superficie muestra una apariencia irregular y granulomatosa, con bordes poco definidos, indicativa de un proceso inflamatorio severo. Estas características corresponden al daño cáustico esperado tras la infiltración del agente químico.

En el grupo CeraSeal a 48 horas (Figura 9C) se aprecia una reacción macroscópica moderada, caracterizada por un incremento discreto del volumen y una coloración rosada tenue. La superficie del tejido se mantiene relativamente uniforme, sin evidencia de necrosis ni exudado. Los límites de la zona afectada son más definidos

que los del control positivo, lo que sugiere la presencia de una inflamación leve a moderada, claramente inferior al daño generado por el cloroformo.

Finalmente, el grupo Dia Root Bio Sealer a 48 horas (Figura 9D) muestra una respuesta más evidente que la observada con CeraSeal, con un aumento moderado del volumen y una coloración rosada más intensa. La superficie presenta discreta irregularidad y pérdida parcial de delimitación, lo que indica un proceso inflamatorio moderado a acentuado, aunque a menor severidad que el observado en el control positivo.

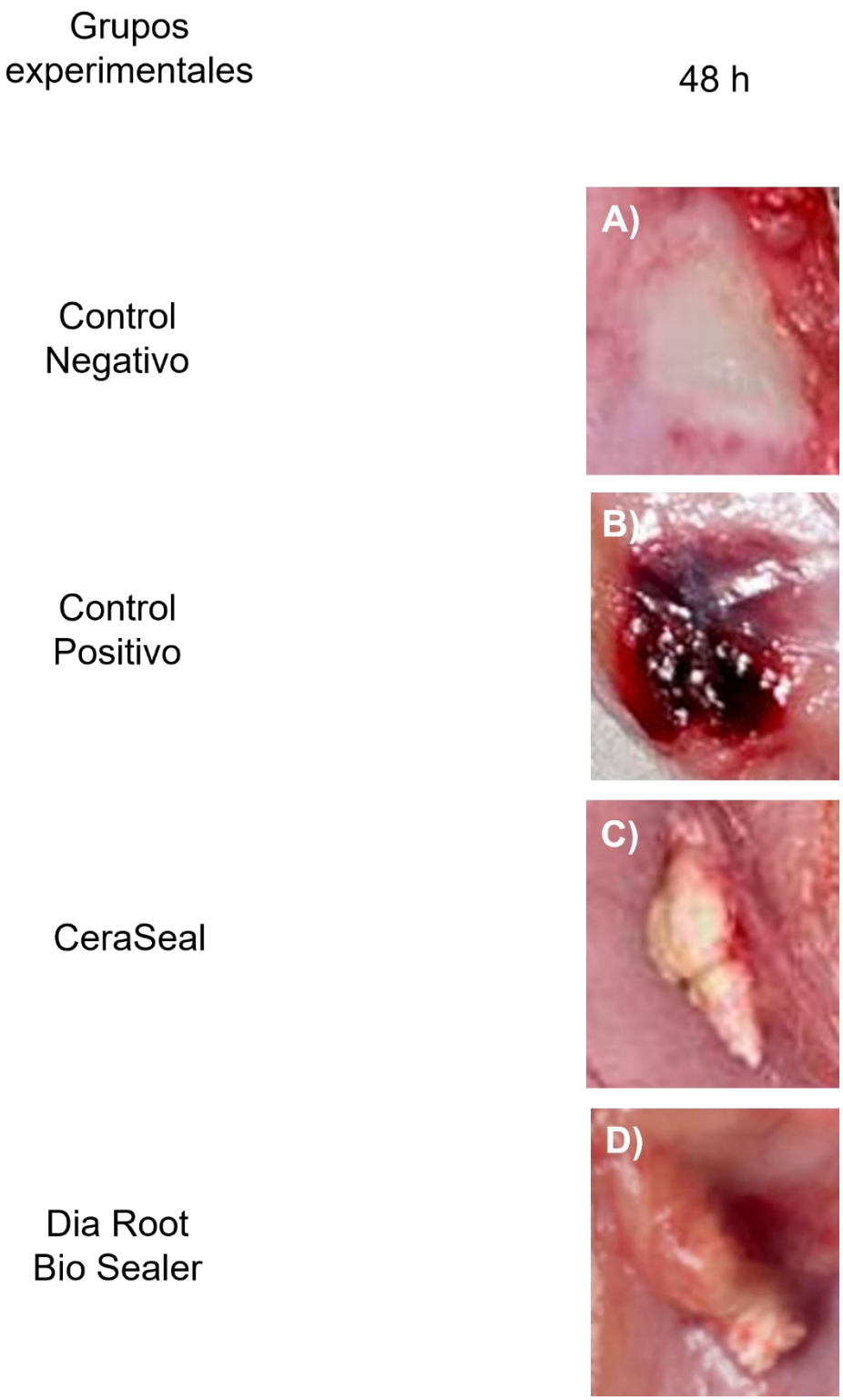


Figura 9. Análisis Macroscópico a 48 h, A) Control Negativo, B) Control Positivo, C) CeraSeal, D) Dia Root Bio Sealer.

8.1.2 Evaluación macroscópica de la respuesta tisular a 72 horas

A las 72 horas posteriores a la infiltración de los materiales y controles, se realizó la evaluación macroscópica para identificar cambios en el volumen, coloración y características superficiales del tejido subcutáneo. Esta valoración permite determinar la progresión o atenuación del proceso inflamatorio respecto a las 48 horas.

En el control negativo a 72 horas (Figura 10A), el tejido mantiene una apariencia normal y sin signos evidentes de reacción adversa. La superficie continúa siendo lisa y homogénea, sin cambios de coloración, aumento de volumen ni bordes inflamatorios. La pápula observada a las 48 horas disminuye o desaparece, y el área infiltrada conserva la integridad macroscópica, confirmando nuevamente la ausencia de respuesta inflamatoria inducida en ausencia de estímulo químico o material.

Por el contrario, el control positivo con cloroformo a 72 horas (Figura 10B) muestra aún un proceso inflamatorio evidente, aunque de menor intensidad que a las 48 horas. Se observa una zona con persistencia de enrojecimiento, acompañada de un volumen moderadamente aumentado y una superficie irregular. El área afectada presenta todavía bordes poco definidos y una textura que sugiere inflamación activa, aunque con signos de inicio de resolución parcial del daño químico severo inducido inicialmente.

En el caso del grupo CeraSeal a 72 horas (Figura 10C), se aprecia una disminución visible en la intensidad de la respuesta inflamatoria respecto a las 48 horas. El aumento de volumen se vuelve más discreto y la coloración rosada es menos intensa. La superficie muestra una apariencia más regular y con contornos bien delimitados. No se observa necrosis ni exudado, indicando que el material genera una respuesta inflamatoria leve y en descenso, sugiriendo una adecuada tolerancia tisular conforme avanza el tiempo.

Por último, en el grupo Dia Root Bio Sealer a 72 horas (Figura 10D) se identifica una reacción inflamatoria todavía más evidente que la observada con CeraSeal, aunque con signos incipientes de disminución respecto a las 48 horas. Se observa un volumen moderado y una coloración rosada más sostenida, además de una superficie ligeramente irregular. A pesar de no presentar el grado de destrucción observado en el control positivo, el tejido infiltrado con Dia Root Bio Sealer mantiene un nivel inflamatorio mayor comparado con CeraSeal, lo que sugiere una persistencia de la respuesta tisular al material.

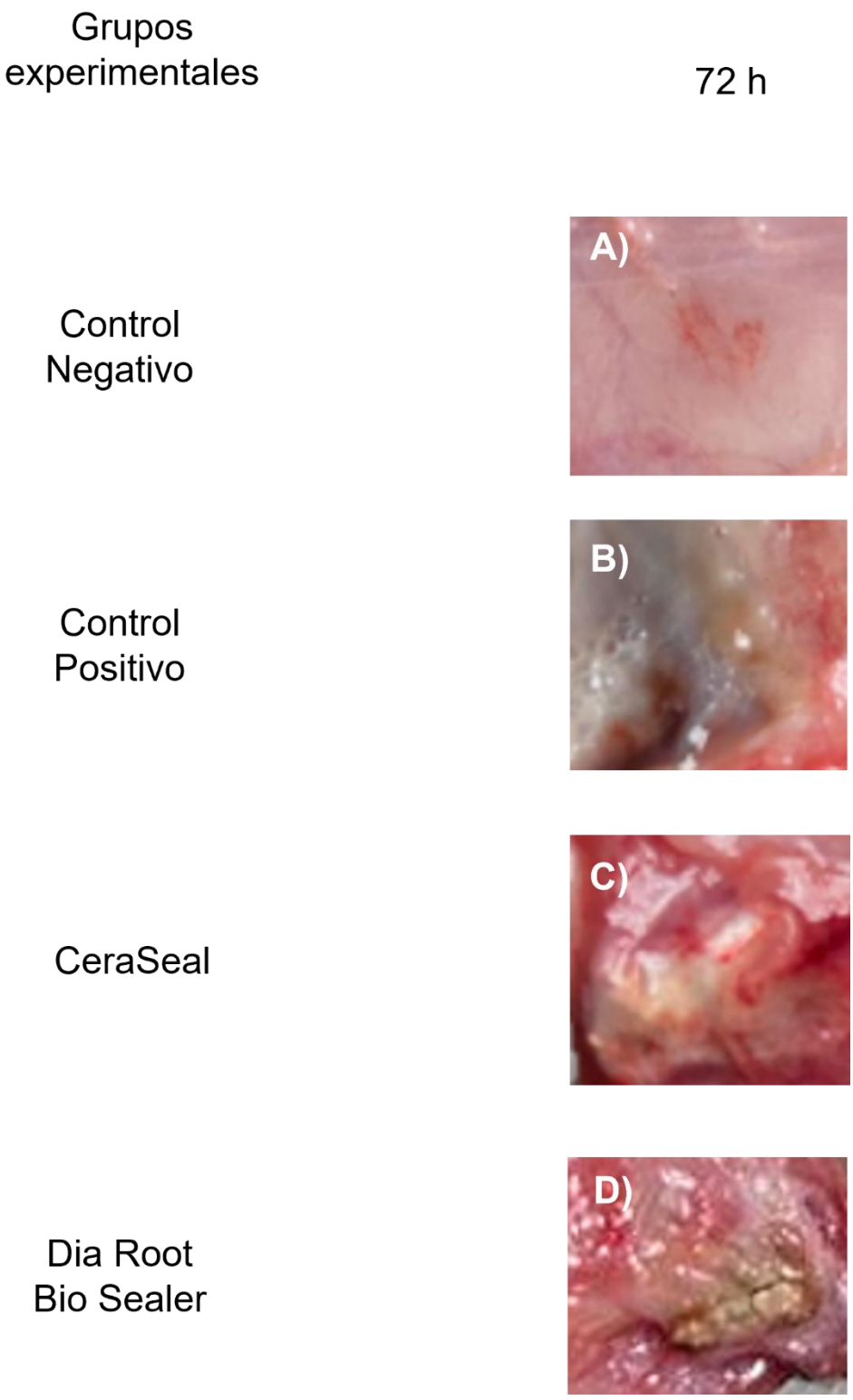


Figura 10. Análisis Macroscópico 72 h, A) Control Negativo, B) Control Positivo, C) CeraSeal, D) Dia Root Bio Sealer.

8.2 Análisis histológico y respuesta inflamatoria a 48 h frente a CeraSeal y Dia Root Bio Sealer en Comparación con los Controles Negativo y Positivo.

En la histología correspondiente al control negativo a 48 horas (Figura11A) se observa un tejido con arquitectura histológica completamente conservada, característico de un estado fisiológico sin estímulo irritante. La epidermis se aprecia íntegra, continua y sin signos de ulceración. La dermis mantiene fibras colágenas ordenadas, densas y sin evidencia de desorganización. Los anexos cutáneos permanecen estructuralmente normales, mientras que el tejido conectivo subyacente presenta una matriz extracelular homogénea, acompañada únicamente de un escaso infiltrado inflamatorio aparentemente mononuclear, propio del tejido sano. No se observan áreas de necrosis, edema ni hemorragia. Cuantitativamente, este grupo registró un promedio de 6.66 ± 1.15 células, y la comparación con el control positivo mostró un valor de p = 0.0001 (considerado estadísticamente significativo), confirmando que el control negativo no presenta indicios de inflamación frente al daño cáustico (Tabla 1).

Por su parte, la histología correspondiente al control positivo (cloroformo) a 48 horas de incubación en el modelo in vivo de rata (Figura 12A) revela un patrón de daño tisular severo, característico de la agresión química producida por el cloroformo. Se observa pérdida extensa de la arquitectura normal, con amplias áreas de necrosis coagulativa, ruptura y fragmentación de fibras musculares, desaparición de límites tisulares y una matriz extracelular profundamente desorganizada. El infiltrado inflamatorio es abundante, predominante de tipo polimorfonucleares, distribuidos de manera difusa en los planos dérmicos y musculares. Se identifican zonas de hemorragia, edema intersticial y acúmulos de detritos celulares, que refuerzan la magnitud del daño cáustico. El análisis cuantitativo mostró un conteo de infiltrado inflamatorio de 1185.66 ± 308.91 células, estableciendo la referencia de máxima agresión inflamatoria para este modelo experimental (Tabla 1).

En el caso del grupo CeraSeal a 48 horas (Figura 13), la imagen histológica muestra un tejido con arquitectura parcialmente conservada, en el que las fibras musculares mantienen en gran medida su alineación, aunque se observan áreas focales de

separación intersticial y desorganización leve a moderada. El tejido conectivo circundante presenta un infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear, en cantidad moderada, distribuido principalmente alrededor del sitio de aplicación del material. Específicamente en la Figura 12B, se aprecia un acúmulo basófilo compatible con restos de CeraSeal, alrededor del cual se forma un halo inflamatorio, aunque sin evidencia de necrosis extensa ni hemorragias generalizadas. En el análisis cuantitativo, CeraSeal presentó un infiltrado de 364.33 ± 45.06 células. La comparación con el control positivo arrojó un valor de p = 0.0018 (considerado estadísticamente significativo), indicando que la inflamación inducida por CeraSeal es significativamente menor que la generada por el cloroformo (Tabla 1).

Finalmente, la histología correspondiente a Dia Root Bio Sealer a 48 horas (Figura 14) evidencia un tejido con arquitectura relativamente conservada, aunque con un infiltrado inflamatorio más abundante que el observado en CeraSeal. Las fibras musculares se mantienen en su mayoría íntegras, aunque rodeadas por áreas de infiltración celular y desorganización moderada del tejido conectivo. Se observan condensaciones de material y reacción periférica, sin llegar a los niveles de necrosis o hemorragia vistos en el control positivo. Cuantitativamente, Dia Root Bio Sealer presentó un infiltrado leucocitario de 1526.66 ± 110.3 células, y su comparación con el control positivo obtuvo un valor de p = 0.2139 (no significativo) (Tabla 1), lo que indica que, estadísticamente, la respuesta inflamatoria generada por este material no difiere significativamente de la producida por el cloroformo, aunque morfológicamente no presenta el daño extremo observado en dicho control.

En conjunto, los resultados muestran que, a 48 horas, CeraSeal induce una respuesta inflamatoria significativamente menor que el control positivo, conservando buena parte de la integridad tisular, mientras que Dia Root Bio Sealer presenta un infiltrado inflamatorio cuantitativamente elevado, sin diferencias estadísticas frente al cloroformo, aunque con una morfología menos agresiva que el daño cáustico típico del control positivo. El control negativo se mantiene como el grupo sin alteraciones estructurales ni inflamación relevante (Figura 16).

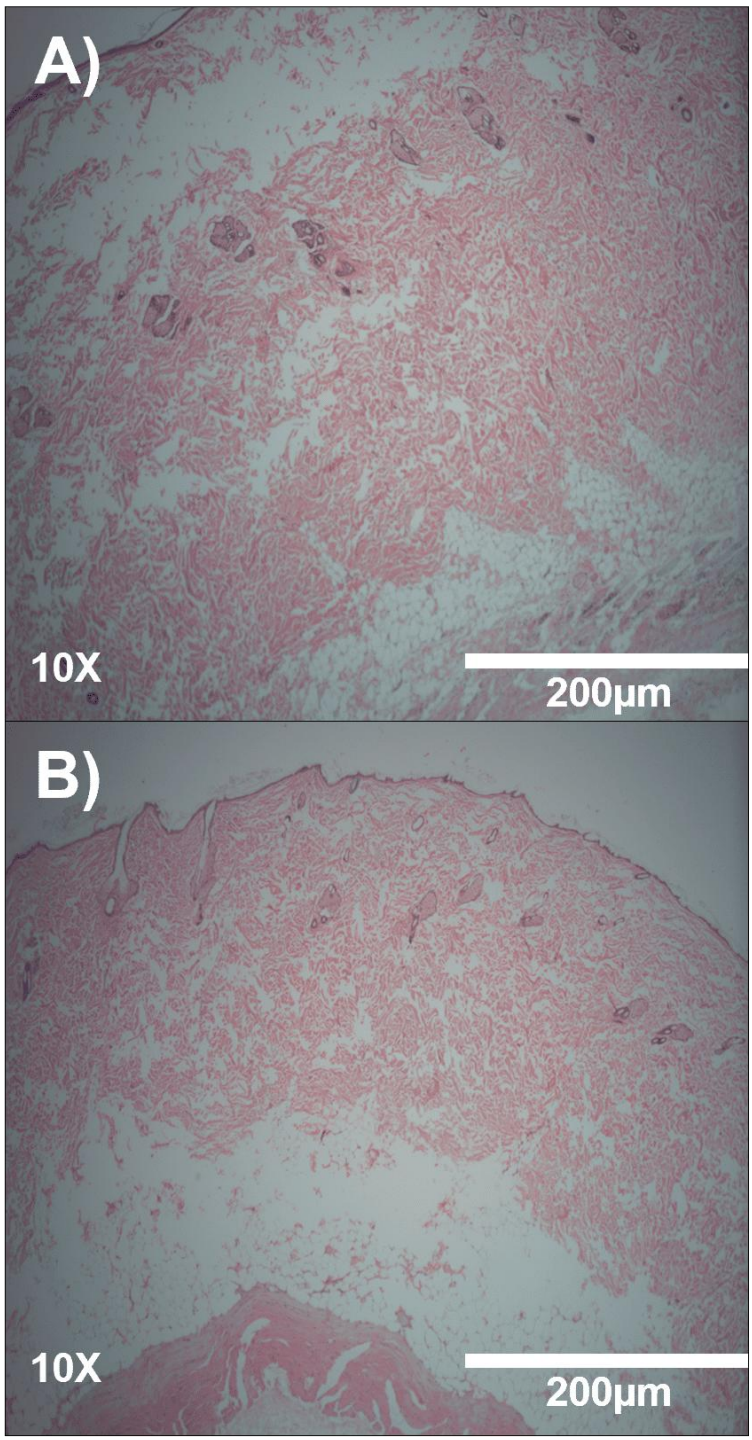


Figura 11. Análisis Microscópico Control Negativo (Solución Salina) A) 48 h, B)72 h; Grafica de barra unidades de medida a 200 micrómetros.

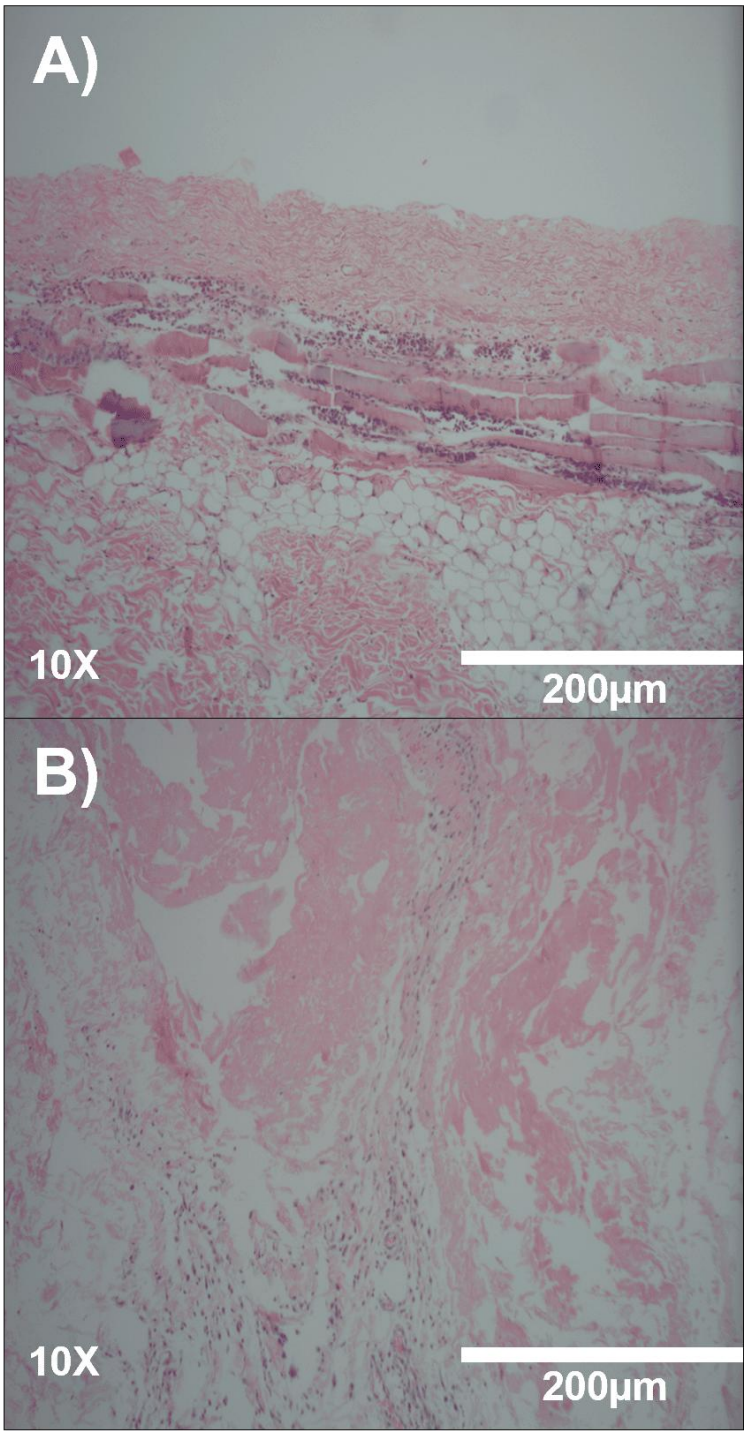


Figura 12. Análisis Microscópico Control Positivo (Cloroformo) A) Control a 48 h, B) Control a 72 h; Grafica de Barra unidad de medida 200 micrómetros

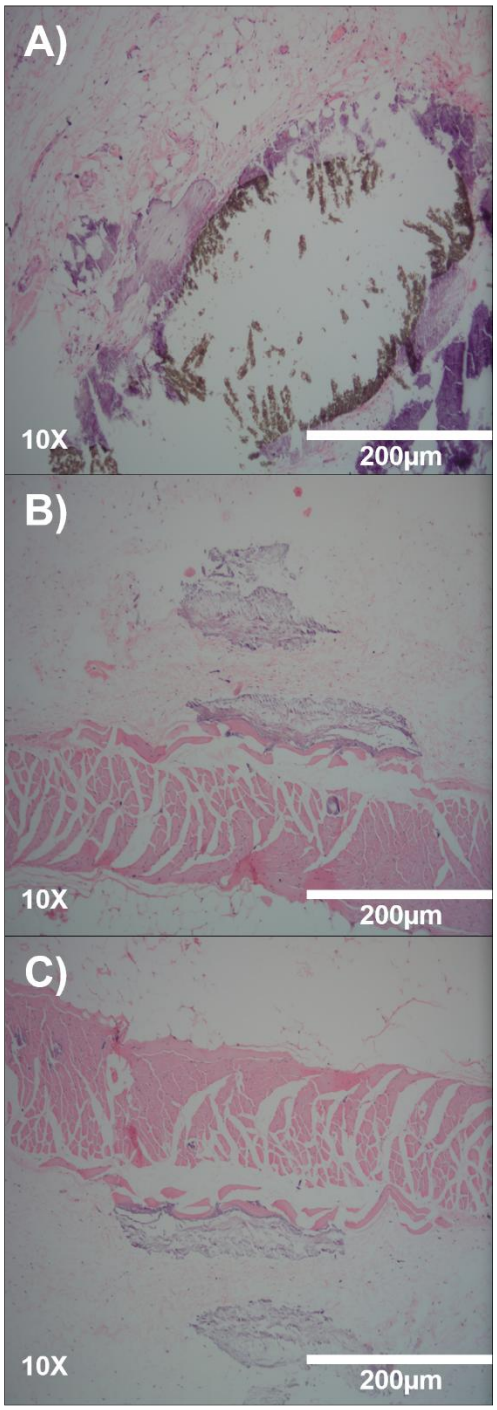


Figura 13. Análisis Microscópico CeraSeal 48 h, Grafica de Barra unidades de medida a 200 micrómetros

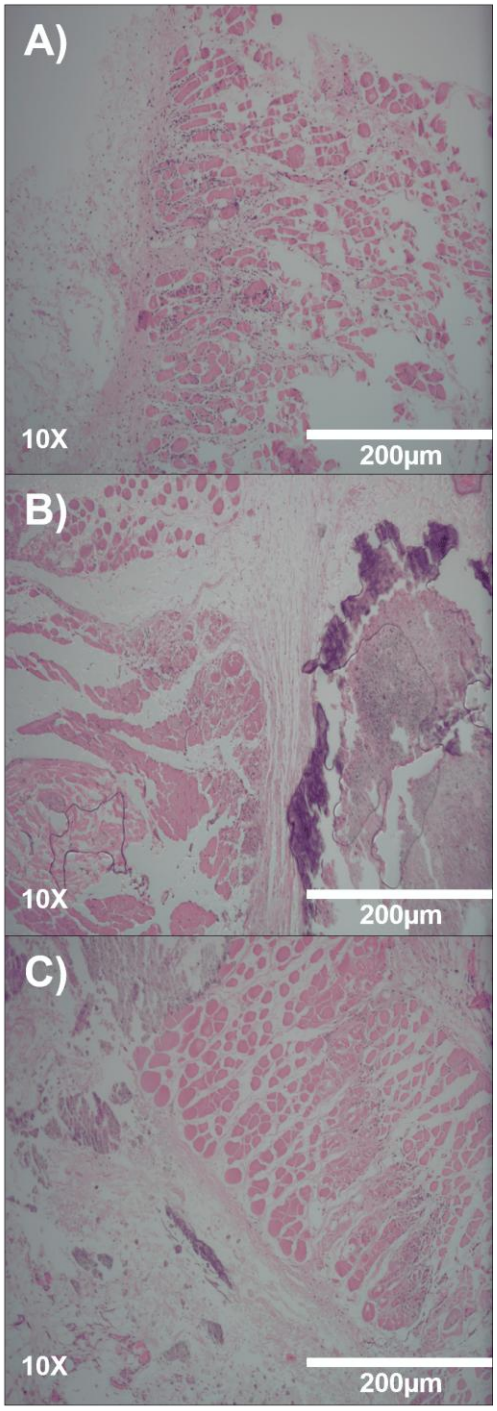


Figura 14: Análisis microscópico Dia Root Bio Sealer 48 h; Grafica de barras unidad de medida 200 micrómetros

8.3 Análisis histológico y respuesta inflamatoria a 72 horas frente a CeraSeal y Dia Root Bio Sealer en comparación con los controles negativo y positivo

En la histología correspondiente al control negativo a 72 horas (Figura 11B) se observa un tejido con arquitectura histológica preservada, sin evidencia de daño estructural significativo. La epidermis permanece íntegra y sin ulceraciones, mientras que la dermis conserva fibras colágenas bien organizadas y anexos cutáneos normales. El tejido conectivo subyacente muestra mínimo infiltrado inflamatorio, constituido por células aparentemente mononucleares, escasas y dispersas, sin signos de edema, necrosis o hemorragia. Cuantitativamente, el control negativo mostró un promedio de 6 ± 1 células, con un valor de p = 0.037 (estadísticamente significativo) al ser comparado con el control positivo, confirmando que a 72 horas el control negativo mantiene una ausencia de respuesta (Tabla 1).

Por otro lado, la histología correspondiente al control positivo (cloroformo) a 72 horas de incubación, (Figura 12B), revela un tejido con persistencia de daño tisular notable, aunque menos severo que a las 48 horas. Se observan áreas de necrosis residual, desorganización de fibras musculares y conectivas, así como presencia de infiltrado inflamatorio agudo y de tipo mononuclear, distribuido de forma difusa. Se identifican zonas de hemorragia focal y edema intersticial. El análisis cuantitativo registró un promedio de 674 ± 114.47 células, estableciendo la referencia de daño químico sostenido en este tiempo experimental (Tabla 1).

En la histología correspondientes al grupo de CeraSeal a 72 horas (Figura 15) se observa un tejido con arquitectura parcialmente conservada, con fibras musculares íntegras en varias zonas, pero con desorganización moderada del tejido conectivo circundante. El infiltrado inflamatorio es más evidente que a 48 horas, compuesto por células de tipo morfología mononuclear, distribuida tanto alrededor del material como en la matriz circundante. En algunos campos se aprecia separación intersticial, y focos donde el material induce una reacción leve a moderada. Cuantitativamente, CeraSeal presentó un infiltrado de 726.66 ± 417.93 células, con un valor de p = 1.000 (no significativo) al compararse con el control positivo, indicando que la respuesta

inflamatoria generada por CeraSeal no difiere estadísticamente del control cáustico a este tiempo ((Tabla 1), aunque morfológicamente presenta menor daño estructural y ausencia de necrosis extensa.

Finalmente, en el grupo Dia Root Bio Sealer a 72 horas (Figura 16) se observa un tejido con mayor infiltrado inflamatorio en comparación con CeraSeal. Se identifican áreas de desorganización tisular moderada, con infiltrado celular abundante rodeando zonas donde se encuentran depósitos del material (Figura 16A). Aunque existen regiones con conservación parcial de fibras musculares, en otras se aprecia un reemplazo del tejido por infiltrado inflamatorio denso y matriz desestructurada. Cuantitativamente, Dia Root Bio Sealer mostró un promedio de 1622.33 ± 96 células infiltradas, con un valor de $p = 0.005$ (estadísticamente significativo), lo que indica que la inflamación inducida por este material es significativamente mayor que la del control positivo a 72 horas (Figura 18).

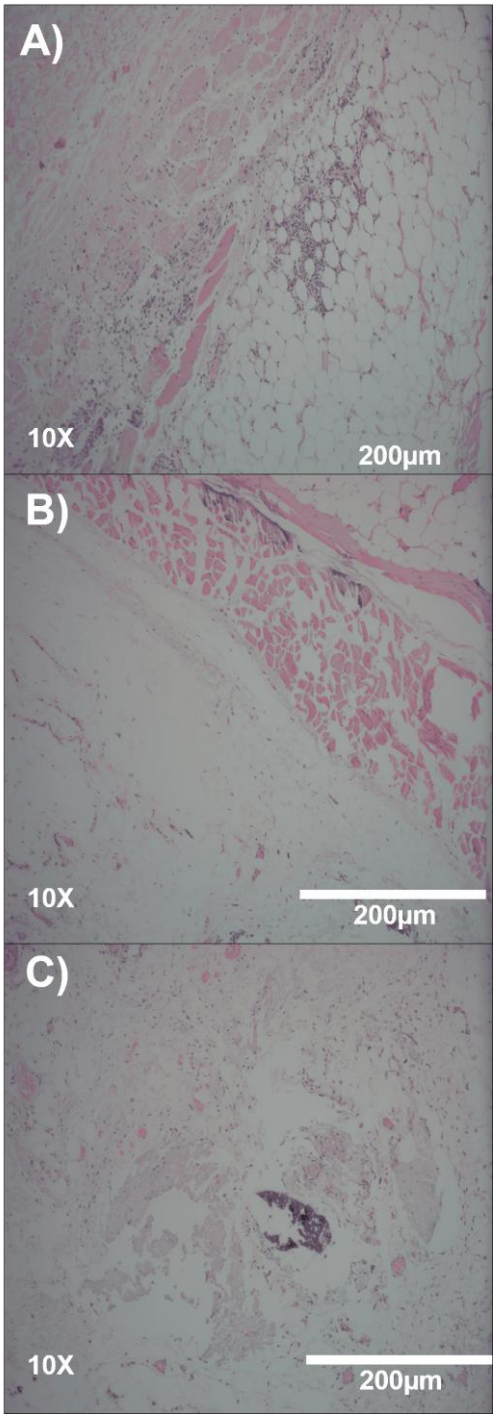


Figura 15. Análisis Microscópico CeraSeal 72 h; Grafica de Barra unidades de medida a 200 micrómetros.

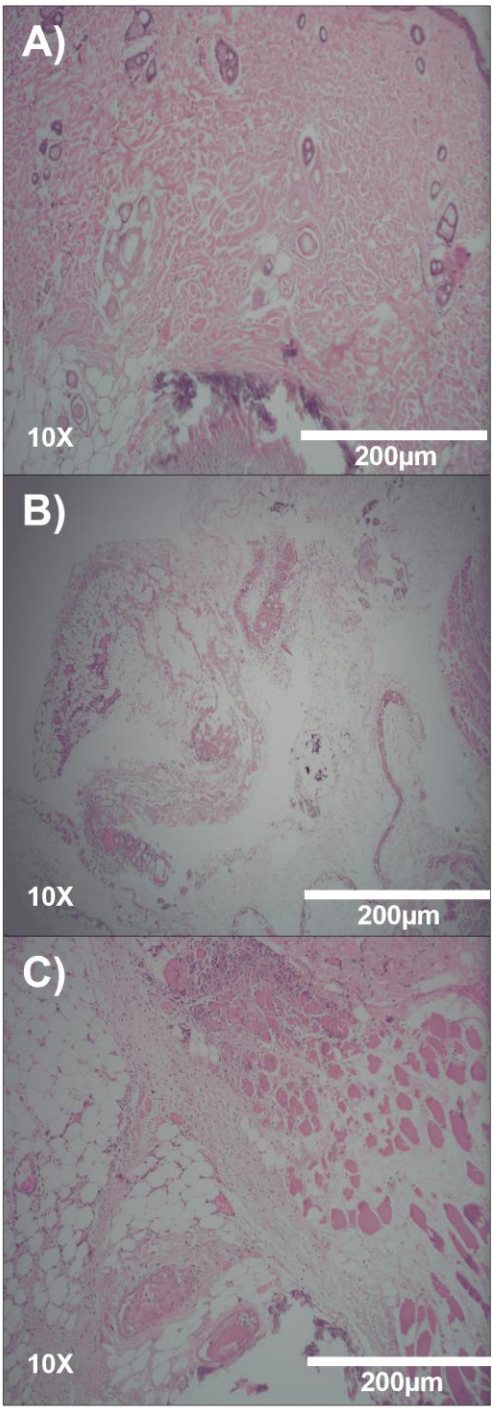


Figura 16. Análisis microscópico Dia Root Bio Sealer 72 h; Grafica de barras unidad de medida 200 micrómetros.

Tabla 1. Resultados prueba de comparaciones múltiples comparando los grupos experimentales contra el grupo control positivo.:

48 h			
Grupo	**Promedio conteo**	**DE**	**valor de *p***
Control Negativo	6.66	1.15	0.0001
CeraSeal	364.33	45.06	0.0018
Dia Root Bio Sealear	1526.66	110.3	0.2139
72 h			
Grupo	**Promedio conteo**	**DE**	**valor de p**
Control Negativo	6	1	0.037
CeraSeal	726.66	417.93	1
Dia Root Bio Sealear	1622.33	96	0.005

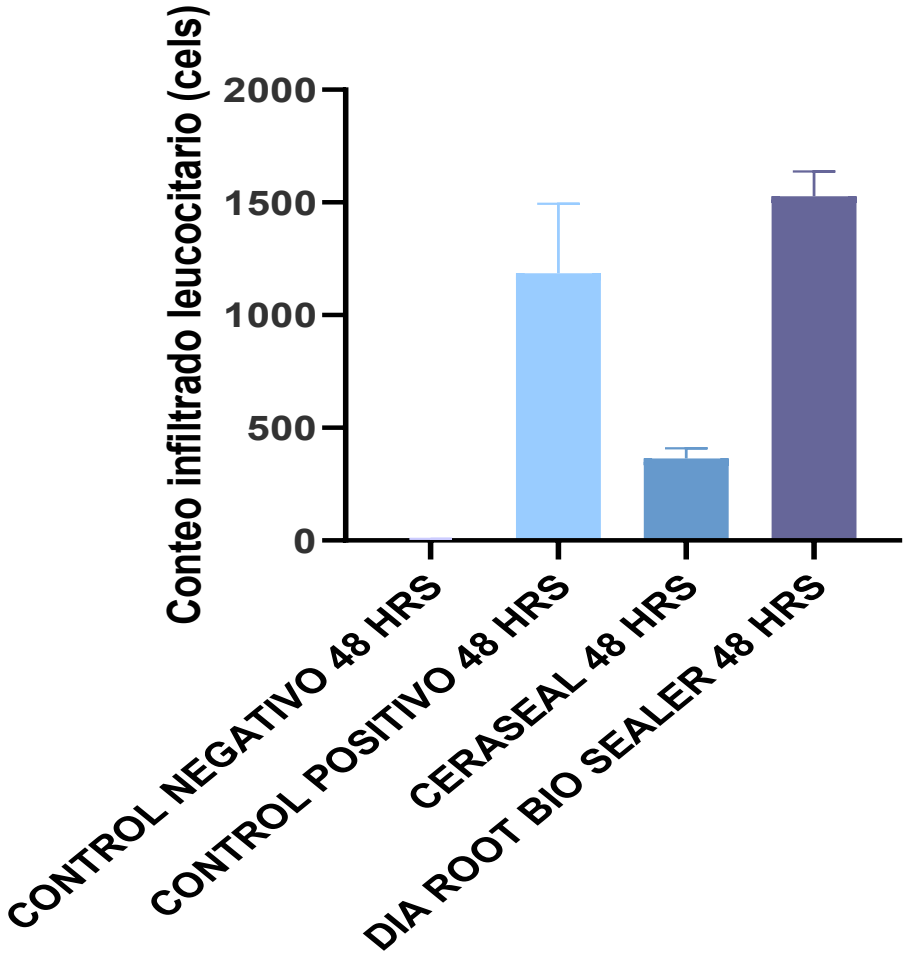


Figura 17: Conteo Infiltrado Leucocitario a 48 h en respuesta a Cementos Endodónticos Biocerámicos

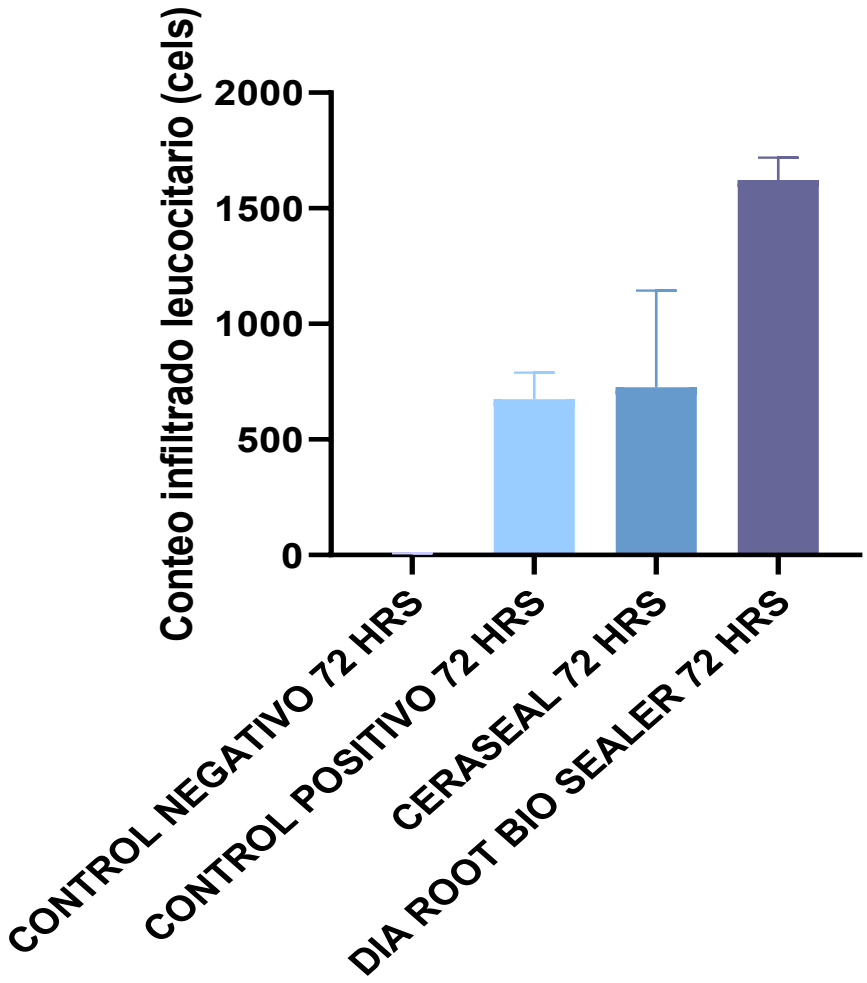


Figura 18. Conteo Infiltrado Leucocitario a 72 h en respuesta a Cementos Endodónticos Biocerámicos

9 DISCUSIÓN

La respuesta tisular observada en la evaluación macroscópica a 48 y 72 horas evidencia un comportamiento inflamatorio temprano característico de los materiales a base de silicato de calcio. A las 48 horas, CeraSeal generó una reacción leve a moderada, con incremento discreto del volumen y una coloración rosada tenue, mientras que Dia Root Bio Sealer indujo una inflamación más evidente, con mayor eritema y pérdida parcial de delimitación. Este patrón inicial concuerda con los mecanismos descritos para los biocerámicos, en los cuales la liberación temprana de iones calcio, el aumento del pH y la activación local de mediadores inmunes producen un reclutamiento inicial de células inflamatorias (19,25,28).

Nuestros hallazgos obtenidos son congruentes con lo reportado por Haji (19); quienes observaron un infiltrado inflamatorio severo a las 96 horas en materiales similares (BioRoot RCS, ZOE, CeraSeal), seguido de una reducción progresiva a tiempos largos (10 y 21 días). Aunque la severidad histológica temprana no se expresa necesariamente con la misma magnitud macroscópica, la tendencia general coincide: se presenta una fase inflamatoria aguda que tiende a disminuir conforme avanza el tiempo, sin manifestaciones de necrosis ni daño estructural severo.

A las 72 horas, en este estudio se documentó una reducción clara del proceso inflamatorio para ambos materiales, particularmente en CeraSeal, que mostró menor volumen, coloración más tenue y límites más definidos. En contraste, Dia Root Bio Sealer mantuvo un grado inflamatorio moderado constante. Esta evolución es consistente con los patrones de reparación descritos por Haji (19), donde los selladores basados en silicato de calcio muestran una recuperación progresiva y una integración tisular favorable en etapas subsecuentes.

Además, la interpretación de nuestros resultados se fortalece al considerar las evidencias del estudio de Huidobro-Guerrero (25). En dicho trabajo, CeraSeal, Bio-C

Sealer y Neo Sealer Flo, todos estos basados en silicato de calcio, demostraron excelente biocompatibilidad, sin presencia de tejido inflamatorio ni expresión de la molécula pro-inflamatoria IL-1β, tanto a 24 horas como a 21 días. Estos resultados indican que, aunque los selladores biocerámicos generan una respuesta inflamatoria inicial, dicha respuesta es transitoria, limitada y no progresa a inflamación sostenida, incluso en periodos más prolongados. Además, Huidobro-Guerrero reportó ausencia de expresión de osteocalcina en todos los cementos evaluados, lo cual concuerda con la etapa temprana del proceso tisular, la falta de marcadores osteogénicos en fases iniciales es esperada, ya que la osteomineralización ocurre posteriormente a la resolución del proceso inflamatorio. En este sentido, los hallazgos del segundo estudio complementan y respaldan la interpretación de nuestros resultados: la ausencia de necrosis, la delimitación clara del área afectada y la reducción progresiva de la inflamación a 72 horas son evidencia de una biocompatibilidad adecuada y con un comportamiento semejante al observado histológicamente en modelos subcutáneos.

Por lo anterior, los resultados de nuestro estudio muestran que tanto CeraSeal como Dia Root Bio Sealer inducen una reacción inflamatoria temprana moderada, propia de los materiales bioactivos, seguida de un proceso resolutivo a corto plazo, la disminución evidente de signos macroscópicos a las 72 horas sugiere que la respuesta tisular avanza hacia su estabilización, un comportamiento congruente con lo descrito para selladores biocerámicos que, aunque generan una fase inflamatoria inicial más notable que los selladores tradicionales, presentan una evolución favorable sin desencadenar procesos destructivo, lo que refuerza el potencial clínico de los selladores biocerámicos como materiales seguros, capaces de integrarse de manera favorable al tejido, aun ante la presencia de una respuesta inflamatoria inicial esperada dentro del proceso normal de adaptación y reparación.

En cuanto a los resultados histológicos obtenidos a 48 horas, estos muestran patrones consistentes con la literatura disponible sobre materiales biocerámicos, particularmente en modelos de implantación subcutánea similares a los utilizados en

este estudio. En el control negativo se observó un tejido íntegro, sin daño estructural y con un infiltrado inflamatorio mínimo o nulo, confirmando la ausencia de irritación en condiciones fisiológicas. Estos hallazgos coinciden con los controles reportados por Haji y Santos (19,28), donde los tejidos alrededor de tubos vacíos o sin estímulo mostraron arquitectura conservada y mínima respuesta inflamatoria.

En contraste, el control positivo con cloroformo presentó necrosis coagulativa extensa, ruptura de fibras y una infiltración masiva de células aparentemente polimorfonucleares. La morfología del daño cáustico observado coincide con la literatura en la cual agentes agresivos provocan desorganización tisular marcada y una reacción inflamatoria aguda intensa (29).

Por otro lado, en el análisis histológico, CeraSeal mostró una inflamación moderada, con preservación parcial de la arquitectura tisular y un infiltrado aparentemente de tipo mononuclear alrededor del material. No se observaron necrosis masivas ni hemorragias difusas, lo cual es consistente con su perfil biocompatible reportado previamente en el estudio de Haiji (19), CeraSeal generó un infiltrado inflamatorio severo inicial a las 96 horas, pero con rápida tendencia a la disminución en días posteriores. Aunque los tiempos no son idénticos, la tendencia es comparable: una reacción inflamatoria temprana pero menos agresiva que otros materiales, seguida de la reparación. Adicionalmente, Huidobro-Guerrero demostró que CeraSeal no generó tejido inflamatorio significativo ni expresión elevada de IL-1β a 24 horas ni a 15 días, lo cual soporta la idea de que la inflamación que se observa en este estudio a 48 horas corresponde a la fase inicial del proceso de reconocimiento tisular, sin progresión a inflamación sostenida (25).

Por otro lado, el infiltrado inflamatorio observado para Dia Root Bio Sealer fue notablemente mayor que en CeraSeal, alcanzando valores cuantitativos similares al control positivo, sin embargo, los signos de daño fueron menos evidentes que la

estimulación por el cloroformo, ya que no se observó necrosis coagulativa extensa inicial, sino desorganización moderada de fibras y un infiltrado denso alrededor del material. Este comportamiento corresponde al patrón descrito para otros biocerámicos como BioRoot, Biodentine o Bio-C Pulpo (materiales de composición cercana al Dia Root Bio Sealer), los cuales, según (29), inducen una inflamación aguda temprana intensa en los primeros días, asociada a liberación rápida de calcio, aumento de pH y estímulo inicial de citocinas proinflamatorias. De igual manera, Haiji reporta que BioRoot (químicamente cercano a Dia Root Bio Sealer) provoca infiltrados inflamatorios abundantes a 96 horas, mayores que los observados con CeraSeal, confirmando que la respuesta más intensa observada en nuestro estudio es congruente con los patrones previamente descritos (19).

A las 72 horas, el control negativo permaneció estable sin cambios estructurales, lo cual coincide con los controles histológicos reportados en los estudios de Haji, Santos y Delfino (19,28,30). El control positivo reveló una disminución parcial, pero persistente del daño, similar al patrón descrito para agentes cáusticos por Fonseca (29), donde el tejido mantiene necrosis residual y alta celularidad de tipo inflamatorio, en tiempo cortos.

A este tiempo, la infiltración observada en CeraSeal aumentó en comparación con 48 horas, aunque sin cambios estructurales severos. Este comportamiento es coherente con procesos inflamatorios fisiológicos normales, donde el pico inflamatorio ocurre entre 48–96 horas(19). Sin embargo, la preservación de la arquitectura muscular, la ausencia de necrosis y la delimitación del infiltrado respaldan su biocompatibilidad inicial. Huidobro encontró ausencia casi total de inflamación a 15 días en CeraSeal (25), lo cual sugiere que la reacción observada en nuestro estudio es un fenómeno limitado a las fases agudas. En el estudio de Haji, CeraSeal mostró notable disminución de la inflamación a 10 días y mínima reacción a 21 días, lo que coincide con una evolución rápida hacia la reparación (19).

Dia Root Bio Sealer mantuvo una elevada celularidad inflamatoria, incluso mayor que en el control positivo, lo cual resultó estadísticamente significativo. Esta diferencia puede interpretarse considerando la evidencia de materiales de composición semejante. Delfino demostró que los biocerámicos como Bio-C Pulpo y MTA-HP inducen un reclutamiento intenso de fibroblastos y células inflamatorias en los primeros días, asociado a altos niveles de proliferación (Ki-67) y secuencias de remodelación mediadas por FGF-1 e IL-10 (30)Es decir, un infiltrado elevado en fases tempranas no implica necesariamente citotoxicidad, sino un proceso activo de remodelación y regulación inmune. La ausencia de necrosis y la conservación estructural en nuestro estudio indica que, aunque Dia Root Bio Sealer genera una respuesta cuantitativamente mayor, esta podría representar una fase de transición hacia la reparación más que un daño irreversible. Adicionalmente, Santos mostró que materiales biocerámicos pueden generar inflamación inicial mayor que otros selladores, pero dicha inflamación disminuye significativamente en periodos posteriores (30 días), confirmando su adecuada tolerancia biológica (28).

10 CONCLUSIÓN

La respuesta tisular observada frente a CeraSeal evidenció una inflamación moderada y transitoria, acompañada de adecuada organización celular, lo que confirma su alta biocompatibilidad. En contraste, Dia Root Bio Sealer provocó una reacción inflamatoria más intensa y persistente, con signos de necrosis focal y desorganización tisular, posiblemente relacionados con su composición química y pH alcalino. En conjunto, los resultados confirman que, aunque ambos selladores generan respuesta inflamatoria inicial, CeraSeal presenta un perfil biocompatible superior, posicionándose como una alternativa prometedora para uso clínico seguro. Se recomienda realizar estudios prolongados (15–90 días) que incluyan métricas de bioactividad y regeneración tisular, a fin de evaluar su potencial en la inducción de tejido mineralizado y su desempeño a largo plazo en modelos biológicos vivos.

11 PERSPECTIVAS FUTURAS

Perspectiva 1:

Los resultados obtenidos sugieren la necesidad de incluir métricas de bioactividad y regeneración tisular en futuros estudios. Evaluar la capacidad de inducción de tejido mineralizado permitirá determinar el potencial osteoinductivo y reparador de CeraSeal y Dia Root Bio Sealer en fases prolongadas.

Perspectiva 2:

La evidencia histológica inicial abre la posibilidad de incorporar análisis moleculares y de expresión génica para identificar marcadores proinflamatorios y osteogénicos. Esto permitiría correlacionar la respuesta celular temprana con procesos de curación y diferenciación en tejidos periapicales.

Perspectiva 3:

Se propone desarrollar modelos experimentales extendidos a 15, 30 y 90 días para evaluar la integración biológica y el comportamiento del material a largo plazo. Estas investigaciones contribuirán a optimizar formulaciones biocerámicas con mayor estabilidad y respuesta tisular favorable en clínica endodóntica.

Perspectiva 4:

Se recomienda la inclusión de parámetros de bioactividad y regeneración tisular, evaluando la inducción de tejido mineralizado y la expresión de marcadores osteogénicos FA (Fosfatasa alcalina), OC (Osteocalcina), PICP (Propéptido C-terminal del procolágeno tipo I), NTX (Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I), Runx2, ALP (Alkaline Phosphatase), COL1A1 (Collagen Type I), Osterix (SP7), BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein 2), OCN (Osteocalcin), OPN (Osteopontin), BSP (Bone Sialoprotein), DMP1 (Dentin Matrix Protein 1), Osteonectina (SPARC); durante

periodos prolongados (15-90 días). Este enfoque permitirá correlacionar la biocompatibilidad temprana con el potencial reparador, consolidando el papel de los selladores biocerámicos como materiales regenerativos de última generación.

12 REFERENCIAS

1. Berman LH, Hargreaves KM. Cohen. Vías de la Pulpa [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2022. Available from: https://books.google.com.mx/books?id=309XEAAAQBAJ
2. Cohen S, Hargreaves KM. Vías de la pulpa. Elsevier Science; 2011.
3. Al-Haddad A, Aziz ZACA. Bioceramic-Based Root Canal Sealers: A Review. Vol. 2016, International Journal of Biomaterials. Hindawi Limited; 2016.
4. Abbas Litchman Pillai. Inmunología Celular y Molecular. 2011;
5. 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.
6. Zamparini F, Prati C, Taddei P, Spinelli A, Di Foggia M, Gandolfi MG. Chemical-Physical Properties and Bioactivity of New Premixed Calcium Silicate-Bioceramic Root Canal Sealers. Int J Mol Sci. 2022 Nov 1;23(22).
7. PDFREE COMUNIDAD ODONTOLOGICA [Internet]. Available from: www.pdfree.blogspot.com
8. Journal E. Tabassum and Khan: Endodontic failure [Internet]. Karachi, Pakistan; 2016 Sep. Available from: www.eurjdent.com
9. Libia Castilla D, María Ángeles Diez D, Glickman G, Bakland LK, Shraf Fouad AF, Hargreaves Scott Schwartz MA. Clasificación Clínica de Patología Pulpar y Periapical basada en AAE. Europe; 2009 Dec.
10. Soares IJ, Golberg F. Endodoncia Técnica y fundamentos. 1st ed. 2003. 1–330 p.
11. Ha JH, Kim HC, Kim YK, Kwon TY. An evaluation of wetting and adhesion of three bioceramic root canal sealers to intraradicular human dentin. Materials. 2018 Jul 25;11(8).
12. Özdemir O, Kopac T. Cytotoxicity and biocompatibility of root canal sealers: A review on recent studies. Vol. 20, Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials. SAGE Publications Ltd; 2022.
13. Ortega MA, Rios L, Fraile-Martinez O, Boaru DL, Leon-Oliva D De, Barrena-Blázquez S, et al. Bioceramic versus traditional biomaterials for endodontic

sealers according to the ideal properties. Vol. 39, Histology and Histopathology. Histology and Histopathology; 2024. p. 279–92.

14. Pertot WJ, Camps J, Remusat M, Proust JP. In vivo comparison of the biocompatibility of two root canal sealers implanted into the mandibular bone of rabbits.

15. Fonseca DA, Paula AB, Marto CM, Coelho A, Paulo S, Martinho JP, et al. Biocompatibility of root canal sealers: A systematic review of in vitro and in vivo studies. Materials. 2019 Dec 1;12(24):1–34.

16. Zamparini F, Prati C, Taddei P, Spinelli A, Di Foggia M, Gandolfi MG. Chemical-Physical Properties and Bioactivity of New Premixed Calcium Silicate-Bioceramic Root Canal Sealers. Int J Mol Sci. 2022 Nov 1;23(22).

17. Dia-Root BIO Sealer , Cemento Hidraulico Bioceramico – Lothus Medical Technology . 2024.

18. Yu-Na Lee, Min-kyeong Kim, Hee-Jin Kim, Mi-kyung Yu, Kwang-Won Lee. Evaluation of the root dentin bond strength and intratubular biomineralization of a premixed calcium aluminate-based hydraulic bioceramic endodontic sealer. Juornal of Oral Science. 2024;

19. Haji TH, Selivany BJ, Suliman AA. Sealing ability in vitro study and biocompatibility in vivo animal study of different bioceramic based sealers. Clin Exp Dent Res. 2022 Dec 1;8(6):1582–90.

20. META BIOMED CO . LTD. https://www.meta-biomed.com/bbs/board.php?bo_table=dental&wr_id=9. 2025.

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

22. inmunobiologia janeway 7ed.pdf.

23. Simsek N, Akinci L, Gecor O, Alan H, Ahmetoglu F, Taslidere E. Biocompatibility of a new epoxy resin-based root canal sealer in subcutaneous tissue of rat. Eur J Dent. 2015;9(1):31–5.

24. Benetti F, de Azevedo Queiroz ÍO, de Oliveira PHC, Conti LC, Azuma MM, de Oliveira SHP, et al. Cytotoxicity and biocompatibility of a new bioceramic endodontic sealer containing calcium hydroxide. Braz Oral Res. 2019;33.

25. Potencial Osteogénico BY, Cementos Selladores Base De Silicato De Calcio DA, Sealer NeoSealer Flo Por ASTRID AIMEE HUIDOBRO GUERRERO BCY. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.

26. López-García S, Myong-Hyun B, Lozano A, García-Bernal D, Forner L, Llena C, et al. Cytocompatibility, bioactivity potential, and ion release of three premixed calcium silicate-based sealers. Clin Oral Investig. 2020 May 1;24(5):1749–59.

27. Servicio Nacional de Sanidad I y CAG. NOM 062 ZOO 1999 Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria Gobierno gob.mx. 2001 Aug 22;

28. Santos JM, Pereira S, Sequeira DB, Messias AL, Martins JB, Cunha H, et al. Biocompatibility of a bioceramic silicone-based sealer in subcutaneous tissue. J Oral Sci. 2019;61(1):171–7.

29. 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.

30. Delfino MM, Jampani JL de A, Lopes CS, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M, Sasso-Cerri E, et al. Participation of fibroblast growth factor-1 and interleukin-10 in connective tissue repair following subcutaneous implantation of bioceramic materials in rats. Int Endod J. 2023 Mar 1;56(3):385–401.